

doi:10.3969/j.issn.1000-484X.2018.03.028

干扰素刺激基因及临床意义研究进展^①

刘 洋 刘永亮 葛胜祥 (厦门大学分子疫苗学与分子诊断学国家重点实验室,国家传染病诊断试剂与疫苗工程技术中心,公共卫生学院,厦门 361102)

中图分类号 R392 文献标志码 A 文章编号 1000-484X(2018)03-0454-06

[摘要] 干扰素(Interferon,IFN)作用于靶细胞表面受体后,通过一系列信号传导激活干扰素刺激基因(Interferon stimulated genes,ISGs)的表达。干扰素刺激基因及其表达产物具有抗病毒、免疫调控等多种生物学功能,是干扰素发挥功能的重要效应分子,同时具有潜在的临床意义。众多国内外研究发现 ISGs 对 I 型干扰素临床抗病毒效果具有预测意义,同时可能成为某些自身免疫疾病临床诊断的新靶标以及作为一些肿瘤治疗药物新靶点等潜在应用价值。本文将从干扰素刺激基因的诱导产生、抗病毒等生物学功能以及潜在临床意义方面展开综述。

[关键词] 干扰素刺激基因;抗病毒效应;免疫调控

Research progress towards interferon stimulated genes and its clinical significance

LIU Yang, LIU Yong-Liang, GE Sheng-Xiang. State Key Laboratory of Molecular Vaccinology and Molecular Diagnostics, National Institute of Diagnostics and Vaccine Development of Infectious Diseases, School of Public Health, Xiamen University, Xiamen 361102, China

[Abstract] Interferon (IFN) acts on the surface of the target cell receptors and activate the expression of interferon stimulated genes(interferon stimulated genes,ISGs) through a series of signal transduction. ISGs have antiviral and immunomodulation and other biological functions, indicating ISGs are important molecules for interferon to function and have some potential clinical significance. A large number of research results showed that ISGs may predict the antiviral effect of IFN- α ; specific expression of ISGs in patients with autoimmune diseases in vivo may be used as a new biomarker for clinical diagnosis of the diseases; ISGs may act as a new target for cancer treatment and have other potential applications. This review mainly focuses on the induction, the biological functions like antiviral effects and the potential clinical significance of ISGs.

[Key words] Interferon stimulated genes; Antiviral effect; Immunomodulation

1957年,干扰素(Interferon,IFN)作为一种可抑制流感病毒复制的物质首次被发现^[1],其介导的反应是机体抗病毒感染的第一道天然免疫防线。干扰素具有抗病毒、抗菌、抗寄生虫及免疫调节等多重功能,目前临床上干扰素主要用于治疗病毒性肝炎及恶性肿瘤和多发性硬化症等自身免疫病^[2]。IFN被诱导产生后,通过与靶细胞受体结合,经一系列信号传导激活干扰素刺激基因(Interferon stimulated genes,ISGs)的表达,ISGs及其表达产物一方面直接或间接发挥抗病毒等功能,同时也可作为效应因子反过来调节干扰素信号通路(正向或负向调控)发

挥免疫调节功能。

1 干扰素刺激基因(ISGs)的诱导产生

1.1 干扰素受体及其信号通路 根据受体类型干扰素家族可分为 I 型干扰素(Type I Interferon,IFN-I)、II 型干扰素(Type II Interferon,IFN-II)和 III 型干扰素(Type III Interferon,IFN-III)。IFN-I 主要包括 IFN- α 、 β 、 ω 、 ϵ 、 κ ,其受体为 IFNAR-1 和 IFNAR-2 两个亚基。IFN-II 包括 IFN- γ ,受体为 IFNGR1/2 两个亚基。IFN-III 于 2003 年首次发现报道,包括 IFNL1、IFNL2 和 IFNL3(也称 IL-29、IL-28A 和 IL-28B),随后又发现了新成员 IFNL4,IFN-III 受体包括 IFNLR1 和 IL-10R2^[3]。

干扰素主要通过激活 JAK-STAT 信号通路进而刺激 ISGs 的转录生成,JAK-STAT 信号通路由一种酪氨酸激酶(Janus kinase,JAK)和信号转导及转录激活因子(Signal transducer and activator of transcrip-

