

DOI:10.13350/j.cjpb.240526

• 综述 •

固有免疫在乙型流感病毒生命周期不同阶段作用研究进展*

杨宣叶^{1,2,3}, 高明阳^{1,2,3}, 王进千^{1,2,3}, 胡欣妍^{1,2,3}, 吴玉湖^{1,2,3}, 马忠仁^{1,2}, 马晓霞^{1,2,3**}

(1.西北民族大学生物医学研究中心, 生物工程与技术国家民委重点实验室, 甘肃兰州 730030; 2.西北民族大学生物医学研究中心, 甘肃省动物细胞技术创新中心; 3.西北民族大学生命科学与工程学院)

【摘要】 目前针对流感的防控虽然有疫苗、药物等多种措施,但其效果并不显著。全球每年还有数以万计因流感病毒感染或死亡的病例,其中乙型流感的占比也在逐年增加。与甲型流感病毒(Influenza A virus, IAV)相比,机体固有免疫抵御乙型流感病毒(Influenza B virus, IBV)的相关研究相对较少,而深入系统地了解 IBV 生命周期各个环节与固有免疫之间的博弈对临床治疗 IBV 感染具有指导意义。固有免疫系统作为抵抗病毒侵染的重要防线,能够通过一系列复杂而有序的级联信号传导,针对 IBV 复制的各个环节进行精准打击。这其中就包括固有免疫反应针对 IBV 对靶细胞吸附、入胞、病毒核糖核蛋白入/出核、转录复制以及病毒组装出芽等环节的抑制。本文旨在综述固有免疫在 IBV 生命周期不同阶段所发挥的作用,有助于系统了解机体针对 IBV 的抗病毒免疫反应的特点,为寻找新的抗病毒靶点和新的抗病毒策略提供理论基础。

【关键词】 乙型流感病毒;固有免疫;生命周期;感染;综述

【文献标识码】 A **【文章编号】** 1673-5234(2024)05-0614-05

[Journal of Pathogen Biology. 2024 May;19(5):614-618.]

The roles of innate immune response in the life cycle of influenza B virus

YANG Xuanye^{1,2,3}, GAO Mingyang^{1,2,3}, WANG Jinqian^{1,2,3}, HU Xinyan^{1,2,3}, WU Yuhu^{1,2,3}, MA Zhongren^{1,2}, MA Xiaoxia^{1,2,3} (1.Key Laboratory of Biotechnology and Bioengineering of State Ethnic Affairs Commission, Biomedical Research Center, Northwest Minzu University, Lanzhou 730030, China; 2. Gansu Tech Innovation Center of Animal Cell, Biomedical Research Center, Northwest Minzu University; 3.College of Life Science and Engineering, Northwest Minzu University)

【Abstract】 Currently, there are various methods involved with vaccine and therapy for influenza infections. However, the related measures play the weak roles in preventing influenza epidemics in the world. The number of patients infected with influenza virus remains high each year, and the proportion of influenza B is also increasing year by year. However, as immune responses toward IBV are largely understudied compared to that of IAV, it is necessary to deeply investigate the roles of innate immune response in the life cycle of IBV for better understanding the interaction between innate immune responses and the steps of IBV life cycle and providing some valuable references in clinicotherapy. Serving as an important defense line against viral infection, innate immune system can stimulate a series of cellular signals to precisely aim to every step of IBV infection, including viral binding, entry, ribonucleoprotein input / output for nucleus and viral assembly. Systemic researches on innate immune system mediated signal pathways will benefit for understanding the characterizations of antiviral responses to IBV infection and providing some ideal targets for antiviral strategy.

【Key words】 influenza B virus; innate immune; life cycle; infection; review

***季节性流感流行每年大约引起 300 万~500 万的严重病例,对公共卫生和全球经济造成严重的冲击,其中在各地暴发的流感主要由甲型和乙型流感病毒(Influenza A and B viruses, IAV, IBV)引起。IAV 可感染宿主类型广泛,并且家养动物及鸟类携带的 IAV 对人具有致病性,导致产生很高的死亡率。由于 IBV 的感染宿主主要是人和鳍足类海洋动物,小鼠和树鼩可以作为 IBV 的实验感染模型^[1],所以 IBV 的流行与跨物种传播比 IAV 更弱。因此,IAV 相关的研究在流感病毒中占据主流地位。然而,每年 IBV 感染者约占流感总感染者 25%,某些季节可高达 50%~80%,表明乙型流感在临床和社会经济方面仍造成重要影响^[2]。

根据流行病学研究表明,IBV 感染病例中儿童占有绝大部分。29 个国家 1999~2014 年的数据表明,乙型流感病毒在青少年(5~17 岁)中最常见,而 H1N1 和 H3N2 分别在幼儿(0~4

