



# 宿主防御肽抗病毒感染机制研究进展

万超<sup>1</sup>, 彭练慈<sup>1,2</sup>, 叶超<sup>1,2\*</sup>

1 西南大学动物医学院 动物健康与动物性食品安全国际合作联合实验室, 重庆 400715

2 草食动物科学重庆市重点实验室, 重庆 400715

万超, 彭练慈, 叶超. 宿主防御肽抗病毒感染机制研究进展[J]. 微生物学报, 2023, 63(4): 1305-1317.

WAN Chao, PENG Lianci, YE Chao. Research progress in the mechanism of host defense peptides antagonizing viral infection[J]. *Acta Microbiologica Sinica*, 2023, 63(4): 1305-1317.

**摘要:** 宿主防御肽是一类广泛存在于脊椎动物的小分子多肽, 具有广谱的抗菌活性以及抗炎、细胞趋化、促进血管生成和修复损伤等免疫调节功能。以往的研究多集中在宿主防御肽抗细菌和真菌感染的研究上。近年来大量研究发现, 宿主防御肽也具有广泛的抗病毒活性, 在临床各类病毒病的预防和治疗上具有潜在的应用前景。本文围绕宿主防御肽直接杀伤病毒、调节病毒感染过程和参与宿主抗病毒天然免疫调节这3个方面的作用机制进行综述, 为宿主防御肽抗病毒相关研究和相关抗病毒生物药物的研发提供参考和借鉴。

**关键词:** 宿主防御肽; 病毒; 机制

资助项目: 国家自然科学基金(31902256, 32102684); 重庆市自然科学基金(cstc2021jcyj-msxm2218); 重庆生猪产业技术体系项目(20211105); 重庆市高校创新研究群体项目(CXQT20004)

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (31902256, 32102684), the Chongqing National Natural Science (cstc2021jcyj-msxm2218), the Chongqing Pig Industry Technology System (20211105), and the Foundation for Innovation Research Group in Chongqing Universities (CXQT20004).

\*Corresponding author. E-mail: yechao123@swu.edu.cn

Received: 2022-08-06; Accepted: 2022-10-12; Published online: 2022-10-14

# Research progress in the mechanism of host defense peptides antagonizing viral infection

WAN Chao<sup>1</sup>, PENG Lianci<sup>1,2</sup>, YE Chao<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup> Joint International Research Laboratory of Animal Health and Animal Food Safety, College of Veterinary Medicine, Southwest University, Chongqing 400715, China

<sup>2</sup> Chongqing Key Laboratory of Herbivore Science, Chongqing 400715, China

**Abstract:** Host defense peptides are a class of small molecular peptides ubiquitous in vertebrates, with a broad spectrum of antimicrobial activities and immunomodulatory functions such as anti-inflammation, regulation of cell chemotaxis, promotion of angiogenesis, and repair of injury. The previous studies about host defense peptides mainly focused on the resistance against bacterial and fungal infections. The recent studies have demonstrated that host defense peptides have a wide range of antiviral activities and thus have potential application prospects in the prevention and treatment of viral diseases. This paper reviews the molecular mechanisms of host defense peptides against viral infections, which include direct killing of viruses, regulation of viral infection, and participation in host immune regulation against viral infections, which will provide a reference for the research on host defense peptides against viral infections and the development of host defense peptides as new antiviral biological agents.

**Keywords:** host defense peptides; virus; mechanism

病毒病是一类严重危害人畜健康的传染性疾病,具有传播迅速、动物发病率和死亡率高等特点,对人类和动物健康构成了巨大威胁。比如,当前在全球大流行的新型冠状病毒肺炎疫情,已在全球 226 个国家和地区传播流行,并导致超过 620 万名患者死亡,给人类生活和全球经济造成了重大影响<sup>[1]</sup>;另外,2018 年传入我国的非洲猪瘟,在短短 1 年时间内,就在我国各省份相继形成疫情,导致超过 116 万头猪被扑杀,给我国养猪业造成了巨大的经济损失<sup>[2]</sup>。

目前针对各类人畜的病毒病主要通过研制相关疫苗进行防治,但是疫苗主要起预防作用,并不能消灭病毒的感染,而且病毒能够通过变异逃避宿主的免疫应答而导致疫苗的免疫效果不佳,临床上迫切需要开发新的广谱抗病毒药物进行病毒病的治疗。宿主防御肽作为一种生物体产

生的小分子多肽,因其抗菌谱广、无残留、不易产生耐药性等特点而受到广泛关注。近年来,宿主防御肽也被发现具有抗病毒活性,在各类病毒病的预防和治疗上具有潜在的应用价值<sup>[3]</sup>。本文结合近年国内外相关研究进展,围绕宿主防御肽在直接杀伤病毒(图 1)<sup>[4]</sup>、调节病毒感染过程和参与宿主抗病毒天然免疫调节这 3 个方面的作用机制(图 2)进行综述,为宿主防御肽抗病毒研究和相关抗病毒药物的开发提供新思路。

## 1 宿主防御肽概述

宿主防御肽(host defense peptides, HDPs)是生物体产生的一类具有抗菌活性的小分子多肽<sup>[5]</sup>。HDPs 一般是由 30–60 个氨基酸构成的短肽,多呈阳离子性,具有良好的热稳定性,其不仅有广谱的抗菌活性<sup>[6-7]</sup>,还有抗真菌、抗寄生虫、

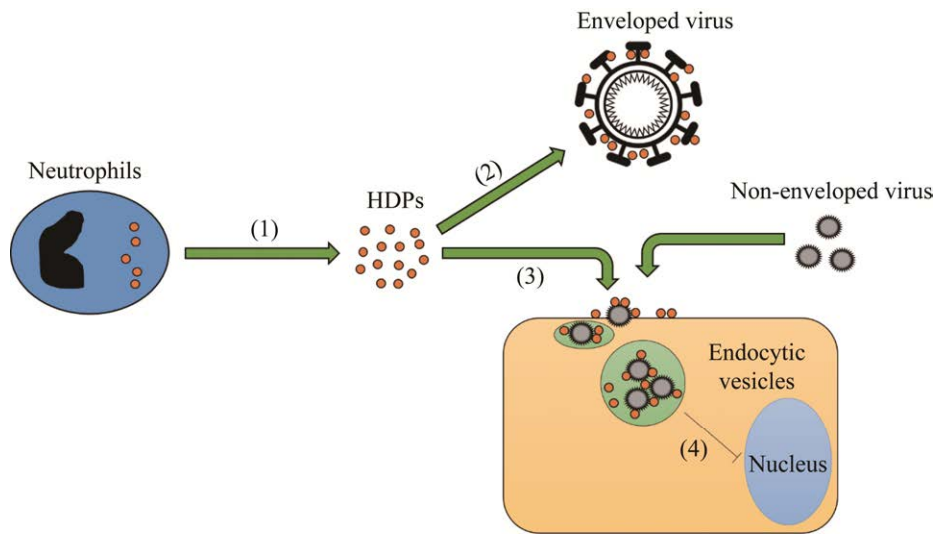


图 1 宿主防御肽直接杀伤病毒作用的机制<sup>[4]</sup>

Figure 1 Mechanisms of direct viral killing by host defense peptides<sup>[4]</sup>. (1): HDPs are produced in neutrophils and released extracellularly when pathogenic microorganisms invade; (2): HDPs bind to enveloped virus and destroy their envelopes; (3): HDPs attach to the capsids of non-enveloped virus and cell membranes; (4): HDPs block virus uncoating and the subsequent nuclear translocation.