^①本文受国家自然科学基金面上项目(81672111)资助。
作者简介:刘洋,男,在读硕士,主要从事干扰素治疗慢性乙型肝炎疗效预测研究方面研究,E-mail:llycpu@126.com。
通讯作者及指导教师:葛胜祥,男,博士,教授,博士生导师,主要从事病毒分子生物学、病原微生物学及体外诊断技术方面研究,E-mail:sxge@xmu.edu.cn。

tion, STAT) 组成^[4]。

1.2 干扰素信号通路激活 ISGs 研究表明, IFN-I 和 IFN-III 分别与其受体 IFNAR1、IFNAR2 和 IL-10R2、IFNLR1 结合后, 其各自受体上的酪氨酸激酶 2 (Tyrosine kinase 2, TyK-2) 与 Janus 激酶-1 (Janus kinase 1, JAK1) 相互靠近结合发生磷酸化而被激活, 随后进一步活化信号转导及转录激活因子 (Signal transducer and activator of transcription) STAT1、STAT2, 被磷酸化的 STAT1 和 STAT2 与干扰素调节因子 9 (IFN-regulatory factor 9, IRF-9) 结合形成异源三聚体——干扰素调节因子 3 (IFN stimulated gene factor 3, ISGF3), ISGF3 入核与干扰素刺激基因调节元件 (Interferon stimulated gene regulatory element, ISRE) 结合, 激活 ISGs 转录。

IFN-II 受体 IFNGR-1、IFNGR-2 的胞内域分别与 Jak1 和 Jak2 激酶结合, 激活 Jak1、Jak2, 并磷酸化 STAT1、STAT2, 随后活化形成同源二聚体 GAF (IFN- γ -activated factor), 并入核与 GAS (IFN- γ -activated sequence) 结合, 诱导 ISGs 转录 (图 1)^[5,6]。

1.3 病毒感染诱导 ISGs 转录 除了经典的 ISGs 诱导产生机制, 即干扰素通过激活下游 Jak-STAT 信号通路继而诱导 ISGs 转录外, 还有一些 ISGs 可在无干扰素存在的情况下, 直接由病毒感染而诱导生成, 这可能是机体为了在干扰素诱导的免疫应答受到限制时依然可以对抗感染的一种策略^[7]。

2 干扰素刺激基因 (ISGs) 生物学功能

ISGs 具有多重生物学功能, 一方面 IFN 诱导产生的 ISGs 及其表达产物具有广泛的抗病毒效应, 同时 ISGs 可以正向增强或者负向调控 IFN 介导的病原体识别及固有免疫应答。

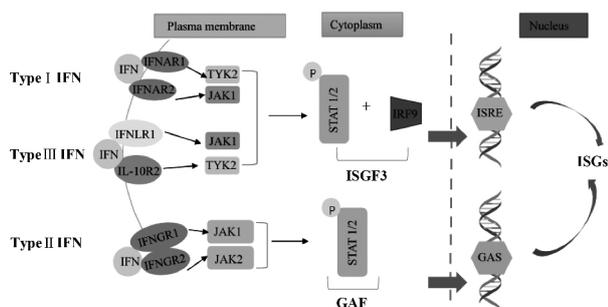


图 1 干扰素信号通路激活 ISGs

Fig. 1 Induction of ISGs via interferon (IFN) signaling cascade

2.1 干扰素刺激基因 (ISGs) 的抗病毒功能 病毒侵染细胞必须经历入胞、转录、复制以及出胞, 从而感染新的细胞。ISGs 在病毒生命周期的每个阶段均可发挥其抗病毒功能。

2.1.1 抑制病毒入胞 抗黏液病毒 1 蛋白 (The murine myxovirus resistance 1, Mx1) 是最早发现的抑制病毒入胞的效应分子, 其表达严格依赖 IFN-I 和 IFN-III。Mx 有一个大的 N 端 GTPase 结构域、一个 CID 结构域和 C 端 LZ 结构域, 病毒入侵机体后激发干扰素应答, 而 MX1 基因由干扰素刺激应答元件 (IFN-stimulated response element, ISRE) 诱导表达, 随后其 CID 和 LZ 结构域可识别并结合病毒类似核衣壳的结构, 捕获病毒关键元件并使其降解, 从而在早期阻止病毒的复制^[8]。Mx2 近期也被发现可以抑制 HIV-I 的核输入过程^[9]。