岁)和老年人(60 岁以上)中最常见^[3]。基于抗原性和基因特征的不同,乙型流感病毒主要分为 Yamagata 和 Victoria 两大谱系,这两大谱系在不同年龄段的感染率竟大不相同,B/Victoria 主要在儿童与青少年中流行,而 B/Yamagata 主要在儿童与成年人(60 岁以上)中普遍流行。近年来,我国流感高发期以内 IBV 感染为主,主要感染群体同样是以青少年为主要群体^[4]。除此之外,IBV 感染可能会引起严重的并发症,像神经和肌肉并发症、心脏损伤以及继发性细菌性肺炎^[5]。近年来,我国医

* **【基金项目】** 中央高校基本科研业务费专项资金资助(No. 31920220134);甘肃省自然科学基金(No.20JR5RA505)

** **【通讯作者】** 马晓霞, E-mail: maxiaoxia956@163.com

【作者简介】 杨宣叶(2001-),男,河南周口人,硕士,从事病毒基因工程研究。E-mail: yangxuanye2001@163.com

学工作者在对比 IAV 与 IBV 感染患者体内与固有免疫相关的免疫细胞水平差异特点中发现,IBV 在外周血淋巴细胞结构群落以及细胞因子的变化中具有特殊性^[6],因此更加需要深入研究 IBV 刺激机体固有免疫的特异性。基于临床工作者在诊治 IBV 感染相关病例过程中发现的各种特有的免疫学现象,有必要详细探究机体针对 IBV 生命周期不同阶段免疫保护的免疫机制,可以为寻找新的抗病毒靶点和新的抗病毒策略提供理论基础,从而减少乙型流感带来的影响。

1 IBV 生命周期的特征

1.1 IBV 结构特征 IBV 具有囊膜结构,其基因组分为 8 个节段的单股负链 RNA,可以表达出十余种病毒蛋白。这些 IBV 产生的蛋白包括构成 RNA 依赖的 RNA 聚合酶复合物的 PA、PB1 和 PB2 蛋白、NS1 非结构蛋白、核输出蛋白(nuclear export protein,NEP)、BM1 基质蛋白、BM2 离子通道蛋白、表面糖基化蛋白(HA、NA 和 NB)以及核蛋白(NP)。但 IBV 无法像 IAV 那样合成辅助子代病毒复制的辅助蛋白因子,包括 PB1-F2 和 PA-X。虽然 IBV 粒子结构以及基因组组成与 IAV 的相似度较高,但是 IBV 与 IAV 之间发生基因重组的自然概率较低^[7]。此外,与 IAV(以 H3N2 为例)不同基因片段突变率保持在 $2.68 \times 10^{-3} \sim 12.50 \times 10^{-3}$ substitutions/site/year 的水平相比,IBV 的突变率较低($0.14 \times 10^{-3} \sim 3.32 \times 10^{-3}$ substitutions/site/year),IBV 的遗传稳定性使科研工作者在研究其致病力、相关蛋白表达和生物学特征等方面,得到的结果更加稳定和可靠^[8]。例如,IBV RNA 聚合酶复合物中 PA 蛋白第 338 位的赖氨酸突变为精氨酸时,IBV 的致病力以及复制都得到明显的提升^[9],这为研究 IBV 弱毒疫苗以及抗病毒靶点提供了有价值的参考信息。近年来,随着 IBV 反向遗传学操作系统的建立,为进一步研究 IBV 生物学特性以及病毒与机体免疫学互作关系提供了强大的技术支撑^[10]。

1.2 IBV 侵染机制 与 IAV 结合靶细胞的方式相似,IBV 的 HA 识别并结合呼吸道上皮细胞膜表面唾液酸受体,诱导细胞对其内吞。细胞内吞病毒颗粒后,低 pH 环境触发 IBV HA 构象改变,使病毒粒子膜与宿主细胞膜融合。同时,低 pH 环境激活离子通道蛋白(BM2)的流通性,促进病毒粒子内部酸化,使病毒核糖核蛋白复合体(viral Ribonucleoprotein complex, vRNPs)与基质蛋白(BM1)分离释放到细胞质中。因此,BM2 蛋白的活化对于 IBV 侵染靶细胞是至关重要的。而 IBV 的 BM2 蛋白结构与 IAV 的不同,其不具备组氨酸质子传感器(His proton sensor)以及色氨酸门状结构(Trp gate)^[11],这些都使 IBV 在胞饮囊泡中继续脱壳的相关活性与 IAV 具有遗传差异。当 vRNPs 根据核定位信号入核后,IBV 的 RNA 依赖的 RNA 聚合酶(RNA dependent RNA polymerase,RdRp)将调控病毒基因的复制和转录。这一过程中,IBV PB2 蛋白因子能够将宿主 mRNA 序列的 5' 甲基化帽状结构“抢夺”并置于病毒 mRNA 的 5' 端。随后,IBV 基因转录的 mRNA 翻译成病毒蛋白,而与病毒基因组互补的 cRNA 作为模板进行子代病毒基因组(vRNA)复制。虽然 IBV 的 vRNA、cRNA 以及 mRNA 的合成数量的动态调控仍不清楚,但有相关文献报道 MicroRNA (Has-miR-30e-3p)能够降低 NA 和 NP 基因的复制来发挥抗病毒感染的作用^[12]。这在一定程度上反映出宿主细胞中非编码 RNA 在调控 IBV 基因组合成的过程中发挥着重要作用。新合