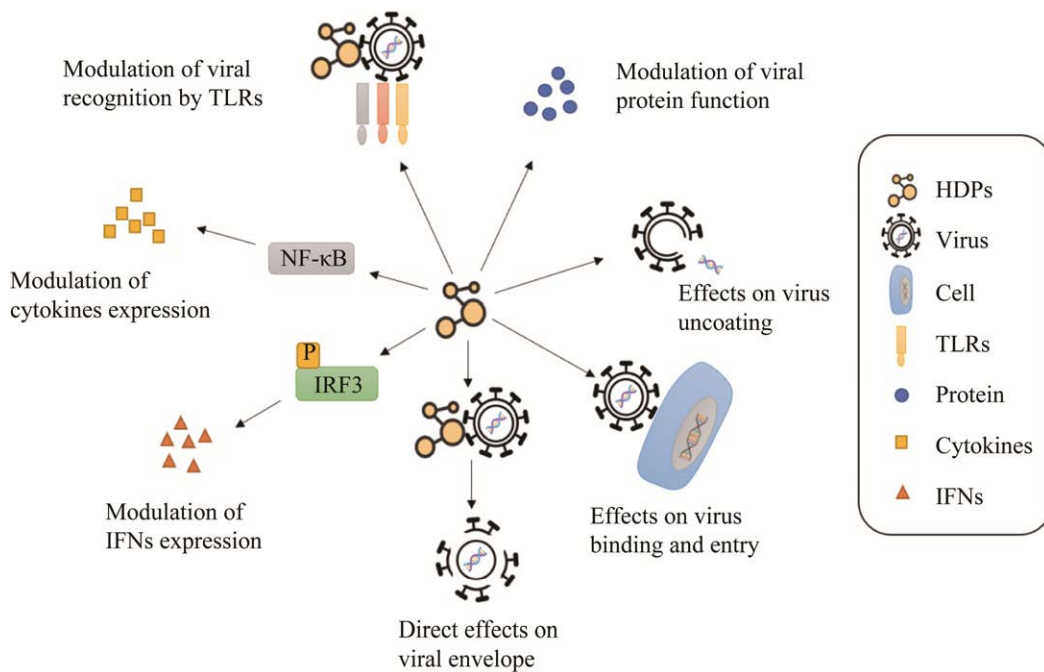


图 2 宿主防御肽介导的抗病毒作用的分子机制

Figure 2 Molecular mechanisms of antiviral activity mediated by host defense peptides.

抗肿瘤活性和免疫调节功能<sup>[8-10]</sup>。由于 HDPs 主要通过静电吸引聚集于细菌表面，进而诱导微生物细胞膜去极化和破坏细胞膜的完整性，因此不易引起细菌耐药性<sup>[11-12]</sup>，在细菌疾病防治方面具有广阔的应用前景。

HDPs 可分为阳离子和阴离子宿主防御肽，其中阳离子宿主防御肽占大多数，包括抗菌肽(cathelicidins)和防御素(defensins) 2 类<sup>[13]</sup>。在脊椎动物中，cathelicidins 在结构和功能上均具有多样性<sup>[14]</sup>。不同物种编码 cathelicidins 基因的数量不同，例如人类、小鼠和狗只有 1 个 cathelicidin 编码基因，而在某些种类鱼、两栖动物、爬行动物、鸟类和其他大多数哺乳动物中发现了 2–11 个 cathelicidin 编码基因<sup>[15-16]</sup>。Cathelicidin 编码序列构成非常保守，其前体序列由 4 个外显子编码的 N 端信号肽序列、保守的中间 cathelin 区域和易变异的 C 端成熟 cathelicidin 序列组成，经蛋白水解后形成成熟的功能性肽<sup>[17]</sup>。一般来说，成熟的 cathelicidin 可分为 4 类：在生理条件或生物膜存在下含螺旋构象的  $\alpha$ -螺旋肽或线性肽，某些氨基酸如甘氨酸、丝氨酸、脯氨酸或色氨酸组成比例较高的线性多肽，以及通过二硫键而维持稳定结构的 2 类肽，即  $\beta$  结构肽和环肽。其中， $\alpha$ -螺旋肽在脊椎动物中分布最广泛，包括 LL-37、BMAP-27 和 cathelicidin-BF 等，而其他结构类型仅在某些物种中交叉存在<sup>[18]</sup>。

Defensins 是一种富含半胱氨酸的阳离子多肽，具有特殊的半胱氨酸基和多个精氨酸和亮氨酸<sup>[19]</sup>。根据结构和进化特征，防御素可分为  $\alpha$ -防御素、 $\beta$ -防御素和  $\theta$ -防御素。其中， $\alpha$ -防御素主要存在于人的中性粒细胞和小肠 Paneth 细胞中。人中性粒细胞  $\alpha$ -防御素一般被称为人中性粒细胞肽(human neutrophil peptides, HNPs)，包括 HNP1、2、3 和 4，其中 HNP1、2 和 3 含量

是最丰富的。与许多宿主防御肽一样，它们也是以非活性前肽的形式产生，这些肽在中性粒细胞分化过程中经历蛋白水解成熟，最终存在于成熟的中性粒细胞中<sup>[20]</sup>。而肠道  $\alpha$ -防御素、人防御素(human defensins, HDs) HD5 和 HD6 在 Paneth 细胞中以非活性前体的形式表达，然后被分泌到肠腔中，最终被胰蛋白酶水解活化为成熟形式<sup>[21]</sup>。相比于  $\alpha$ -防御素只在哺乳动物中表达， $\beta$ -防御素的表达则更为广泛，存在于鱼、鸟和哺乳动物的上皮细胞和髓细胞中。其中，人  $\beta$ -防御素(human beta-defensins, HBDs) 1、2、3 和 4 在多种黏膜上皮细胞中表达，因此能参与抵御微生物定殖的黏膜固有免疫，并且其基因经严格转录调控后产生前肽，进而被信号肽酶切割成活性形式。同时，其基因表达由 Toll 样受体介导的免疫应答所诱导，因此可作为先天免疫反应的一部分被调节<sup>[22]</sup>。在 3 种防御素中，对于  $\theta$ -防御素的研究最少，其仅存在于特定的非人灵长类动物中<sup>[23]</sup>。

以往宿主防御肽的相关研究多集中在抗细菌和真菌感染的研究上，对宿主防御肽抗病毒的研究较少。近期研究表明，宿主防御肽在宿主抵御病毒感染中发挥重要作用，比如在 cathelicidins 家族中，人抗菌肽 LL-37 对包括甲型流感病毒(influenza A virus, IAV)、丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)、牛痘病毒(vaccinia virus, VV)、呼吸道合胞病毒(respiratory syncytial virus, RSV)、人类免疫缺陷病毒 1 型(human immunodeficiency virus 1, HIV-1)等多种病毒感染具有抑制作用<sup>[24]</sup>；鼠抗菌肽 CRAMP 能够降低寨卡病毒(Zika virus, ZIKV)的传染性，对 ZIKV 引起的雄性小鼠不育具有一定的保护作用<sup>[25]</sup>；从蛇毒中分离得到抗菌肽 BF-30 能够有效地抑制流感病毒株 H1N1 和 H3N2，并在体内显著地保护小鼠免受流感病毒的感染<sup>[26]</sup>。由此