胆固醇-25-羟化酶 (Cholesterol-25-hydroxylase, CH25H) 也可在病毒感染的早期发挥抗病毒作用, 当病毒入侵时, IFN-I 和 IFN-II 通过其介导的 Jak-STAT 通路正向调控 CH25H 在宿主细胞中的表达。CH25H 可以将胆固醇转化为羟基胆固醇 (25HC), 而 25HC 可通过阻断病毒和宿主细胞间的膜融合过程影响病毒入胞^[10]。干扰素诱导的跨膜 (IFN-inducible transmembrane, IFITM) 蛋白家族在病毒感染后, 由 IFN 诱导的 Jak-STAT 信号通路刺激而表达上调, 随后 IFITM 蛋白家族通过抑制病毒与宿主细胞膜的融合, 抑制病毒内吞入胞, 从而抑制病毒复制过程, 具有广谱的抗病毒作用^[11]。

TRIM 蛋白家族, 即三结构域 (The tripartite motif, TRIM) 蛋白家族, 同样属于病毒感染初期抑制物。对人类及小鼠 TRIM 家族表达模式分析, 发现该家族中多数基因如 TRIM5、TRIM19、TRIM22 和 TRIM25 等受 IFN 诱导表达上调, 且小鼠的一些 TRIM 家族基因表达依赖于 IFN-I 诱导。当病毒入侵后, 被激活的干扰素应答通路将诱导及上调 TRIM 蛋白的表达。其中 TRIM5 α 入胞后可直接结合在病毒衣壳蛋白, 抑制病毒 RNA 脱壳^[12]。TRIM 家族另一成员 TRIM22 则可以抑制 HIV-I 的 Gag 蛋白转运至宿主细胞质膜, 减少病毒颗粒生成^[13]。

2.1.2 抑制病毒转录、复制 病毒依赖宿主核糖体进行蛋白合成, 众多 ISGs 通过抑制病毒入胞后的转录和翻译发挥抗病毒效应。

人体 2'-5' 寡聚腺苷酸合成酶 (2'-5' oligoadenylates synthesis, OAS) 家族有 4 个成员 OAS1、OAS2、OAS3、OAS-L。当病毒入胞开始复制时, 无活性的 2'-5'OAS 单体被病毒 dsRNA 激活, 随

后以 ATP 为底物 催化合成大量以 2'-5' 磷酸二酯键相连接的寡聚腺苷酸片段 即 2-5A 2-5A 使无活性的 RNase L 单体分子活化为二聚体形式 激活后的 RNase L 通过剪切病毒 3' 端的-Up-Xp-序列 使病毒 dsRNA 降解 抑制病毒复制起到抗病毒的作用^[14,15]。

PKR (Protein kinase R) 是一种双链 RNA 依赖性蛋白激酶 由 IFN-I 和 IFN-III 诱导高表达 被病毒 dsRNA 等激活后 使其发生自我磷酸化 而活化的 PKR 进一步促进 IFN 的产生。随后 PKR 通过磷酸化真核细胞翻译起始因子 2α (EIF2α) 阻止 GDP 的交换循环 抑制病毒翻译^[16]。

除了抑制转录翻译 ISGs 还可通过其介导的蛋白翻译后修饰发挥抗病毒功能。其中干扰素刺激基因 15 (Interferon-stimulated gene 15 ISG15) 在被干扰素诱导的 E1、E2、E3 泛素连接酶 (interferon - inducible E1 E2 and E3 ubiquitinligases) 活化后 可以共价结合病毒和宿主蛋白等靶蛋白进行类泛素化修饰 从而影响病毒的复制与感染^[17]。

2.1.3 抑制病毒出胞 蝰蛇毒素 (Viperin) 也叫 S-腺苷甲硫氨酸基区域蛋白 2 (Radical S-adenosyl methionine domain 2 ,RSAD2) 可被 Jak-STAT 通路诱导和 IRF1/3 直接激活表达 其对多种包膜病毒具有抑制作用 例如可通过抑制类异戊二烯生物合成中的法呢基焦磷酸合酶 (Farnesyl diphosphate synthase ,FPPS) 来抑制 HIV-1 和甲型流感病毒等在宿主细胞膜上的出芽 从而对抗病毒感染^[18,19]。

骨髓基质细胞抗原 2 (Tetherin) 是 IFN-I 诱导产生的 II 型跨膜蛋白 其具有特殊的拓扑结构 在病毒出芽过程中通过细胞质膜上的两个穿膜区捕获病毒粒子来抑制病毒的有效释放 对众多包膜病毒具有抑制作用^[20]。

2.2 干扰素刺激基因 (ISGs) 介导的免疫调控 干扰素刺激基因除具有广泛抗病毒作用外 还可以正向调控 IFN 诱导的固有免疫应答信号 增强机体细胞的病原体识别检测能力 同时一些 ISGs (如 SOCS、USP18) 还可负向调控 IFN 信号通路。

