

DOI: 10.13376/j.cblls/2016016

文章编号: 1004-0374(2016)01-0118-06

病毒逃逸宿主免疫反应机制的研究进展

宋 杰, 胡雅洁, 刘龙丁*

(中国医学科学院北京协和医学院医学生物学研究所, 云南省重大传染病疫苗研发重点实验室, 昆明 650118)

摘 要: 先天性免疫反应是宿主抵御病毒感染的第一道防线, 也是激活适应性免疫的基础, 其在宿主清除病毒的免疫反应中发挥关键作用, 成为当前免疫学研究的热点。在先天性免疫反应中, 病毒感染细胞后主要通过模式识别受体识别病毒入侵, 进而产生干扰素和一系列细胞因子来抵抗病毒入侵或清除病毒; 而在适应性免疫中, 机体主要通过 T 细胞和 B 细胞特异性识别入侵的病毒并将其清除。与此同时, 病毒为了能够更好地在宿主细胞中获得生存, 进化了多种可逃逸宿主免疫系统的机制。现将主要针对于病毒逃逸宿主免疫反应的一系列机制进行阐述。

关键词: 病毒; 先天性免疫; 适应性免疫; 免疫逃逸

中图分类号: Q939.91; R392 **文献标志码:** A

Research progress on viral evasion mechanisms of host immune responses

SONG Jie, HU Ya-Jie, LIU Long-Ding*

(Institute of Medical Biology, Chinese Academy of Medicine Science and Peking Union Medical College, Yunnan Key Laboratory of Vaccine Research & Development on Severe Infections Disease, Kunming 650118, China)

Abstract: Innate immune response is the first line of host to defend against virus infection, and it is also the basis for the activation of adaptive immunity. Both innate immunity and adaptive immunity play important roles in the host immune response to clear viruses, thus it becomes a focus of immunology research. During innate immunity, the virus infects host cells mainly through pattern recognition receptor, and subsequently the host produces interferons and a series of cytokines to resist virus invasion or clear viruses. While in adaptive immune response, host cells specifically recognize the invasion viruses by T lymphocyte and B lymphocyte, and then the viruses are cleared. At the same time, in order to survive, the viruses have evolved multiple antiviral abilities to escape the host immune responses. This article mainly aims to illustrate a series of mechanisms by which the viruses escape from host immune response.

Key words: virus; innate immune response; adaptive immune response; immune evasion

高等哺乳动物的免疫系统主要分为先天性免疫反应系统 (innate immune system) 和适应性免疫系统 (adaptive immune system)。所谓先天性免疫反应, 是指机体与生俱来的抵御病原微生物入侵的第一道防线, 主要通过模式识别受体识别病原体入侵, 进而产生干扰素和一系列细胞因子抵抗病毒入侵, 并可启动及参与适应性免疫应答; 而适应性免疫系统则主要是通过 T 细胞和 B 细胞特异性识别入侵的病原体, 并将其清除的过程^[1]。在宿主和病毒的长期共同进化过程中, 病毒进化了各种免疫逃逸机制以

逃避宿主的免疫应答, 病毒逃逸免疫反应的细胞和分子机制主要分为病毒逃逸抗病毒分子、病毒逃逸抗病毒信号通路和病毒逃逸抗病毒细胞这三个层面 (如图 1), 前两个层面主要涉及先天性免疫反应, 而第三个层面主要与适应性免疫反应相关^[2]。本文将从病毒逃逸免疫反应的具体机制、病毒逃逸先天

收稿日期: 2015-07-26; 修回日期: 2015-09-22

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81373142)