成的 IBV vRNPs 在 NS2 的“牵引”下出核,通过宿主蛋白 Rab-11 运输至细胞表面,与病毒蛋白共同组装成子代病毒粒子,然后出芽^[13](图 1)。尽管 NS1 和 NS2 蛋白不直接作为病毒粒子成分的形式存在,但在子代病毒合成的过程中以及调节病毒与宿主细胞之间关系方面却发挥着重要作用。例如,NS2 蛋白可通过减少转录产物和增加复制产物来影响 IBV 和 IAV 的基因合成水平,并且 NS2 调节病毒基因合成水平并不受到 vRNP 含量的影响。出芽后,HA 会结合细胞表面唾液酸,使子代病毒粒子固定在细胞上。IBV 的 NA 在此过程发挥作用,它能够水解 HA 与唾液酸之间的连接,使病毒粒子释放,感染新的细胞。与 IAV 预防性策略相似,IBV 的 HA 蛋白是相关疫苗的研究重点。然而随着 IBV 生命周期独特性的不断发现,研究人员将疫苗研究焦点扩大到了 NA 蛋白,并且发现 NA 蛋白活性位点也是宿主中和抗体特异性结合的靶点^[14]。综上所述,独立研究 IBV 生命周期与宿主体免疫系统之间互作关系,将有助于深入了解 IBV 生命周期中特有的生物学特点,为寻找抗病毒药物以及免疫疗法提供理论参考。

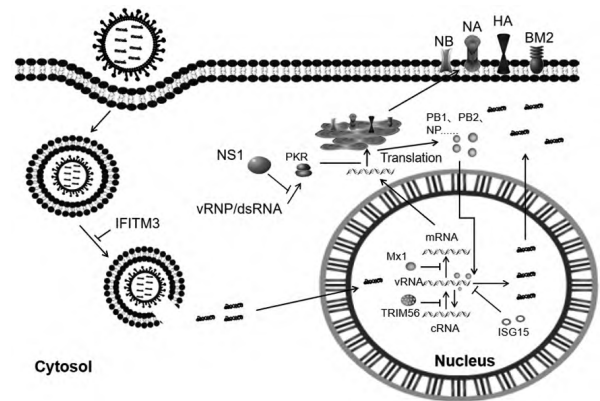


图 1 IBV 复制周期
Fig.1 Replication cycle of influenza B virus

2 固有免疫介导的抗流感病毒作用

固有免疫(innate immunity)作为机体抵御病毒入侵的第一道防线,在使用抗病毒药物后,将发挥更有效的抗病毒作用。在研究一些临床常用抗病毒药物与固有免疫之间的协同效应的过程中,发现抗病毒药物会刺激固有免疫反应的活化,刺激机体产生特异的抗病毒免疫反应^[15]。固有免疫系统主要由两个重要模块构成,即生理屏障(皮肤黏膜组织、血脑屏障和胎盘屏障等抵抗一般病原微生物的入侵)和免疫细胞(单核细胞、嗜中性粒细胞、巨噬细胞、树突状细胞、自然杀伤性细胞、肥大细胞、嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞等)^[16]。

与机体的适应性免疫(adaptive immunity)不同,固有免疫主要通过识别与结合病原体或受损老化细胞的一些模式性分子,通过模式识别受体(pattern recognition receptor, PRRs)诱导产生免疫保护作用,并参与特异性免疫反应的启动和作用过程^[17]。在 IBV 侵染机体的过程中,固有免疫主要依赖 PRRs 来侦测及激发下游抗病毒信号反应来抵抗病毒侵染。目前根据蛋白结构域同源性不同,将 PRRs 分为以下五类:Toll 样受体(toll-like receptors, TLRs)、核苷酸结合寡聚化结构域样受体(nucleotide oligomerization domain (NOD)-like receptors, NLRs)、视黄酸诱导基因-I 样解旋酶受体(retinoid acid-