2.2.1 正向调控 IFN 免疫应答 机体内众多模式识别受体 (Pattern-recognition receptor ,PRR)、干扰素调控因子 (IFN-regulatory factor ,IRF) 和其他信号传导蛋白如 PKR、维甲酸诱导基因 1 (Retinoic acid-inducible gene 1 ,RIG-I) 等的基线含量处于较低水平 干扰素可以刺激这些 ISGs 的高表达 增强机体的病原识别和检测能力 同时这些 ISGs 可以重新加强 IFN 的免疫应答信号。常见的具有正调控功能的

ISGs 包括 STAT1/2、维甲酸诱导基因 I 样受体家族 (RIG-I -like receptors ,RLRs)、循环 GMP-AMP 合成酶 (cyclic GMP-AMP synthase ,cGAS)、OAS/RNaseL、PKR、Viperin、IRF3、7、9、IRF1 等^[6]。

2.2.2 负向调控 IFN 免疫应答 一些 ISGs 通过抑制干扰素介导的 Jak-STAT 信号通路负向调控干扰素免疫应答。

细胞因子信号抑制物 (Suppressor of cytokine signaling ,SOCS) 可被 IFN 正向调节表达 但 SOCS 的过度表达又可以抑制 IFN 受体 Jak 的磷酸化及 STAT 的活化。进一步研究发现 SOCS-1 通过抑制与 IFNAR1 连接的 Tyk-2 而抑制干扰素信号通路^[21]。

泛素特异性蛋白酶 18 (USP18/UBP43) 是泛素特异性蛋白酶家族成员之一 USP18 能特异性的从 ISGlation 的蛋白结合物中移除干扰素刺激基因 15 (ISG15) 并进一步水解 ISG15^[22]。USP18 通过与 IFNAR2 亚基结合 抑制 JAK1 与 IFNAR2 结合 进而抑制 IFN-I 诱导的 Jak-STAT 信号通路^[23]。

3 干扰素刺激基因的临床意义

干扰素具有抗病毒、抗菌、抗寄生虫及免疫调节等多重功能 目前临床上主要用于治疗病毒性肝炎及恶性肿瘤和多发性硬化症等。研究发现 ISGs 的表达、活性等与 IFN 的临床治疗有显著关联 具有重要临床意义和潜在临床应用价值。

3.1 ISGs 的表达在病毒性肝炎治疗中的临床意义

IFN-α 是目前治疗乙型、丙型肝炎的首选药物之一 已有研究发现 ISGs 可作为 IFN 刺激后产生的效应因子直接发挥抗病毒作用 如 MxA、OAS、PKR 等^[16,24,25]。

此外临床上慢性乙型肝炎和慢性丙型肝炎患者的 IFN-α 治疗持续应答率分别为 30% 和 50% 左右 研究表明某些 ISGs 的表达对于预测干扰素治疗效果也具有重要意义 Kim 等^[26] 和 Shindo 等^[27] 研究了丙型肝炎患者在使用干扰素治疗前后的 OAS 活性变化 结果都表明在治疗有效组用药后 OAS 活性有显著升高。相反 Xiao 等^[28] 利用芯片技术对 13 例慢性乙型肝炎患者 IFN-α 治疗前的肝组织进行了基因谱的差异研究 发现应答组和无应答组肝细胞有 3 592 个基因有明显差异表达 其中无应答组中 干扰素刺激基因 USP18、CEB1、ISG20 等在治疗前高表达 Chen 等^[29] 应用 RT-PCR 技术检测干扰素治疗丙型肝炎应答组和无应答组肝组织中基因水平的差异表达 同样发现 USP18 等 ISGs 在无应答组中显

著上调。

最新研究发现,在体外稳定转染 HBV 的细胞模型中,抑制 USP18 表达会增强 IFN- α 的抗 HBV 能力^[30];相反,过表达 ISG15 会刺激 HBV 的 DNA 产生,这可能比较合理的解释了 HBV 持续感染和 IFN- α 治疗不应答的现象,同时也为 IFN- α 治疗 HBV 提供了一个可能的疗效预测指标和 HBV 抗病毒治疗的一个潜在靶点^[31]。