可见, 各类宿主防御肽在拮抗病毒感染方面都发挥着重要的作用, 对于病毒病治疗新策略制定具有重要意义。同时, 研究发现宿主防御肽的抗病毒活性主要表现为直接杀伤病毒以及通过免疫调节来改变病毒感染的能力, 虽然这 2 种属性对于宿主抵御感染的相对意义还不清楚, 但是毋庸置疑其抗感染的属性将受到越来越多的关注。本文旨在围绕宿主防御肽直接杀伤病毒、调节病毒感染过程和参与宿主抗病毒天然免疫调节这 3 个方面的作用机制进行综述, 探讨宿主防御肽作为一种多肽分子试剂在抗病毒方面的应用前景。

## 2 宿主防御肽对病毒的直接杀伤作用

### 2.1 对包膜病毒的杀伤作用

宿主防御肽不仅能够抵御细菌的感染, 还具有广谱抗包膜病毒感染作用。宿主防御肽等电点较高, 大多数宿主防御肽为阳离子多肽, 而病毒包膜一般偏酸性、带负电, 因此, 宿主防御肽能够通过静电吸引与包膜病毒膜结构相互作用破坏病毒包膜, 从而实现直接的抗病毒作用。研究认为宿主防御肽采用一种所谓的“地毯模型”直接杀伤病毒, 即宿主防御肽不断聚集并呈地毯状平行覆盖在病毒包膜的表面, 当数目达到一定程度时可在膜上瞬间形成缺口, 破坏膜的完整性。

已有研究表明, 在 cathelicidins 家族中, 人抗菌肽 LL-37 就以“地毯模型”直接破坏 VV 的包膜, 而且其 KS-30 结构域对 VV 以及大肠杆菌、金黄色葡萄球菌和链球菌等的感染均表现出最强的抑制效应, 该结构域的这种广谱抑制作用进一步证明膜破坏作用是 LL-37 抑制 VV 的主要机制<sup>[27]</sup>; 同时, LL-37 和 CRAMP 也能够通过直接破坏 IAV 的包膜从而影响其在宿主细胞里

的存活和扩增, 且经 LL-37 治疗的 IAV 感染小鼠肺部促炎细胞因子浓度低于未用抗菌肽治疗的感染小鼠<sup>[28-30]</sup>; LL-37 通过诱导 RSV 包膜的直接损伤, 破坏病毒颗粒, 阻断 RSV 与上皮细胞结合从而阻断其感染, 外源给予 LL-37 治疗可显著降低小鼠肺部病毒滴度从而改善小鼠的生存情况<sup>[31]</sup>; LL-37 也能够减少卡波西肉瘤相关疱疹病毒(Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus, KSHV)内化到人类口腔上皮细胞系 OKF6/Tert-1 及其随后的感染, 这是由于该肽具有破坏 KSHV 病毒包膜的能力<sup>[32]</sup>。本课题组成员近年来的研究也表明鸡源抗菌肽 CATH-B1 能够直接与 IAV 结合, 并且通过聚集和破坏病毒颗粒使病毒失去感染性<sup>[33]</sup>。因此, 以上研究表明抗菌肽对多种包膜病毒具有直接杀伤作用。

此外, 防御素能够与病毒体结构组分特别是包膜病毒的脂质双分子层之间的直接相互作用, 从而破坏病毒结构并使其失去传染性。研究发现暴露于中和性 HBD2 的 RSV 的脂质双分子层在电镜下可见明显受损, 同时大量病毒的蛋白质在密度梯度中更易漂浮, 这表明大多数病毒颗粒被破坏<sup>[34]</sup>。虽然防御素对许多包膜病毒具有广泛的中和作用, 但是针对于不同的包膜病毒,  $\alpha$ -防御素的敏感性不同。有研究表明, 兔子 NP-1 和 NP-2 抑制单纯疱疹病毒 I 型(herpes simplex virus type 1, HSV-1) 的效果高达 1 000 倍、水泡性口炎病毒(vesicular stomatitis virus, VSV)高达 100 倍、IAV 高达 56 倍, HSV-2 可达 10 倍, 但对巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)没有抑制作用。同样, HNP1 能够有效地抑制 HSV-1 (1 000 倍)和 HSV-2 (100 倍), 但仅轻微抑制 CMV (6 倍)、VSV (7 倍)和 IAV (6 倍)<sup>[35]</sup>。防御素对于病毒包膜的破坏取决于其脂质双分子层的组成, 带负电荷的磷脂更容易受到破坏, 而对于中性的双分子层基本没有影响。而病毒

包膜的脂质含量可能因病毒家族的不同而存在差异。因此病毒对防御素易感性的不同可能与包膜脂质组成的差异密切相关。

## 2.2 对非包膜病毒的杀伤作用

虽然目前大部分的研究发现宿主防御肽抗病毒活性主要依赖于其破坏病毒包膜的特性,但有研究发现宿主防御肽对非包膜病毒也有抑制作用。

比如,抗菌肽 LL-37 在感染 A549 细胞前与非包膜病毒人腺病毒(human adenovirus type 19, HAdV-19)预孵育,其对 HAdV-19 感染会产生时间依赖性的抑制作用<sup>[36]</sup>。此外,LL-37 在人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)诱导的常见皮肤疣和生殖器组织中都有表达,并且 LL-37 能够有效抑制 HPV16 的感染<sup>[37]</sup>。这表明,尽管很多病毒缺乏包膜,但 LL-37 仍对其表现出抗病毒活性。此外,猪抗菌肽 PG-1 和羊抗菌肽 SMAP-29 均能与非包膜病毒人鼻病毒(human rhinovirus, HRV)发生直接作用而拮抗病毒感染,而不是通过诱导宿主细胞的凋亡或坏死<sup>[38-39]</sup>。

防御素 HD5 结合非包膜病毒 HAdV-C 会增加衣壳对机械力或热的抵抗力。这一效应与 HD5 结合病毒粒子后抑制粒子的脱壳相关,类似于未加工的前体衣壳蛋白的 HAdV-C 基因突变体。脱壳失败会阻止内部衣壳蛋白的释放,从而阻止 HAdV-C 从核内体逃逸以及将病毒基因组注入细胞核进行复制<sup>[40]</sup>。而人  $\alpha$  防御素能直接结合 HAdV 的裸露外壳,使其不能发生构象改变并阻碍病毒蛋白 pVI 的暴露,从而阻止病毒核酸由内涵体中释放,导致病毒颗粒在早期内涵体和溶酶体中积聚而无法进入感染周期,从而抑制 HAdV 的感染<sup>[41]</sup>。与防御素引起包膜病毒粒子的不稳定而损害其传染性不同,防御素主要通过与非包膜病毒衣壳的相互作用

稳定病毒粒子从而产生类似的抑制作用<sup>[42]</sup>。因此, cathelicidins 和 defensins 家族宿主防御肽对非包膜病毒也具有直接抑制作用<sup>[43]</sup>,不过宿主防御肽对非包膜病毒直接作用的相关研究还较少,相关机制还有待进一步探究。