inducible gene-I(RIG-I)-like receptor, RLRs)、C型凝集素样受体(C-type lectin receptor, CLRs)和DNA感受器(DNA sensor)^[18]。当PRRs检测到病原微生物而激发下游信号通路的时候,促炎性因子(pro-inflammatory cytokines)的表达会将免疫细胞招募到感染部位并且诱导I型和III型IFN的表达,进而诱导干扰素刺激基因(interferon stimulated genes, ISGs)的表达,从而抑制病原微生物的增殖。TLRs是一类最早发现与固有免疫相关的模式受体,流感或者流感继发肺炎的患者体内的TLR-2的Arg753Gln、TLR-3的Leu412Phe和TLR-4的Asp229Gly等氨基酸的多态性有很大的相关性^[19]。CLRs是一类主要与糖类结合的跨膜蛋白,含有特定的钙依赖型糖类识别结构域(carbohydrate recognition domain, CRD),其中Dectin-1和Dectin-2为CLRs家族典型代表。cGAS作为一种DNA识别受体,其在识别病原微生物DNA后,能够合成第二信使环鸟苷腺苷二磷酸(Cyclic guanosine monophosphate-adenosine monophosphate, cGAMP),生成的cGAMP可将信号传递至相邻细胞,并与内质网蛋白STING结合,进而诱导下游信号通路的激活。在流感病毒感染后,DNA感受器IFI16蛋白因子直接识别病毒RNA序列,进而增强RIG-I转录活性及固有免疫信号通路,最终达到抗病毒的效果^[20]。

除上述PRRs抗病毒的重要性以外,炎症小体(inflammasomes)也是固有免疫介导抗病毒反应的重要一环^[21]。炎症小体的抗病毒反应的产生依赖白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)和IL-18,进而促使感染细胞死亡。宿主蛋白TRIM25同样可以有效激活NLRP3介导的炎症小体形成,但是IAV的NS1蛋白通过阻止TRIM25与NLRP3的互作来阻遏caspase-1前体蛋白的活化以及ASC的聚集反应,进而阻止炎症小体的抗病毒反应^[22]。综上所述,流感病毒相关的固有免疫反应越来越受到科研人员和临床医师的重视。深入了解固有免疫反应与IBV生命周期中各个环节的“互动”关系,将有助于利用固有免疫反应来抗击IBV感染,缩短治疗疗程。

3 固有免疫与IBV生命周期的关系

3.1 固有免疫对IBV吸附和吞饮的影响 IBV感染宿主,首先其HA要与呼吸道上皮细胞表面唾液酸结合。这主要是因为IBV的HA具有一定的耐酸性且“喜好低温环境”的上呼吸道作为侵染的组织^[23]。而与37℃环境中的细胞相比,“低温”环境的细胞在诱导IFN和ISG的能力较弱,这也为IBV侵染上呼吸道粘膜细胞提供了“便利”。但机体仍然会针对IBV的侵染积极地发挥固有免疫的抗病毒作用^[24]。在此过程中,存在于呼吸道上皮细胞质膜外表面黏多糖中的凝集素可首先产生免疫应答。例如,已经证明肺表面活性蛋白D(Surfactant Protein D, SP-D)具有抑制IAV与IBV吸附的作用,并且体外重组猪表面活性蛋白D(Recombinant Porcine Surfactant Protein D, RpSP-D)要比重组人表面活性蛋白D(Recombinant Human Surfactant Protein D, RhSP-D)抑制IBV效果更显著^[25]。呼吸道黏蛋白MUC5AC、MUC5B和MUC1在抗IAV感染中起重要作用^[26]。但是黏蛋白在IBV感染中的作用仍需要深入探究。病毒进入细胞后,感染上皮细胞内先天性免疫被激活。例如,干扰素跨膜蛋白3(Interferon-induced transmembrane protein 3, IFITM3),作为抗病毒因子具有抑制流感病毒在内的多种囊膜病毒。通过抑制病毒融合孔的形成,

进而阻碍病毒进入宿主细胞的细胞质^[27]。当病毒进入细胞后,IBV被抗病毒分子IFITM3识别,抑制IBV进一步感染。在人肺腺癌上皮细胞A549中,IFITM3的过表达显著抑制IBV的进一步感染^[28]。除此之外,研究发现IFITM3基因rs12252位点多态性与IBV的感染严重程度存在一定的联系,其中携带rs12252 CC基因的个体比TT基因型和CT基因型的个体存在更高的风险,最终发展为IBV临床重症型病例,而我国人口携带rs12252 CC基因的频率较高,这一结果与我国人口感染IBV引发重症率较高相关^[29]。因此,IFITM3可以限制IBV进入细胞,并与感染的严重程度相关。除此之外,固有免疫中的自然杀伤细胞在抵御IBV吸附过程中也发挥着重要作用,主要是激活的NKp46蛋白受体能够以唾液酸剂量依赖的方式(in a sialic acid-dependent manner)识别并结合IBV的HA蛋白,而后阻止IBV对易感细胞的侵染^[30]。