以上研究一方面阐明了 ISGs 在临床治疗病毒性肝炎时所发挥的抗病毒功能,同时也提示 ISGs 表达水平及活性可能用于 IFN 抗病毒治疗效果的预测。

3.2 ISGs 的表达在自身免疫疾病诊疗中的意义

自身免疫疾病主要由机体免疫系统紊乱引起,病因复杂,病程迁延不愈,严重危害患者健康,准确的诊疗对疾病控制和治愈格外重要。IFN-I 在免疫失调导致的自身免疫疾病的发生发展进程中扮演重要角色,众多针对干扰素信号通路的自身免疫疾病治疗药物的开发正处于临床实验阶段^[32]。而基于 IFN 对 ISGs 的诱导刺激作用以及 ISGs 对 IFN 免疫应答的调控功能,众多研究发现 ISGs 的表达与自身免疫疾病也具有密切关联性。

系统性红斑狼疮 (Systemic lupus erythematosus, SLE) 的实验室诊断和病情判断主要依赖于抗核抗体、抗双链 DNA (dsDNA)、抗 Sm、抗磷脂抗体等自身抗体,但这些自身抗体存在敏感性或特异性差的缺陷,大大限制其临床应用价值。研究发现, SLE 患者体内 OAS 家族尤其是 OAS2 的表达水平明显高于健康人群和非 SLE 的自身免疫病患者^[33];同样 ISG15 也被发现在 SLE 患者体内特异性高表达,并且与患者治疗前病情活动度相关,ROC 曲线分析显示 ISG15 可能作为有效诊断 SLE 的一种新靶标^[34]。

同样在皮炎 (Dermatomyositis, DM)、多发性硬化症 (Multiple sclerosis, MS) 研究中,相对于正常组和对照组, ISG15、USP18 在患者体内特异性表达^[35,36]。此外在类风湿性关节炎 (Rheumatoid arthritis, RA) 患者滑膜组织中发现 ISG20 特异性表达^[37]。

临床上 IFN- β 用于多重性硬化症的治疗,但伴有较多临床副反应,且只有部分患者治疗后有应答,而有研究发现包括 RSAD2、IFIT1 在内的 28 种 ISGs 基线表达水平与 IFN- β 的应答水平呈现负相关^[38]。

以上研究均表明 ISGs 可能作为临床上自身免疫疾病发病诊断及疗效预测的新靶标。

3.3 ISGs 的表达与肿瘤的关系 研究表明,免疫

系统的失能对恶性肿瘤的生长和转移具有重要影响,不断生长的肿瘤获得逃避免疫识别和免疫杀伤的能力^[39], IFN 能通过直接作用于肿瘤细胞本身,或间接影响抗肿瘤免疫反应来发挥抗肿瘤活性^[40],而 ISGs 对于 IFN 的重要免疫调控作用提示其与肿瘤的发生发展进程也具有重要关联。研究发现敲除 USP18 可以抑制急性早幼粒细胞白血病 (APL) 发生发展进程中重要转录因子——PML/RAR α 的表达,从而抑制肿瘤细胞生长^[41];体外实验发现抑制 USP18 表达可以减少细胞周期蛋白 D1 (Cyclin D1) 的表达,从而促进肺癌细胞凋亡^[42];此外 USP18 缺陷的乳腺上皮细胞可以产生抗肿瘤环境^[43]。在多种肿瘤的发生发展进程中,表皮生长因子受体 (Epidermal growth factor receptor, EGFR) 具有促进作用,敲除 USP18 可以使 EGFR 表达调控因子 MiR-7 的水平上调,而导致 EGFR 的表达受到抑制,继而抑制肿瘤细胞增殖,促进肿瘤细胞凋亡^[44]。另有研究表明一些干扰素刺激基因如 OAS 家族等,在对抗肿瘤发生发展进程中有重要作用,其表达水平与肿瘤细胞的生长、凋亡具有重要关联^[45],如最新研究发现 OAS 家族成员 OAS1 的表达与前列腺癌、乳腺癌的发展进程呈负相关^[46]。

以上研究提示, ISGs 在肿瘤的发生发展进程中具有重要作用,为我们发现临床上肿瘤诊疗的新靶点提供了思路。

4 展望

从干扰素刺激基因 (ISGs) 最初发现到现在其种类已经有数百种,无论是在抗病毒还是免疫调节方面都显示出其重要的生物学功能和潜在的临床意义,因而有必要对其进行更深一步的探究。同时新的研究手段的应用如基因编辑、下一代测序 (Next generation sequencing, NGS) 等将会有助于我们对 ISGs 的功能和作用机制有更精准的认识,同时在临床上相关疾病的个性化诊治上也将发挥更加广泛的应用;此外,除了目前在基因组学、转录组学水平进行研究外,还可以综合蛋白质组学乃至代谢组学水平的研究,应用系统生物学的方法,对干扰素刺激基因作用机制和生物学功能进行更系统全面的描述。