## 3 宿主防御肽抑制病毒感染过程的机制

### 3.1 抑制病毒的吸附与入侵

吸附和入侵是病毒感染宿主细胞过程中的第一步,是病毒复制过程中的重要阶段。研究表明,多种宿主防御肽能够通过影响病毒对靶细胞的吸附和入侵来抑制相关病毒的感染。

Cathelicidins 家族抗菌肽 PG-1 能够通过阻断猪繁殖与呼吸综合征病毒(porcine reproductive and respiratory syndrome virus, PRRSV)对非洲绿猴胚胎肾细胞的吸附,从而抑制病毒感染<sup>[44]</sup>;在 HSV-1 吸附感染阶段,LL-37 也能够通过抑制 HSV-1 对细胞的吸附来保护人类角膜上皮细胞免受 HSV-1 感染<sup>[45]</sup>。最近研究表明 LL-37 既能够与 SARS-CoV-2 的纤突蛋白结合,也与 ACE2 的羧基酶结构域结合,进而抑制 SARS-CoV-2 的吸附与入侵<sup>[46]</sup>。

防御素 defensins 在影响病毒的吸附和入侵中也发挥重要作用。在 HSV 感染中,多种 defensins 能够通过与其糖蛋白 B (glycoprotein B, gB)或其对应宿主受体硫酸乙酰肝素的结合来抑制 HSV 对细胞的吸附与入侵。其中 HNP1-3 和 HD5 主要通过与其 gB 结合,以阻止病毒吸附于细胞上;HNP4 和 HD6 则可与 HSV 感染的受体硫酸乙酰肝素发生竞争性结合,从而抑制病毒感染;而 HBD3 是唯一能同时结合 gB 和硫酸乙酰肝素的防御素<sup>[47]</sup>。类似的,HNP1-4 可结合 HIV-1 的 gp41 和 gp120 蛋白,以及细胞表面受体 CD4。抗体竞争试验发现,

在 gp120 上的 HNP1 和 HNP2 结合位点定位到了 CD4 和共受体结合位点, 相反, 在 CD4 上的 HNP1 和 HNP2 结合位点则定位到了 gp120 结合位点<sup>[48]</sup>。总之, 防御素能够直接干扰 HIV-1 的结合与入侵。另外, HD5 可直接作用于多瘤病毒(BK virus, BKV), 使 BKV 发生凝集, 阻止病毒与细胞受体结合, 从而显著抑制其对细胞的吸附<sup>[49]</sup>。以上研究表明, 防御素能够通过病毒或宿主相互作用, 影响病毒的吸附与入侵, 从而实现病毒对细胞感染的抑制。

### 3.2 抑制病毒侵入细胞后的感染过程

病毒实现成功感染不仅需要穿透宿主细胞膜, 还涉及病毒基因转录、蛋白质合成、病毒组装和释放等过程, 以上过程都必须发生才能完成一个完整的病毒复制循环。研究发现, cathelicidins 家族宿主防御肽能够通过调节病毒编码蛋白的功能来拮抗病毒的感染。NS2B-NS3 丝氨酸蛋白酶是登革热病毒(dengue virus, DENV)的一个重要功能蛋白, 对于 DENV 的复制过程至关重要, 被认为是设计抗病毒药物的潜在靶点, 而猪抗菌肽 PG-1 能够抑制 NS2B-NS3 丝氨酸蛋白酶的活性从而抑制 DENV 的感染<sup>[50]</sup>; 研究表明, 人抗菌肽 LL-37 也能够与 HIV-1 编码的逆转录酶发生相互作用, 并以剂量依赖的方式抑制其逆转录酶活性<sup>[51]</sup>; 同时 LL-37 能够减少 HCV 核心抗原的表达, 降低 HCV 的感染力<sup>[52]</sup>。此外, 防御素 HD5 能够通过直接和 HAdV 衣壳蛋白作用, 进而阻止其脱壳、释放内溶蛋白 VI 以及复制过程, 从而导致 HAdV 仍然停留在核内/溶酶体途径中, 而没有转移到细胞核<sup>[53]</sup>。在病毒侵入细胞后添加 HNP1 和 HD5 也能够阻止 HSV-1 和 HSV-2 感染, HNP2 和 HD5 可以结合 HSV-2 DNA, 这可能通过阻断病毒基因表达来抑制其感染。对于对 HNP1-4 和 HD5 敏感的多种类型的乳头瘤病毒来说, 唯一已知

被防御素抑制的步骤是 HPV-16 基因组的核定位过程。总之, 尽管病毒侵入细胞后的感染过程是较为复杂的, 但是不可否认的是, 宿主防御肽在其中能够发挥非常关键的抑制病毒复制的作用。

## 4 宿主防御肽调节宿主天然免疫的机制

### 4.1 影响 Toll 样受体对病毒的识别

Toll 样受体(Toll-like receptors, TLRs)是免疫系统中一组跨膜、非催化的蛋白质, 是存在于机体的一类重要的模式识别受体<sup>[54]</sup>。研究表明, 宿主防御肽与多种 Toll 样受体信号通路具有复杂的相互作用, 其可通过与病毒基因组的结合, 影响 Toll 样受体的识别和免疫应答<sup>[55]</sup>。

比如, TLR9 是一种 CpG DNA 的传感器, 可以识别病毒和细菌的 CpG DNA<sup>[56]</sup>。抗菌肽 LL-37 能够通过微生物 DNA 结合诱导 TLR9 激活, 从而增强 TLR9 对病毒和细菌的 CpG DNA 的识别。此外, TLR3 可以感知病毒的 dsRNAs<sup>[57]</sup>, LL-37 和其他阳离子多肽可增强病毒 dsRNA 类似物 poly (I:C)诱导的 TLR3 信号激活, 以及增强 TLR3 对呼肠孤病毒 dsRNA 的应答, 从而激活炎症反应<sup>[58-59]</sup>。不过, LL-37 也能够通过与 poly (I:C)形成强复合物和部分抑制 poly (I:C)与 TLR3 的结合, 从而抑制 TLR3 信号通路<sup>[60]</sup>。TLR7 和 TLR8 主要识别的是 ssRNA<sup>[61]</sup>, 在抵御病原体入侵方面起着至关重要的作用。研究表明, LL-37 能够通过静电作用与细胞外 self-RNA/DNA 片段形成复合物来增强 TLR7/8 的信号传导<sup>[62]</sup>。

防御素 HNP-1 也可以直接或间接影响 TLRs 介导的先天免疫反应。研究表明 HNP-1 能够与 HAdV-C5、HAdV-D26 和 HAdV-B35 的

衣壳直接结合,并将病毒定位到 TLR4 复合物以促进 HAdV 的侵入,而且诱导 NLRP3 炎症小体激活和 IL-1 $\beta$  释放<sup>[63]</sup>。此外,小鼠  $\beta$  防御素 2 (mDF2beta)可作为 TLR4 的内源性配体直接作用于未成熟的树突状细胞,诱导共刺激分子的上调和树突状细胞成熟。这些活动反过来又在体内触发强大的 I 型极化适应性免疫反应,提示 mDF2beta 可能在对抗病原体和自身抗原或肿瘤抗原的免疫监视中发挥重要作用<sup>[64]</sup>。HBD3 也能以一种 TLR 依赖的方式激活单核细胞和髓系树突状细胞共刺激分子 CD80、CD86 和 CD40 的表达,其激活单核细胞是通过与 TLR1/2 相互作用介导,进而导致下游 MyD88 的信号传导、IL-1 受体相关激酶 1 磷酸化和 NF- $\kappa$ B 的激活<sup>[65]</sup>。可见,TLRs 信号不仅受微生物模式的识别,也可以被宿主来源的多肽所调节。因此,宿主防御肽在调节 Toll 样受体对病毒的识别和宿主抗病毒应答中发挥着关键作用。