3.2 固有免疫对IBV进入细胞后的影响 与IAV相似,IBV在胞饮囊泡中将vRNP输送进入细胞质,而后激活模式识别受体,诱导细胞固有免疫一系列的抗病毒反应。活化后的RIG-I由胞浆转移到线粒体外膜,与线粒体抗病毒信号蛋白(MAVS)相互作用,引起MAVS活化。招募TNF受体相关因子(TRAF3)进而激活蛋白激酶TBK1和IKK ϵ ,磷酸化转录因子IRF3/IRF7,活化后的IRF3/IRF7转移至细胞核,诱导具有抗病毒作用的I型干扰素合成,产生的I型IFN与受体相互作用,激活Janus激酶信号转导和JAK-STAT信号通路,磷酸化的STAT1/STAT2与IRF9结合形成ISGF3,ISGF3入核与IFN刺激反应元件结合诱导干扰素刺激基因ISGs表达,发挥抗病毒作用^[31]。与此同时,活化的MAVS可通过TRAF6将信号传递给IKK α /IKK β ,进而活化NF- κ B,调节促炎因子及相关趋化因子的产生。但是,IBV诱导IRF3活化与IFN基因表达反应比IAV更迅速,并且不依赖于病毒的复制或转录(图2)。敲除RIG-I基因的小鼠成纤维细胞在感染IBV后,并未检测到IRF3的激活^[32],这在一定程度上反映出RIG-I介导的固有免疫反应在降低子代病毒复制过程中发挥的重要作用。IBV的感染导致RIG-I的第63位赖氨酸多聚泛素化,促进RIG-I的激活与IFN反应,并且RIG-I的泛素化是依赖于E3泛素连接酶TRIM25^[33]。由于多种抗病毒分子的存在,IBV进化出多种途径逃逸宿主细胞的先天性免疫反应,其中大部分是由NS1蛋白所介导的。在此过程中,NS1蛋白C端结构域可抑制RIG-I的激活,影响随后的IFN反应。然而,TRIM25可与NS1的N端结构域结合,从而阻止对RIG-I激活的抑制^[34]。最近的研究表明,RIG-I的激活及随后的IFN反应可能还依赖于E3泛素连接酶RIPLET^[35]。除了NS1是IBV遏制IFN表达的主力军外,IBV的聚合酶复合物中PB1的第523位丙氨酸也是抑制IFN诱导表达的活性位点^[36]。IBV聚合酶蛋白在病毒进入细胞早期对IFN表达的抑制有助于病毒在宿主细胞内复制,及开展子代病毒基因组转录和病毒蛋白的生物学活动。

3.3 固有免疫对IBV复制的影响 病毒的vRNA在细胞核内合成互补链(cRNA)扩增病毒基因组,并依赖RNA依赖的RNA聚合酶转录合成mRNA。在病毒复制过程中宿主细胞产生的抗病毒因子同样发挥着抗病毒作用。宿主蛋白因子ANP32家族成员对于机体固有免疫反应的激活发挥着重要作用,其中ANP32A和ANP32B在诱导细胞产生炎症反应的抗

病毒过程中发挥着积极的作用^[37]。然而 IBV 能够在感染早期通过聚合酶复合体抑制 IFN 的合成,还通过“绑架”宿主蛋白 ANP32 以促进聚合酶的生物学活性。宿主不同亚型 ANP32 蛋白对 IBV 聚合酶提高病毒基因组的复制效率发挥着重要作用,其是与 PB2 互作来实现上述生物学效应^[38]。例如, TRIM56 可以抑制病毒 vRNA 与 cRNA 之间的转化,抑制病毒 vRNA 的合成。当过表达 TRIM56,可抑制 IBV 与 IAV 的复制。与此一致的是,当敲除 TRIM56 时导致 IBV 的复制增强^[39]。进一步研究发现,TRIM56 对 IBV 的抗病毒作用是通过 TRIM56 的 C 端尾部发挥作用,并非依赖于 E3 连接酶的泛素化活性。

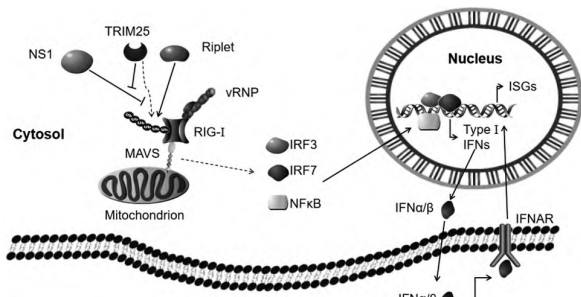


图 2 胞内固有免疫应答抵御 IBV 的作用
Fig.2 The role of intracellular innate immune response in resisting IBV