参考文献:

- [1] Isaacs A, Lindenmann J. Pillars article: virus interference. I. The interferon. Proc R Soc Lond B Biol Sci. 1957. 147:258-267 [J]. J Immunol. 2015, 195(5):1911-1920.
- [2] Sjöstrand, Maria. The role of interferon-regulated genes in the immune system. [J/OL]. Solna: Karolinska Institutet, 2017. https://

- openarchive.ki.se/xmlui/handle/10616/45465.
- [3] Hoffmann HH ,Schneider WM ,Rice CM. Interferons and viruses: an evolutionary arms race of molecular interactions[J].Trends Immunol 2015 ,36(3) :124.
- [4] Stark GR ,Jr DJ. The JAK-STAT pathway at twenty [J].Immunity , 2012 ,36(4) :503-514.
- [5] Schneider WM ,Chevillotte MD ,Rice CM. Interferon-stimulated genes:a complex web of host defenses [J].Annual Rev Immunol , 2014 ,32(1) :513-545.
- [6] Oon S ,Wilson NJ ,Wicks I. Targeted therapeutics in SLE: emerging strategies to modulate the interferon pathway [J].Clin Trans Immunol 2016 ,5(5) :e79.
- [7] Sen GC ,Peters GA. Viral stress-inducible genes [J]. Adv Virus Res 2007 ,70(70) :233-263.
- [8] Haller O ,Staehele P ,Schwemmler M ,et al. Mx GTPases: dynamine-like antiviral machines of innate immunity [J].Trends Microbiol , 2015 ,23(3) :154.
- [9] Goujon C. MX2 and HIV-1 Restriction [M]. New York :Springer , 2015:1-8.
- [10] Anggakusuma ,Romero I ,Berger C ,et al. Interferon-inducible cholesterol-25-hydroxylase restricts hepatitis C virus replication through blockage of membranous web formation [J].Hepatology , 2015 ,62(3) :702-714.
- [11] Savidis G ,Perreira JM ,Portmann JM ,et al. The IFITMs Inhibit Zika Virus Replication [J].Cell Rep 2016 ,15(11) :2323.
- [12] Stremlau M ,Owens CM ,Perron MJ ,et al. The cytoplasmic body component TRIM5[alpha] restricts HIV-1 infection in Old World monkeys [J].Nature 2004 ,427(6977) :848-853.
- [13] Barr SD ,Smiley JR ,Bushman FD. The Interferon response inhibits HIV particle production by induction of TRIM22 [J]. PLoS Patho 2008 ,4(2) :e1000007.
- [14] Silverman RH. Viral encounters with 2'-5'-oligoadenylate synthetase and RNase L during the interferon antiviral response [J].J Virol 2007 ,81(23) :12720-12729.
- [15] Ibsen MS ,Gad HH ,Andersen LL ,et al. Structural and functional analysis reveals that human OASL binds dsRNA to enhance RIG-I signaling [J].Nucleic Acids Res 2015 ,43(10) :5236.
- [16] 王爱华 ,管世鹤 ,杨凯 ,等. 干扰素诱导的双链 RNA 依赖性蛋白激酶体外抗乙型肝炎病毒活性的研究 [J].中国药理学通报 2015 ,31(9) :1254-1258.
Wang AH ,Guan SH ,Yang K ,et al. Study of IFN - inducible double-stranded RNA dependent protein kinase on antiviral activity of HBV in vitro [J].Chin Pharmacological Bulletin 2015 , 31(9) :1254-1258.
- [17] Bianco C ,Mohr I. Restriction of HCMV replication by ISG15 ,a host effector regulated by cGAS-STING dsDNA sensing [J].J Virol 2017 ,91(9) :e0483.
- [18] Nasr N ,Maddocks S ,Turville SG ,et al. HIV-1 infection of human macrophages directly induces viperin which inhibits viral production [J].Blood 2012 ,120(4) :778-788.
- [19] 朱春辉 ,汤艳东 ,徐方 ,等. 抗病毒免疫因子 Viperin 的研究进展 [J].病毒学报 2015 ,13(1) :91-96.
Zhu CH ,Tang YD ,Xu F ,et al. Progress in studies of Viperin , an important cellular antiviral factor [J]. Chin J Virol , 2015 ,13(1) :91-96.
- [20] Liu Y ,Luo S ,He S ,et al. Tetherin restricts HSV-2 release and is counteracted by multiple viral glycoproteins [J].Virology 2015 , 475:96-109.
- [21] Piganis RA. Suppressor of cytokine signaling (SOCS) 1 inhibits type I interferon (IFN) signaling via the interferon alpha receptor (IFNAR1) -associated tyrosine kinase Tyk2 [J]. Biol Chem , 2011 ,28(39) :33811-33818.
- [22] Basters A , Geurink PP , Oualid FE , et al. Molecular characterization of ubiquitin-specific protease 18 reveals substrate specificity for interferon-stimulated gene 15 [J].FEBS J 2014 ,281(7) :1918-1928.
- [23] Macparland SA ,Ma XZ ,Chen L ,et al. Lipopolysaccharide and tumor necrosis factor alpha inhibit interferon signaling in hepatocytes by increasing ubiquitin-like protease 18 (USP18) expression [J].J Virol 2016 ,90(12) :5549-5560.
- [24] Ning Li ,Lei Zhang ,Chen L ,et al. MxA inhibits hepatitis B virus replication by interaction with hepatitis B core antigen [J].Hepatology 2012 ,56(3) :803-811.
- [25] Park IH ,Kwon YC ,Ryu WS ,et al. Inhibition of hepatitis B virus replication by ligand-mediated activation of RNase L [J].Antiviral Res 2014 ,104(1) :118-127.
- [26] Kim KI ,Kim SR ,Sasase N ,et al. 2'-5'-Oligoadenylate synthetase response ratio predicting virological response to PEG-interferon-alpha2b plus ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C [J].J Clin Pharm Therap 2006 ,31(5) :441-446.
- [27] Shindo M ,Hamada K ,Morikawa T ,et al. In vivo interferon system assessed by 2'-5' oligoadenylate synthetase activity in chronic hepatitis C virus patients treated with pegylated interferon and ribavirin [J].Hepato Res Official J Japan Soc Hepatol 2008 ,38(12) :1213-1220.
- [28] Xiao C ,Qin B ,Chen L ,et al. Preactivation of the interferon signaling in liver is correlated with nonresponse to interferon alpha therapy in patients chronically infected with hepatitis B virus [J]. J Viral Hepatitis 2012 ,19(2) :e1-e10.
- [29] Chen L ,Borozan I ,Feld J ,et al. Hepatic gene expression discriminates responders and nonresponders in treatment of chronic hepatitis C viral infection [J].Gastroenterology 2005 ,128(5) :1437-1444.
- [30] Li L ,Lei QS ,Zhang SJ ,et al. Suppression of USP18 potentiates the anti-HBV activity of interferon alpha in HepG2. 2. 15 cells via JAK/STAT signaling [J].PLoS One 2016 ,11(5) :e0156496.
- [31] Li Y ,Li S ,Duan X ,et al. Interferon-stimulated gene 15 conjugation stimulates hepatitis B virus production independent of type I interferon signaling pathway in vitro [J]. Mediators Inflamm 2016 ,2016(6) :7417648.
- [32] Shereen O ,Wilson NJ ,Jan W. Targeted therapeutics in SLE: emerging strategies to modulate the interferon pathway: [J].Clin Trans Immunol 2016 ,5(5) :e79.
- [33] Grammatikos AP ,Kyttaris VC ,Kis-Toth K ,et al. A T cell gene expression panel for the diagnosis and monitoring of disease activity in patients with systemic lupus erythematosus [J].Clin Immunol ,