#### 4.2 调节病毒感染引起的炎症反应

宿主防御肽作为生物体内具有免疫调节功能的小分子,在病毒感染引起的炎症过程中起着重要的作用<sup>[66]</sup>。研究表明,IAV 感染会诱导 TNF、IL-6、IL-8 等促炎性因子产生,从而导致各类综合征和肺损伤发生。但是,人抗菌肽 LL-37 可降低 IAV 引起的嗜中性粒细胞 IL-8 的释放从而减轻对肺损伤的影响<sup>[67]</sup>,鸡抗菌肽 CATH-2 能通过调节 TLR2/4 激活来调控 IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 TNF- $\alpha$  等炎性细胞因子分泌<sup>[68]</sup>。本课题组也发现 CATH-2 通过激活 NLRP3 炎症小体促进 LPS 处理的中性粒细胞 IL-1 $\beta$  成熟和分泌,且 JNK 信号通路参与了该激活过程<sup>[69]</sup>。本课题组成员还发现鸡抗菌肽 CATH-B1 表现出良好的抗 IAV 感染活性,而且能够下调 IAV 诱导的炎症细胞因子(IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 IL-8)的表达。总之,以上抗菌肽所表现出的调节病毒诱导炎症反应

的能力,为相关病毒病治疗策略的研究提供了重要参考和思路。

防御素也具有调控细胞因子和趋化因子表达的功能。髓系  $\alpha$  防御素能够上调巨噬细胞中 CC 趋化因子 MIP-1 $\alpha$  和 MIP-1 $\beta$  的表达和分泌,同时,HNP1 和 HBD1 处理单核细胞衍生的 DCs 后增强了促炎因子 TNF- $\alpha$  和 IL-6 的分泌水平。HBD3 能够诱导活化的 T 细胞中 IL-2 和 IL-10 的分泌,但是不影响 IFN- $\gamma$  的分泌。同样,鼠  $\beta$  防御素 MBD2 可通过激活未成熟的 DCs 增强 IL-12、IL-1 $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  的表达和分泌<sup>[70]</sup>。以上证据表明防御素是促炎的,但是也有研究表明它们也具有抗炎作用。HNPs 在活化的人单核细胞衍生的巨噬细胞上具有抗炎作用,表现为 TNF- $\alpha$ 、IL-8 和 IL-1 $\beta$  分泌的减少。而 HBD3 也可以阻断 LPS 处理的单核细胞中 TNF- $\alpha$  和 IL-6 的分泌,并降低 LPS 处理的小鼠血清中的 TNF- $\alpha$  水平。这种效应是通过 HBD3 的内化并进而干扰 MyD88 依赖性和非依赖性 TLR 信号传导而发生<sup>[71]</sup>。总之,防御素具有调节宿主炎症反应的能力,但是其促炎和抗炎活性如何在体内平衡以及如何发挥抗病毒作用尚需要进一步研究。

#### 4.3 调节宿主干扰素信号通路

干扰素(interferons, IFNs)通路介导的免疫应答是宿主抵御病毒感染的第一道防线。病毒入侵宿主后会被模式识别受体以及一些胞质传感器所识别<sup>[72]</sup>,诱导干扰素调节因子(interferon regulatory factors, IRFs)磷酸化<sup>[73]</sup>,磷酸化的 IRFs 入核进而诱导 I 型干扰素产生,干扰素进一步诱导相关干扰素刺激基因(interferon-stimulated genes, ISGs)的产生,从而发挥抗病毒作用。

研究发现,抗菌肽可通过调节干扰素信号通路来抑制病毒的感染,其主要的机制是通过诱导 IRFs 的磷酸化促进 IFNs 和 ISGs 的产生来



抑制病毒的感染。人抗菌肽 LL-37 衍生肽 GF-17 和牛抗菌肽 BMAP-27 衍生肽 BMAP-18 能够通过调节 I 型 IFN 信号通路介导抗 ZIKV 的作用<sup>[74]</sup>；对于属于非包膜病毒的肠道病毒 71 型(enterovirus 71, EV71)的感染，LL-37 和 CRAMP 虽然对其没有直接的杀灭作用，但其能够增加 IFN- $\beta$  的表达和 IRF3 的磷酸化，显著降低 IL-6 的产生和 MAPK 的活化，从而显著抑制 EV71 的复制<sup>[75]</sup>。因此，抗菌肽可通过增强干扰素调节因子的磷酸化来上调 I 型干扰素的表达，进而抑制病毒的复制。此外，I 型干扰素可被分泌到胞外通过自分泌或旁分泌的方式与细胞上相应受体结合，并经 JAK-STAT 通路激活下游大量 ISGs 的产生。这些 ISGs 分子常作为重要的宿主限制性因子表现出显著的抗病毒活性，而抗菌肽是否具有抑制 ISGs 和 JAK-STAT 通路激活的活性及其作用机制还有待深入探究。

虽然防御素对 IFN 信号通路的调节尚未见有相关研究，但是有研究表明在 HIV-1 急性感染期间，防御素 HBD1 在循环单核细胞中的表达显著上调，而在慢性感染中则回归到基线水平。进一步研究发现，在体外实验中，HIV-1 可诱导单核细胞 HBD1 的表达，证据表明 HIV-1 触发了抗病毒的 IFN- $\alpha$  反应，它是 HBD1 的有效诱导剂。据报道，与其他防御素相比，HBD1 对 HIV-1 的抑制活性较低，这表明体内诱导的防御素可能不会显著促进针对 HIV-1 的早期抗病毒反应<sup>[76]</sup>。

## 5 小结

当前，全球正在遭受新型冠状病毒的侵扰，给我们人类的生命健康构成了巨大的威胁，严重影响着人类社会的正常发展。同时，近些年非洲猪瘟病毒的流行传播也给我我国养猪业造成了巨大的经济损失。因此，临床上迫切需要开

发新的抗病毒药物来治疗各类威胁人畜的病毒病。宿主防御肽作为一种具有抗菌活性和免疫调节功能的小分子多肽，已被证明具有广谱的抗病毒活性，在临床各类病毒病的预防和治疗上具有广阔的应用空间。不过，目前关于宿主防御肽抗病毒感染的研究还相对较少，且主要集中于少数的人类病毒，其抗病毒感染的具体作用机制尚不完全明确。而且，不同的宿主防御肽针对不同靶病毒的抑制效应也有较大差异，一种宿主防御肽往往难以产生对各类病毒感染广谱抑制效应。因此，宿主防御肽在抗病毒感染方面的临床应用还较为滞后，其抗病毒分子机制的研究亟待加强。未来，通过深入研究宿主防御肽介导的抗病毒感染相关分子机制，将有助于筛选和鉴定出各类拮抗病毒感染的广谱和特异性宿主防御肽分子，并不断优化宿主防御肽规模化生产工艺，可提早开展各类广谱抗病毒宿主防御肽制剂、特异性抗病毒宿主防御肽制剂和免疫增强宿主防御肽制剂等的研发，从而为临床上更好地预防和治疗相关病毒性传染病奠定重要的理论基础和提供治疗策略。

## 参考文献

- [1] PANDA M, KALITA E, SINGH S, KUMAR K, RAO A, PRAJAPATI VK. MiRNA-SARS-CoV-2 dialogue and prospective anti-COVID-19 therapies[J]. *Life Sciences*, 2022, 305: 120761.
- [2] TAO DP, SUN DP, LIU YM, WEI S, YANG ZF, AN TQ, SHAN FP, CHEN ZL, LIU JL. One year of African swine fever outbreak in China[J]. *Acta Tropica*, 2020, 211: 105602.
- [3] SHARTOUNY JR, JACOB J. Mining the tree of life: host defense peptides as antiviral therapeutics[J]. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 2019, 88: 147-155.
- [4] 耿放, 王军平. 人防御素的抗病毒免疫作用及其研究进展[J]. *生命科学*, 2010, 22(12): 1264-1270.