除此之外, MX1 同样靶向病毒 RNA 发挥抗病毒作用,通过抑制病毒 vRNA 转录影响病毒的复制^[40]。MX1 是宿主细胞内调节病毒复制的重要调节因子, MX1 缺失显著增加小鼠感染流感病毒的易感性。科研工作者以体外哺乳动物细胞固有免疫抗病毒的特性为依据,发现犬肾细胞 (Madin-Darby Canine Kidney cells, MDCK) 对包括 IBV 在内的流感病毒具有很好的易感性,其机制在于 MX1 蛋白在 MDCK 细胞中对 IBV 的抗病毒能力很弱^[41]。这也为今后疫苗研发人员选取疫苗生产候选细胞提供了理论依据。此外, ISG15 同样具有抑制 IBV 侵染的作用, ISG15 蛋白由干扰素诱导产生的一种大小约为 15 ku 的蛋白,在细胞内的作用与泛素类似^[42]。ISG15 与目标蛋白共价连接,经过 E1 激活酶 (Ube1L)、E2 结合酶 (UbcH8) 和 E3 连接酶 (Herc5) 三步酶级联反应介导 ISG 化 (ISGylation)^[43]。缺失 ISG15 E1 激活酶 Ube1L 基因小鼠对 IBV 易感性显著增加^[44]。ISG15 与 BNP 蛋白结合引发 ISG 化,抑制 IBV 核蛋白 (BNP) 的寡聚化,最终抑制 vRNP 和 vRNA 的合成,影响 IBV 的致病力。研究表明, IBV NS1 蛋白可与 ISG15 结合并抑制 ISG 化,进而抵消 ISG15 的抗病毒作用^[45]。然而, IBV 的 NS1 协助病毒逃逸 ISG15 介导的固有免疫反应仅仅出现在灵长类动物中, MDCK 细胞或者实验小鼠体内 ISG15 对 IBV NS1 蛋白的免疫拮抗作用不敏感^[46]。IBV NS1 蛋白的免疫逃逸生物学功能提示科研人员在今后药物研发以及免疫治疗方面的新靶点,相信围绕 IBV NS1 蛋白的相关研究将为临床治疗 IBV 感染患者提供新思路。

3.4 固有免疫对 IBV 转录、翻译的影响 在子代病毒产生的过程中,病毒基因组转录翻译表达的蛋白质是不可或缺的重要一环。IBV 基因组转录物在翻译表达病毒蛋白的过程中也会受到固有免疫反应的干扰。其中,干扰素诱导的双链 RNA 依

赖蛋白激酶 (double-stranded RNA-dependent protein kinase, PKR) 在阻遏 IBV 病毒蛋白表达中发挥着重要作用。IBV 在感染后期,由于含有 5'三磷酸化的单链 RNA, vRNP 复合物可以有效激活 PKR 的活性,然而 IBV 的 NS1 的双链 RNA 结合结构域或 PACT 蛋白可以与 PKR 复合物结合,后被激活发生构象重排和自磷酸化,从而导致真核起始因子 2 (eIF-2α) 的 α 亚基磷酸化。eIF-2α 的磷酸化会阻碍病毒和细胞蛋白质合成的启动。进而干扰 PKR 对 IBV 基因转录物的蛋白表达^[47]。Hsp40 可以通过与 PKR 的调控蛋白 p58 (IPK) 结合,从而对 PKR 介导的固有免疫信号通路进行调控。与 IAV 的 M2 蛋白刺激 PKR 反应的机制相似, IBV 的 M2 蛋白通过与 IPK 的结合来增强 Hsp40 与 IPK 复合物的稳定性,最终导致 PKR 的磷酸化和 IBV 感染细胞的死亡^[48]。2'-5'-寡腺苷酸合成酶 (2'-5'-oligoadenylate synthetase, OAS) 基因家族能够激活核糖核酸内切酶 (RNaseL),使病毒 RNA 发生降解,从而抑制病毒蛋白的合成^[49]。随着高通量测序技术在 IBV 感染模型中的应用,基因测序图谱向研究人员展示了病毒双链 RNA 合成的过程中, RIG-I 以及 TLR3 在介导双链 RNA 介导的抗病毒反应中发挥中重要作用^[50]。

4 小结

随着全球公共卫生安全越来越受到重视,各国也都采取积极措施应对传染性疾病。作为严重的呼吸道传染疾病中的一员, IBV 的相关研究还有许多不足,逐步深入的探究能够让科研人员更加清晰地了解其致病机制并完善预防与治疗策略。在针对 IAV 研究更加成熟的基础之上,开展固有免疫在 IBV 生命周期不同阶段的作用探究,明确抗病毒作用因子及其机制。这将对 IBV 的治疗策略与新的抗病毒药物的研发产生积极作用,相信在未来广大的科研工作人员将在 IBV 与宿主相互作用机制这一工作重点上取得更多有价值的成果。