- 2014, 150(2):192-200.
- [34] Yuan Y, Ma H, Ye Z, *et al.* Interferon-stimulated gene 15 expression in systemic lupus erythematosus: Diagnostic value and association with lymphocytopenia [J]. *Z Rheumatol*, 2017. doi: 10.1007/s00393-017-0274-8.
- [35] Salajeheh M, Kong SW, Pinkus JL, *et al.* Interferon-stimulated gene 15 (ISG15) conjugates proteins in dermatomyositis muscle with perifascicular atrophy [J]. *Ann Neurol*, 2010, 67(1): 53-63.
- [36] Malhotra S, Morcillo-Suarez C, Nurtdinov R, *et al.* Roles of the ubiquitin peptidase USP18 in multiple sclerosis and the response to interferon- β treatment [J]. *Eur J Neurol*, 2013, 20(10): 1390-1397.
- [37] Chang X, Yue L, Liu W, *et al.* CD38 and E2F transcription factor 2 have uniquely increased expression in rheumatoid arthritis synovial tissues [J]. *Clin Exp Immunol*, 2014, 176(2): 222-231.
- [38] Baarsen LGMV, Vosslander S, Tijssen M, *et al.* Pharmacogenomics of interferon-therapy in multiple sclerosis: baseline IFN signature determines pharmacological differences between patients [J]. *PLoS One*, 2008, 3(4): e1927.
- [39] Fridman WH, Pages F, Sautes-Fridman C, *et al.* The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome [J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(4): 298-306.
- [40] Stiff A, Carson IW. Investigations of interferon-lambda for the treatment of cancer [J]. *J Innate Immunity*, 2015, 7(3): 243-250.
- [41] Guo Y, Dolinko AV, Chinyengetere F, *et al.* Blockade of the ubiquitin protease UBP43 destabilizes transcription factor PML/RAR α and inhibits the growth of acute promyelocytic leukemia [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(23): 9875-9885.
- [42] Guo Y, Chinyengetere F, Dolinko AV, *et al.* Evidence for the ubiquitin protease UBP43 as an antineoplastic target [J]. *Mol Cancer Therapeutics*, 2012, 11(9): 1968-1977.
- [43] Burkart C, Arimoto K, Tang T, *et al.* Usp18 deficient mammary epithelial cells create an antitumour environment driven by hypersensitivity to IFN- λ and elevated secretion of Cxcl10 [J]. *Embo Mole Med*, 2013, 5(7): 1035-1050.
- [44] Duex JE, Comeau L, Sorkin A, *et al.* Usp18 regulates epidermal growth factor (EGF) receptor expression and cancer cell survival via MicroRNA-7 [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(28): 25377-25386.
- [45] Xiang Y, Wang Z, Murakami J, *et al.* Effects of RNase L mutations associated with prostate cancer on apoptosis induced by 2', 5'-oligoadenylates [J]. *Cancer Res*, 2003, 63(20): 6795-6801.
- [46] Maia CJ, Rocha SM, Socorro S, *et al.* Oligoadenylate synthetase 1 (OAS1) expression in human breast and prostate cancer cases, and its regulation by sex steroid hormones [J]. *Adv Modern Oncol Res*, 2016, 2(2): 97-104.