- GENG F, WANG JP. Human defensin in antiviral immunity and its research progress[J]. *Chinese Bulletin of Life Sciences*, 2010, 22(12): 1264-1270 (in Chinese).
- [5] KAUR BJ, KUMAR SP. Mini review on antimicrobial peptides, sources, mechanism and recent applications[J]. *Protein and Peptide Letters*, 2020, 27(1): 4-16.
- [6] LEE AC, HARRIS JL, KHANNA KK, HONG JH. A comprehensive review on current advances in peptide drug development and design[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, 20(10): E2383.
- [7] MATTHEW D, DEISINGER JULIA P, LUDWIG KEVIN C, NIGARE R, ANNA M, TANJA S, STRAUS SUZANA K. Host defense peptides: dual antimicrobial and immunomodulatory action[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(20): 11172.
- [8] KIMIA K, AZAM B. Antimicrobial/anticancer peptides: bioactive molecules and therapeutic agents[J]. *Immunotherapy*, 2021, 13(8): 669-684.
- [9] CÉLINE C, CHARLES B, CLÉMENT J, MICHEL W, NICOLAS L, MAGALI G. Antiviral and immunomodulatory properties of antimicrobial peptides produced by human keratinocytes[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2020, 11: 1155.
- [10] CRAUWELS P, BANK E, WALBER B, WENZEL UA, AGERBERTH B, CHANYALEW M, ABEBE M, KÖNIG R, RITTER U, REILING N, van ZANDBERGEN G. Cathelicidin contributes to the restriction of *Leishmania* in human host macrophages[J]. *Frontiers in Immunology*, 2019, 10: 2697.
- [11] WANG JJ, DOU XJ, SONG J, LYU YF, ZHU X, XU L, LI WZ, SHAN AS. Antimicrobial peptides: promising alternatives in the post feeding antibiotic era[J]. *Medicinal Research Reviews*, 2019, 39(3): 831-859.
- [12] MAGANA M, PUSHPANATHAN M, SANTOS AL, LEANSE L, FERNANDEZ M, IOANNIDIS A, GIULIANOTTI MA, APIDIANAKIS Y, BRADFUTE S, FERGUSON AL, CHERKASOV A, SELEEM M-N, PINILLA C, de la FUENTE-NUNEZ C, LAZARIDIS T, DAI TH, HOUGHTEN R-A, HANCOCK R-E-W, TEGOS G-P. The value of antimicrobial peptides in the age of resistance[J]. *The Lancet Infectious Diseases*, 2020, 20(9): e216-e230.
- [13] ZHANG LJ, FALLA TJ. Potential therapeutic application of host defense peptides[J]. *Methods in Molecular Biology*: Clifton, N J, 2010, 618: 303-327.
- [14] RAMANATHAN B, DAVIS EG, ROSS CR, BLECHA F. Cathelicidins: microbicidal activity, mechanisms of action, and roles in innate immunity[J]. *Microbes and Infection*, 2002, 4(3): 361-372.
- [15] KIM D, SOUNDARAJAN N, LEE J, CHO HS, CHOI M, CHA SY, AHN B, JEON H, LE MT, SONG H, KIM JH, PARK C. Genomewide analysis of the antimicrobial peptides in *Python bivittatus* and characterization of cathelicidins with potent antimicrobial activity and low cytotoxicity[J]. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2017, 61(9): e00530-e00517.
- [16] QI RH, CHEN Y, GUO ZL, ZHANG F, FANG Z, HUANG K, YU HN, WANG YP. Identification and characterization of two novel cathelicidins from the frog *Odorrana livida*[J]. *Zoological Research*, 2019, 40(2): 94-101.
- [17] MARGHERITA Z. The role of cathelicidins in the innate host defenses of mammals[J]. *Current Issues in Molecular Biology*, 2005, 7(2): 179-196.
- [18] ALFORD MA, BAQUIR B, SANTANA FL, HANEY EF, HANCOCK REW. Cathelicidin host defense peptides and inflammatory signaling: striking a balance[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2020, 11: 1902.
- [19] ZHAO L, LU WY. Defensins in innate immunity[J]. *Current Opinion in Hematology*, 2014, 21(1): 37-42.
- [20] LYNN DAVID J, BRADLEY DANIEL G. Discovery of alpha-defensins in basal mammals[J]. *Developmental and Comparative Immunology*, 2007, 31(10): 963-967.
- [21] BRICE DAVID C, GILL D. Antiviral activities of human host defense peptides[J]. *Current Medicinal Chemistry*, 2020, 27(9): 1420-1443.
- [22] BECKLOFF N, DIAMOND G. Computational analysis suggests beta-defensins are processed to mature peptides by signal peptidase[J]. *Protein and Peptide Letters*, 2008, 15(5): 536-540.
- [23] NGUYEN TX, COLE AM, LEHRER RI. Evolution of primate theta-defensins: a serpentine path to a sweet tooth[J]. *Peptides*, 2003, 24(11): 1647-1654.
- [24] AHMED A, SIMAN-TOV G, HALL G, BHALLA N, NARAYANAN A. Human antimicrobial peptides as therapeutics for viral infections[J]. *Viruses*, 2019, 11(8): E704.
- [25] LIU Z, WU J, QIN ZF, DONG CS, YANG HL, SUN J, XU W, WEI L. Endogenous cathelicidin is required for protection against ZIKV-caused testis damage via