【参考文献】

- [1] Prokopyeva E, Kurskaya O, Sobolev I, et al. Experimental Infection Using Mouse-Adapted Influenza B Virus in a Mouse Model[J]. Viruses, 2020, 12(4): 470.
- [2] Zaraket H, Hurt AC, Clinch B, et al. Burden of influenza B virus infection and considerations for clinical management [J]. Antiviral Res, 2021, 185: 104970.
- [3] Caini S, Spreuwerberg P, Kuszniarz GF, et al. Distribution of influenza virus types by age using case-based global surveillance data from twenty-nine countries, 1999-2014 [J]. BMC Infect Dis, 2018, 18(1): 269.
- [4] 隆莉, 黎志强, 加春祥, 等. 驻高原某部一起乙型流感暴发疫情的处置与分析[J]. 武警医学, 2020, 31(6): 490-492.
- [5] Paddock CD, Liu L, Denison AM, et al. Myocardial injury and bacterial pneumonia contribute to the pathogenesis of fatal influenza B virus infection[J]. J Infect Dis, 2012, 205(6): 895-905.
- [6] 赖晓华, 杨竞, 冯敏. 甲、乙型流感病毒感染患者外周血 NLR 表达对比分析[J]. 临床医学工程, 2022, 29(3): 329-330.
- [7] Krammer F, Smith GJD, Fouchier RAM, et al. Influenza[J]. Nat Rev Dis Primers, 2018, 4(1): 3.
- [8] Dumm RE, Heaton NS. The development and use of reporter influenza B viruses[J]. Viruses, 2019, 11(8): 736.
- [9] Bae JY, Lee I, Kim JI, et al. A Single amino acid in the polymerase acidic protein determines the pathogenicity of influenza B viruses [J]. J Virol, 2018, 92(13): e00259.
- [10] Cardenas-Garcia S, Caceres CJ, Rajao D, et al. Reverse genetics for influenza B viruses and recent advances in vaccine development[J]. Curr Opin Virol, 2020, 44: 191-202.