[收稿 2017-06-13 修回 2017-09-05]
(编辑 倪鹏)

(上接第 453 页)

- [15] Yin Y, Cai X, Chen X, *et al.* Tumor-secreted miR-214 induces regulatory T cells: a major link between immune evasion and tumor growth [J]. *Cell Res*, 2014, 24(10): 1164-1180.
- [16] Bianco NR, Kim SH, Ruffner MA, *et al.* Therapeutic effect of exosomes from indoleamine 2,3-dioxygenase-positive dendritic cells in collagen-induced arthritis and delayed-type hypersensitivity disease models [J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 60(2): 380-389.
- [17] Grohmann U, Orabona C, Fallarino F, *et al.* CTLA-4-Ig regulates tryptophan catabolism in vivo [J]. *Nat Immunol*, 2002, 3(11): 1097-1101.
- [18] Munn DH, Sharma MD, Mellor AL. Ligation of B7-1/B7-2 by human CD4⁺T cells triggers indoleamine 2,3-dioxygenase activity in dendritic cells [J]. *J Immunol*, 2004, 172(7): 4100-4110.
- [19] Mellor AL, Chandler P, Baban B, *et al.* Specific subsets of murine dendritic cells acquire potent T cell regulatory functions following CTLA4-mediated induction of indoleamine 2,3-dioxygenase [J]. *Int Immunol*, 2004, 16(10): 1391-1401.
- [20] Smyth LA, Ratnasothy K, Tsang JY, *et al.* CD73 expression on extracellular vesicles derived from CD4⁺ CD25⁺ FOXP3⁺ T cells contributes to their regulatory function [J]. *Eur J Immunol*, 2013, 43(9): 2430-2440.
- [21] Agarwal A, Fanelli G, Letizia M, *et al.* Regulatory T cell-derived exosomes: possible therapeutic and diagnostic tools in transplantation [J]. *Front Immunol*, 2014, 5: 555.
- [22] Yu X, Huang C, Song B, *et al.* CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells-derived exosomes prolonged kidney allograft survival in a rat model [J]. *Cell Immunol*, 2013, 285(1-2): 62-68.
- [23] Romio M, Reinbeck B, Bongardt S, *et al.* Extracellular purine metabolism and signaling of CD73-derived adenosine in murine Treg and T_H17 cells [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2011, 301(2): C530-C539.

[收稿 2017-07-26 修回 2017-09-17]
(编辑 许四平 刘格格)