- inactivating virions[J]. *Antiviral Research*, 2022, 198: 105248.
- [26] XU J, CHEN S, JIN J, MA LM, GUO M, ZHOU CL, DOU J. Inhibition of peptide BF-30 on influenza A virus infection *in vitro/vivo* by causing virion membrane fusion[J]. *Peptides*, 2019, 112: 14-22.
- [27] DEAN RE, O'BRIEN LM, THWAITE JE, FOX MA, ATKINS H, ULAETO DO. A carpet-based mechanism for direct antimicrobial peptide activity against vaccinia virus membranes[J]. *Peptides*, 2010, 31(11): 1966-1972.
- [28] BARLOW PG, SVOBODA P, MACKELLAR A, NASH AA, YORK IA, POHL J, DAVIDSON DJ, DONIS RO. Antiviral activity and increased host defense against influenza infection elicited by the human cathelicidin LL-37[J]. *PLoS One*, 2011, 6(10): e25333.
- [29] SHWETA T, WANG GS, MITCHELL W, QI L, JEFFERY T, HARTSHORN KEVAN L. Antiviral activity of the human cathelicidin, LL-37, and derived peptides on seasonal and pandemic influenza A viruses[J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0124706.
- [30] SHWETA T, TESFALDET T, ANAMIKA V, ERIKA C, MITCHELL W, HARTSHORN KEVAN L. The human cathelicidin LL-37 inhibits influenza A viruses through a mechanism distinct from that of surfactant protein D or defensins[J]. *The Journal of General Virology*, 2013, 94(Pt 1): 40-49.
- [31] CURRIE SM, GWYER FINDLAY E, McFARLANE AJ, FITCH PM, BÖTTCHER B, COLEGRAVE N, PARAS A, JOZWIK A, CHIU C, SCHWARZE J, DAVIDSON DJ. Cathelicidins have direct antiviral activity against respiratory syncytial virus *in vitro* and protective function *in vivo* in mice and humans[J]. *Journal of Immunology*, 2016, 196(6): 2699-2710.
- [32] BRICE DC, TOTH Z, DIAMOND G. LL-37 disrupts the Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus envelope and inhibits infection in oral epithelial cells[J]. *Antiviral Research*, 2018, 158: 25-33.
- [33] PENG LC, DU WJ, BALHUIZEN MD, HAAGSMAN HP, de HAAN CAM, VELDHUIZEN EJA. Antiviral activity of chicken cathelicidin B1 against influenza A virus[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2020, 11: 426.
- [34] KOTA S, SABBAAH A, CHANG TH, HARNACK R, XIANG Y, MENG XZ, BOSE S. Role of human beta-defensin-2 during tumor necrosis factor-alpha/NF- $\kappa$ B-mediated innate antiviral response against human respiratory syncytial virus[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2008, 283(33): 22417-22429.
- [35] LEHRER RI, DAHER K, GANZ T, SELSTED ME. Direct inactivation of viruses by MCP-1 and MCP-2, natural peptide antibiotics from rabbit leukocytes[J]. *Journal of Virology*, 1985, 54(2): 467-472.
- [36] UCHIO E, INOUE H, KADONOSONO K. Anti-adenoviral effects of human cationic antimicrobial protein-18/LL-37, an antimicrobial peptide, by quantitative polymerase chain reaction[J]. *Korean Journal of Ophthalmol*, 2013, 27(3): 199-203.
- [37] BUCK CB, DAY PM, THOMPSON CD, LUBKOWSKI J, LU WY, LOWY DR, SCHILLER JT. Human  $\alpha$ -defensins block papillomavirus infection[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2006, 103(5): 1516-1521.
- [38] SOUSA FH, CASANOVA V, FINDLAY F, STEVENS C, SVOBODA P, POHL J, PROUDFOOT L, BARLOW PG. Cathelicidins display conserved direct antiviral activity towards rhinovirus[J]. *Peptides*, 2017, 95: 76-83.
- [39] SCHÖGLER A, MUSTER RJ, KIENINGER E, CASALTA C, TAPPAREL C, JUNG A, MOELLER A, GEISER T, REGAMEY N, ALVES MP. Vitamin D represses rhinovirus replication in cystic fibrosis cells by inducing LL-37[J]. *The European Respiratory Journal*, 2016, 47(2): 520-530.
- [40] SMITH JG, NEMEROW GR. Mechanism of adenovirus neutralization by human  $\alpha$ -defensins[J]. *Cell Host & Microbe*, 2007, 3(1): 11-19.
- [41] NGUYEN EK, NEMEROW GR, SMITH JG. Direct evidence from single-cell analysis that human  $\alpha$ -defensins block adenovirus uncoating to neutralize infection[J]. *Journal of Virology*, 2010, 84(8): 4041-4049.
- [42] WILSON SS, WIENS ME, SMITH JG. Antiviral mechanisms of human defensins[J]. *Journal of Molecular Biology*, 2013, 425(24): 4965-4980.
- [43] GWYER FINDLAY E, CURRIE S M, DAVIDSON DJ. Cationic host defence peptides: potential as antiviral therapeutics[J]. *BioDrugs*, 2013, 27(5): 479-493.
- [44] GUO CH, CONG PQ, HE ZY, MO DL, ZHANG W, CHEN YS, LIU XH. Inhibitory activity and molecular mechanism of protegrin-1 against porcine reproductive and respiratory syndrome virus *in vitro*[J]. *Antiviral Therapy*, 2015, 20(6): 573-582.
- [45] LEE CJ, BUZNYK O, KUFFOVA L, RAJENDRAN V, FORRESTER JV, PHOPASE J, ISLAM MM, SKOG