- [11] Lamb RA. The Structure, function, and pathobiology of the influenza A and B virus ion channels[J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2020, 10(11): a038505.
- [12] Khongnomnan K, Saengchoowong S, Mayuramart O, et al. HsamiR-30e-3p inhibits influenza B virus replication by targeting viral NA and NP genes[J]. Exp Biol Med (Maywood), 2020, 245(18): 1664-1671.
- [13] Pohl MO, Lanz C, Stertz S. Late stages of the influenza A virus replication cycle—a tight interplay between virus and host[J]. J Gen Virol, 2016, 97(9): 2058-2072.
- [14] Stadlbauer D, Zhu X, McMahon M, et al. Broadly protective human antibodies that target the active site of influenza virus neuraminidase[J]. Science, 2019, 366(6464): 499-504.
- [15] Jin L, Li Y, Pu F, et al. Inhibiting pyrimidine biosynthesis impairs Peste des Petits Ruminants Virus replication through depletion of nucleoside pools and activation of cellular immunity[J]. Vet Microbiol, 2021, 260: 109186.
- [16] Li D, Wu M. Pattern recognition receptors in health and diseases[J]. Signal Transduct Target Ther, 2021, 6(1): 291.
- [17] Taguchi T, Mukai K. Innate immunity signalling and membrane trafficking[J]. Curr Opin Cell Biol, 2019, 59: 1-7.
- [18] 周荣云, 何珊, 朱美芹, 等. 天然免疫 DNA 模式识别受体的抗感染研究进展[J]. 中国动物传染病学报, 2018, 26(5): 1-9.
- [19] Pryimenko NO, Kotelevska TM, Koval TI, et al. Genetic polymorphism ARG753GLN of TLR-2, LEU412PHE of TLR-3, ASP299GLY of TLR-4 in patients with influenza and influenza-associated pneumonia[J]. Wiad Lek, 2019, 72(12 cz 1): 2324-2328.
- [20] Jiang Z, Wei F, Zhang Y, et al. IFI16 directly senses viral RNA and enhances RIG-I transcription and activation to restrict influenza virus infection[J]. Nat Microbiol, 2021, 6(7): 932-945.
- [21] Carty M, Guy C, Bowie AG. Detection of viral infections by innate immunity[J]. Biochem Pharmacol, 2021, 183: 114316.
- [22] Park HS, Lu Y, Pandey K, et al. NLRP3 Inflammasome activation enhanced by TRIM25 is targeted by the NS1 protein of 2009 pandemic influenza A virus[J]. Front Microbiol, 2021, 12: 778950.
- [23] Laporte M, Stevaert A, Raeymaekers V, et al. Hemagglutinin cleavability, acid stability, and temperature dependence optimize influenza B virus for replication in human airways[J]. J Virol, 2019, 94(1): e01430-19.
- [24] Foxman EF, Storer JA, Fitzgerald ME, et al. Temperature-dependent innate defense against the common cold virus limits viral replication at warm temperature in mouse airway cells[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2015, 112(3): 827-832.
- [25] Hillaire ML, van Eijk M, Vogelzang-van Trierum SE, et al. Assessment of the antiviral properties of recombinant surfactant protein D against influenza B virus *in vitro*[J]. Virus Res, 2015, 195: 43-46.
- [26] McAuley JL, Corcilius L, Tan HX, et al. The cell surface mucin MUC1 limits the severity of influenza A virus infection[J]. Mucosal Immunol, 2017, 10(6): 1581-1593.
- [27] Lei N, Li Y, Sun Q, et al. IFITM3 affects the level of antibody response after influenza vaccination[J]. Emerg Microbes Infect, 2020, 9(1): 976-987.
- [28] Everitt AR, Clare S, Pertel T, et al. IFITM3 restricts the morbidity and mortality associated with influenza[J]. Nature, 2012, 484(7395): 519-523.
- [29] Pan Y, Yang P, Dong T, et al. IFITM3 Rs12252-C variant increases potential risk for severe influenza virus infection in chinese population[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2017, 7: 294.
- [30] Duev-Cohen A, Isaacson B, Berhani O, et al. Altered NKp46 recognition and elimination of influenza B viruses[J]. Viruses, 2020, 13(1): 34.
- [31] 何珊, 李双洁, 周荣云, 等. 天然免疫系统的双链 RNA 受体及其抗病毒研究进展[J]. 中国动物传染病学报, 2020, 28(5): 78-85.
- [32] Makela SM, Osterlund P, Westenius V, et al. RIG-I signaling is essential for influenza B virus-induced rapid interferon gene expression[J]. J Virol, 2015, 89(23): 12014-12025.
- [33] Versteeg GA, Rajsbaum R, Sanchez-Aparicio MT, et al. The E3-ligase TRIM family of proteins regulates signaling pathways triggered by innate immune pattern-recognition receptors[J]. Immunity, 2013, 38(2): 384-398.
- [34] Jiang J, Li J, Fan W, et al. Robust Lys63-linked ubiquitination of RIG-I promotes cytokine eruption in early influenza B Virus infection[J]. J Virol, 2016, 90(14): 6263-6275.
- [35] Cadena C, Ahmad S, Xavier A, et al. Ubiquitin-dependent and independent roles of E3 ligase R1PLET in innate immunity[J]. Cell, 2019, 177(5): 1187-1200.e16.
- [36] Schreiber A, Liedmann S, Brunotte L, et al. Type I interferon antagonistic properties of influenza B virus polymerase proteins[J]. Cell Microbiol, 2020, 22(2): e13143.
- [37] Beck S, Zickler M, Pinho DRV, et al. ANP32B deficiency protects mice from lethal influenza A virus challenge by dampening the host immune response[J]. Front Immunol, 2020, 11: 450.
- [38] Zhang Z, Zhang H, Xu L, et al. Selective usage of ANP32 proteins by influenza B virus polymerase: Implications in determination of host range[J]. PLoS Pathog, 2020, 16(10): e1008989.
- [39] Liu B, Li NL, Shen Y, et al. The C-terminal tail of TRIM56 dictates antiviral restriction of influenza A and B viruses by impeding viral RNA synthesis[J]. J Virol, 2016, 90(9): 4369-4382.
- [40] Jung HE, Oh JE, Lee HK. Cell-Penetrating Mx1 enhances antiviral resistance against mucosal influenza viral infection[J]. Viruses, 2019, 11(2): 109.
- [41] Frensing T, Seitz C, Heynisch B, et al. Efficient influenza B virus propagation due to deficient interferon-induced antiviral activity in MDCK cells[J]. Vaccine, 2011, 29(41): 7125-7129.
- [42] 嵇祝星, 王晓泉, 刘晓文, 等. 干扰素刺激基因 15(ISG15)在天然免疫中的抗病毒作用研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(02): 253-258.
- [43] Mirzalieva O, Juncker M, Schwartzburg J, et al. ISG15 and ISGylation in human diseases[J]. Cells, 2022, 11(3): 538.
- [44] Lai C, Struckhoff JJ, Schneider J, et al. Mice lacking the ISG15 E1 enzyme Ube1L demonstrate increased susceptibility to both mouse-adapted and non-mouse-adapted influenza B virus infection[J]. J Virol, 2009, 83(2): 1147-1151.
- [45] Swaim CD, Canadeo LA, Monte KJ, et al. Modulation of extracellular ISG15 signaling by pathogens and viral effector proteins[J]. Cell Rep, 2020, 31(11): 107772.
- [46] Versteeg GA, Hale BG, van Boheemen S, et al. Species-specific antagonism of host ISGylation by the influenza B virus NS1 protein[J]. J Virol, 2010, 84(10): 5423-5430.
- [47] Dauber B, Martinez-Sobrido L, Schneider J, et al. Influenza B virus ribonucleoprotein is a potent activator of the antiviral kinase PKR[J]. PLoS Pathog, 2009, 5(6): e1000473.
- [48] Guan Z, Liu D, Mi S, et al. Interaction of Hsp40 with influenza virus M2 protein: implications for PKR signaling pathway[J]. Protein Cell, 2010, 1(10): 944-955.
- [49] Kim HJ, Jeong MS, Jang SB. Structure and activities of the NS1 influenza protein and progress in the development of small-molecule drugs[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(8): 4242.
- [50] Sheng Z, Huang C, Liu R, et al. Next-generation sequencing analysis of cellular response to influenza B virus infection[J]. Viruses, 2020, 12(4): 383.

【收稿日期】 2023-11-29 【修回日期】 2024-02-20