- M, AHLQVIST J, GRIFFITH M. Cathelicidin LL-37 and HSV-1 corneal infection: peptide versus gene therapy[J]. *Translational Vision Science & Technology*, 2014, 3(3): 4.
- [46] LI DX, CHEN PQ, SHI T, MEHMOOD A, QIU JF. HD5 and LL-37 inhibit SARS-CoV and SARS-CoV-2 binding to human ACE2 by molecular simulation[J]. *Interdisciplinary Sciences: Computational Life Sciences*, 2021, 13(4): 766-777.
- [47] EHSAN H, BENJAMIN G, LU WY, WEI W, YAN OY, KELLER MARLA J, LEHRER ROBERT I, HEROLD BETSY C. Human alpha- and beta-defensins block multiple steps in *Herpes simplex* virus infection[J]. *Journal of Immunology* (Baltimore, Md: 1950), 2006, 177(12): 8658-8666.
- [48] LUCINDA F, FRANCESCA S, MONICA T, LIA V, PAOLO L.  $\alpha$ -defensins block the early steps of HIV-1 infection: interference with the binding of gp120 to CD4[J]. *Blood*, 2007, 109(7): 2928-2936.
- [49] DUGAN AS, MAGINNIS MS, JORDAN JA, GASPAROVIC ML, MANLEY K, PAGE R, WILLIAMS G, PORTER E, O'HARA BA, ATWOOD WJ. Human  $\alpha$ -defensins inhibit BK virus infection by aggregating virions and blocking binding to host cells[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2008, 283(45): 31125-31132.
- [50] ROTHAN HA, ABDULRAHMAN AY, SASIKUMER PG, OTHMAN S, RAHMAN NA, YUSOF R. Protegrin-1 inhibits dengue NS2B-NS3 serine protease and viral replication in MK2 cells[J]. *Journal of Biomedicine & Biotechnology*, 2012, 2012: 251482.
- [51] WONG JH, LEGOWSKA A, ROLKA K, NG TB, HUI MM, CHO CH, LAM WWL, AU SWN, GU OW, WAN DCC. Effects of cathelicidin and its fragments on three key enzymes of HIV-1[J]. *Peptides*, 2011, 32(6): 1117-1122.
- [52] TAKUYA M, NAO S, ASAKO M, NORIE Y, MASAOKI S, SHINICHI A, TAKAJI W, MICHIO I, TAKANOBU K. Antimicrobial peptide LL-37 attenuates infection of hepatitis C virus[J]. *Hepatology Research: the Official Journal of the Japan Society of Hepatology*, 2016, 46(9): 924-932.
- [53] SMITH JG, SILVESTRY M, LINDERT S, LU WY, NEMEROW GR, STEWART PL. Insight into the mechanisms of adenovirus capsid disassembly from studies of defensin neutralization[J]. *PLoS Pathogens*, 2010, 6(6): e1000959.
- [54] MIYAKE K, SHIBATA T, OHTO U, SHIMIZU T, SAITOH SI, FUKUI R, MURAKAMI Y. Mechanisms controlling nucleic acid-sensing Toll-like receptors[J]. *International Immunology*, 2018, 30(2): 43-51.
- [55] LEE EY, LEE MW, WONG GC. Modulation of toll-like receptor signaling by antimicrobial peptides[J]. *Seminars in Cell and Developmental Biology*, 2019, 88: 173-184.
- [56] OHTO U, SHIBATA T, TANJI H, ISHIDA H, KRAYUKHINA E, UCHIYAMA S, MIYAKE K, SHIMIZU T. Structural basis of CpG and inhibitory DNA recognition by Toll-like receptor 9[J]. *Nature*, 2015, 520(7549): 702-705.
- [57] GOSU V, SON S, SHIN D, SONG KD. Insights into the dynamic nature of the dsRNA-bound TLR3 complex[J]. *Scientific Reports*, 2019, 9(1): 3652.
- [58] DAHL S, CERPS S, RIPPE C, SWÄRD K, ULLER L, SVENSSON D, NILSSON BO. Human host defense peptide LL-37 facilitates double-stranded RNA pro-inflammatory signaling through up-regulation of TLR3 expression in vascular smooth muscle cells[J]. *Inflammation Research*, 2020, 69(6): 579-588.
- [59] LAI Y, ADHIKARAKUNNATHU S, BHARDWAJ K, RANJITH-KUMAR CT, WEN YH, JORDAN JL, WU LH, DRAGNEA B, SAN MATEO L, KAO CC. LL37 and cationic peptides enhance TLR3 signaling by viral double-stranded RNAs[J]. *PLoS One*, 2011, 6(10): e26632.
- [60] MAROOF H, CATARINA R, YAN W, ANNE LC. Antimicrobial peptides inhibit polyinosinic-polycytidylic acid-induced immune responses[J]. *Journal of Immunology* (Baltimore, Md: 1950), 2011, 187(11): 5653-5659.
- [61] de MARCKEN M, DHALI WAL K, DANIELSEN AC, GAUTRON AS, DOMINGUEZ-VILLAR M. TLR7 and TLR8 activate distinct pathways in monocytes during RNA virus infection[J]. *Science Signaling*, 2019, 12(605): eaaw1347.
- [62] GANGULY D, CHAMILOS G, LANDE R, GREGORIO J, MELLER S, FACCHINETTI V, HOMEY B, BARRAT FJ, ZAL T, GILLIET M. Self-RNA-antimicrobial peptide complexes activate human dendritic cells through TLR7 and TLR8[J]. *Journal of Experimental Medicine*, 2009, 206(9): 1983-1994.
- [63] EICHHOLZ K, TRAN TH, CHÉNEAU C, TRAN TTP, PARIS O, PUGNIERE M, KREMER EJ.

- Adenovirus- $\alpha$ -defensin complexes induce NLRP3-associated maturation of human phagocytes via toll-like receptor 4 engagement[J]. *Journal of Virology*, 2022, 96(6): e0185021.
- [64] BIRAGYN A, RUFFINI PA, LEIFER CA, KLYUSHNENKOVA E, SHAKHOV A, CHERTOV O, SHIRAKAWA AK, FARBER JM, SEGAL DM, OPPENHEIM JJ, KWAK L-W. Toll-like receptor 4-dependent activation of dendritic cells by beta-defensin 2[J]. *Science*, 2002, 298(5595): 1025–1029.
- [65] FUNDERBURG N, LEDERMAN MM, FENG ZM, DRAGE MG, JADLOWSKY J, HARDING CV, WEINBERG A, SIEG SF. Human-defensin-3 activates professional antigen-presenting cells via Toll-like receptors 1 and 2[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2007, 104(47): 18631-18635.
- [66] SUNGHYUN Y, INHWA H, EUNJU L, HYOJOUNG C, HEE RJ, TAEGYUN K, JeWOOK Y. Antimicrobial peptide LL-37 drives *Rosacea*-like skin inflammation in an NLRP3-dependent manner[J]. *The Journal of Investigative Dermatology*, 2021, 141(12): 2885-2894.e5.
- [67] SHWETA T, ANAMIKA V, EUN-JEONG K, WHITE MITCHELL R, HARTSHORN KEVAN L. LL-37 modulates human neutrophil responses to influenza A virus[J]. *Journal of Leukocyte Biology*, 2014, 96(5): 931-938.
- [68] MAARTEN C, SCHNEIDER VIKTORIA AF, MARIT DGA, ALBERT VD, MARJOLEIN M, WELLS JERRY M, SCHEENSTRA MAAIKE R, VELDHUIZEN EDWIN JA, HAAGSMAN HENK P. Cathelicidins inhibit *Escherichia coli*-induced TLR2 and TLR4 activation in a viability-dependent manner[J]. *Journal of Immunology (Baltimore, Md: 1950)*, 2017, 199(4): 1418-1428.
- [69] PENG LC, LU Y, TIAN HL, JIA KX, TAO Q, LI G, WAN C, YE C, VELDHUIZEN EJA, CHEN HW, FANG RD. Chicken cathelicidin-2 promotes IL-1 $\beta$  secretion via the NLRP3 inflammasome pathway and serine proteases activity in LPS-primed murine neutrophils[J]. *Developmental & Comparative Immunology*, 2022, 131: 104377.
- [70] HOLLY MK, DIAZ K, SMITH JG. Defensins in viral infection and pathogenesis[J]. *Annual Review of Virology*, 2017, 4(1): 369-391.
- [71] SEMPLE F, WEBB S, LI HN, PATEL H B, PERRETTI M, JACKSON IJ, GRAY M, DAVIDSON DJ, DORIN JR. Human  $\beta$ -defensin 3 has immunosuppressive activity *in vitro* and *in vivo*[J]. *European Journal of Immunology*, 2010, 40(4): 1073-1078.
- [72] KARL-PETER H, VEIT H. Molecular mechanisms and cellular functions of cGAS-STING signalling[J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2020, 21(9): 501-521.
- [73] SEOYUN Y, LI MH, FANG Y, CHEN ZHIJIAN J. TBK1 recruitment to STING activates both IRF $_3$  and NF- $\kappa$ B that mediate immune defense against tumors and viral infections[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2021, 118(14): e2100225118.
- [74] HE M, ZHANG HN, LI YJ, WANG GS, TANG BS, ZHAO J, HUANG YL, ZHENG JL. Cathelicidin-derived antimicrobial peptides inhibit zika virus through direct inactivation and interferon pathway[J]. *Frontiers in Immunology*, 2018, 9: 722.
- [75] YU J, DAI Y, FU YX, WANG KZ, YANG Y, LI M, XU W, WEI L. Cathelicidin antimicrobial peptides suppress EV71 infection via regulating antiviral response and inhibiting viral binding[J]. *Antiviral Research*, 2021, 187: 105021.
- [76] CORLEIS B, LISANTI AC, KÖRNER C, SCHIFF AE, ROSENBERG ES, ALLEN TM, ALTFELD M, KWON DS. Early type I interferon response induces upregulation of human  $\beta$ -defensin 1 during acute HIV-1 infection[J]. *PLoS One*, 2017, 12(3): e0173161.