*通信作者: E-mail: Liuld@imbcams.com.cn

病毒逃逸免疫反应主要分为三个层面, 即为: 病毒逃逸抗病毒分子; 病毒逃逸抗病毒信号通路; 病毒逃逸抗病毒细胞。

◆病毒逃逸抗病毒分子



◆病毒逃逸抗病毒信号通路



◆病毒逃逸抗病毒细胞

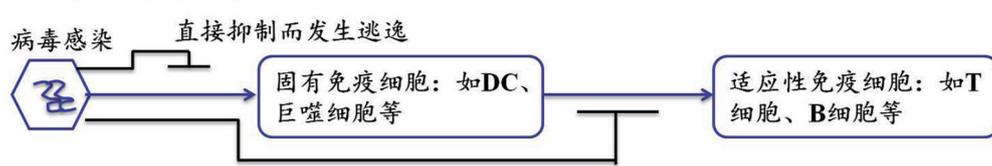


图1 病毒逃逸免疫反应的三个层面

性免疫反应、病毒逃逸适应性免疫反应这三个方面进行阐述。

1 病毒逃逸免疫系统的机制

无论是病毒逃逸宿主的先天性免疫系统, 还是适应性免疫系统, 对于病毒感染后发生的免疫逃逸可能是通过以下四种机制而发挥作用 (如图2)。第一, 病毒自身的蛋白酶直接对宿主细胞中信号通路上蛋白信号或细胞分化所需蛋白信号的降解而阻碍这些蛋白信号发挥作用。Wang 等^[3]发现, 肠道病毒 71 型 (Enterovirus 71, EV71) 的 2A 蛋白靶向于线粒体抗病毒信号蛋白 (mitochondrial antiviral signaling protein, MAVS), 使之从线粒体上切割而释放出来, 最终抑制 I 型干扰素 (interferon I, IFN-I) 产生; 另有研究发现, 内罗毕病毒属 (*naïroviruses*) 和动脉炎病毒属 (*arte-riviruses*) 均可编码一种包含有卵巢肿瘤 (ovarian tumor, OUT) 结构域的蛋白酶, 它可直接抑制核因子 kappa B (nuclear factor kappa B, NF-κB), 从而使该通路受到阻碍^[4]; van Gent 等^[5]的研究显示, EB 病毒 (Epstein-Barr virus) 编码的碱性核酸外切酶 BGLF5 可以阻断宿主细胞的 Toll 样受体 2 (Toll like receptor 2, TLR2) 和脂类抗原呈递分子 CD1d 的表达, 从而最终影响 IFN-I 的表达。第二, 病毒自身的结构蛋白或非结构蛋白质直接对宿主细胞中信号通路上蛋白质或细胞分化所需蛋白进行挟持而

阻碍这些蛋白质发挥作用。Lei 等^[6]研究表明, EV71-3C 蛋白与维甲酸诱导基因 I (retinoic acid-inducible gene-I, RIG-I) 相互作用, 从而无法招募下游接头分子 MAVS, 最终抑制了下游信号分子干扰素调节因子 3 (interferon regulatory factor 3, IRF3) 的激活及 IFN-I 反应; Ding 等^[7]研究证实, 丙型肝炎病毒 (hepatitis virus, HCV) 的非结构蛋白 4B (non-structural 4B, NS4B) 阻断了干扰素基因刺激因子 (stimulator of interferon genes, STING) 与 TANK 结合激酶 1 (TANK-binding kinase 1, TBK1) 的相互作用, 从而使自身逃逸了宿主的先天性免疫反应; Keating 等^[8]研究发现, 牛痘病毒编码的免疫调节蛋白, 如 A52R 蛋白, 可通过结合白细胞介素 1 受体相关激酶 2 (interleukin-1 receptor-associated kinase 2, IRAK2) 而抑制 TLRs 诱导的 NF-κB 通路的激活, 从而抑制炎症因子的产生; Cardenas 等^[9]研究表明, 埃博拉病毒 (Ebola virus) 的 VP35 蛋白可结合干扰素 β 启动刺激因子 1 (IFN-β promoter stimulator-1, IPS-1) 而抑制下游 IRF3 的激活, 最终影响 IFN 的产生。第三, 病毒自身编码的 micro-RNAs 作用于宿主细胞中的某些 mRNA (涉及到抗病毒的信号通路上相关的基因)。Lei 等^[10]研究证明, 卡波济肉瘤病毒 (Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus, KSHV) 编码的 miR-K1 靶向宿主细胞中的核因子 κB 抑制因子 α (nuclear factor of kappa light polypeptide gene

病毒发生免疫逃逸的四种可能机制:

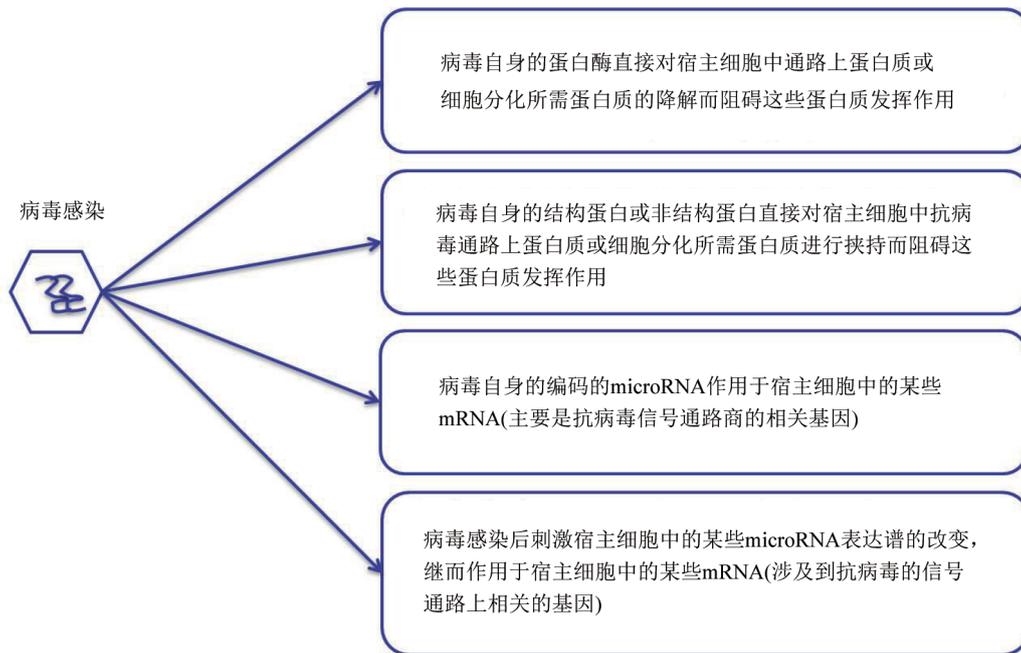


图2 病毒发生免疫逃逸的四种机制

enhancer in B-cells inhibitor, α , $I\kappa B\alpha$), 继而抑制 NF- κ B, 从而使 KSHV 能够在宿主细胞内得以复制; Huang 等^[11] 研究发现, 人类巨细胞病毒 (human cytomegalovirus, HCMV) 编码的 miR-UL112-1 可靶向抑制宿主细胞的 MHC-I 相关链 B (the major histocompatibility complex class I-related chain B, MICB), 参与宿主细胞的免疫调控。第四, 病毒感染后刺激宿主细胞中的某些 microRNA 表达谱的改变, 继而作用于宿主细胞中的某些 mRNA (主要是抗病毒的信号通路上相关的基因)。Ho 等^[12] 研究报道, 肠道病毒诱导 miR-146a 表达上调, 其上调通过靶向作用于 IRAK 和肿瘤坏死因子相关因子 6 (TNF receptor-associated factor 6, TRAF6) 而抑制 IFN 的产生, 从而易化了肠道病毒造成的病理损伤; Xu 等^[13] 研究证实, EV71 感染促使 miR-526a 下调, 继而促使圆柱瘤抑制基因 (cylindroma-tosis tumor-suppressor gene, CYLD) 表达上调, 最终抑制 RIG-I 通路使得 IFN-I 表达下调, 使得病毒得以逃避固有免疫反应。

目前, 对于 microRNAs 的研究成为了病毒发挥免疫逃逸机制的一个热点, microRNAs 的表达作为细胞接收到外源或内源的压力信号后的一种早期反应, 参与了先天性免疫应答过程。某些 microRNA

的表达能够在细胞受到微生物感染后迅速发生变化, 直接调节 Toll 样受体 (Toll Like receptors, TLRs) 的表达从而在起始阶段控制整个免疫应答的范围和强度; 另一些 microRNAs 的表达则受到了固有免疫应答过程中信号通路的调节, 继而改变其下游基因的表达水平, 对免疫效应过程进行精细调控。宿主细胞在编码 microRNAs 对抗病毒感染的同时, 病毒自身的基因组也可以编码 microRNAs 或者改变宿主细胞 microRNAs 表达谱, 直接或间接地干扰很多宿主免疫相关基因的表达, 实现逃逸机体免疫反应的目的^[14]。

2 病毒逃逸先天性免疫反应

病毒逃逸先天性免疫反应主要有两个层面, 即: 病毒逃逸抗病毒分子和病毒逃逸抗病毒信号通路, 这两个层面主要涉及到 IFN 的合成与作用 (如图 1)。病毒入侵宿主后首先是模式识别受体 (pattern recognition receptors, PRRs) 识别病毒核酸, 募集特异性的信号接头蛋白, 从而激活转录因子 IRF3 和 IRF7, 随后 IRF3 和 IRF7 转位至核内, 促使 IFN-I 的合成; IFN-I 随后激活下游 JAK-STAT 信号通路, 产生干扰素相关基因 (interferon stimulated genes, ISGs) 的表达。上述任何一个过程出现问题, 均可能导致病

毒逃逸宿主免疫反应,继而病毒可能在宿主内存活而形成持续性的慢性感染^[2,15]。

IFN 作为宿主内主要的抗病毒分子,它不仅可发挥抗病毒作用,即在病毒感染后立即产生 IFN α/β ,随后以旁分泌的方式保护邻近细胞不受病毒感染,限制病毒扩散,而且还可发挥免疫调节作用,即促进巨噬细胞对抗原的吞噬,NK 细胞对感染的靶细胞的杀伤,对 T/B 细胞的激活,从而增强机体的免疫应答能力。因此,IFN 的产生受阻可直接影响到病毒在宿主内存活^[16]。目前为止,根据 PRRs 存在的形式可将其分为三类^[17-18]:膜型,如 TLR2、TLR4、甘露糖受体(mannose receptor, MR)、清道夫受体(scavenger receptor, SR)等;分泌型,如甘露糖凝集素(mannose-binding lectin, MBL)、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)等;胞质型,如 TLR3、TLR7/8、NOD 样受体(NOD-like receptors, NLRs)等。其中与 IFN 产生相关的 PRRs 主要有 TLRs、维甲酸诱导基因样受体(RIG-like receptors, RLRs)及 NLRs,它们所介导的信号通路均可诱发下游 IFN 的产生^[19]。Lei 等^[20]研究表明, EV71 的 3C 蛋白不仅可切割 IFN β 的 TIR 结构域衔接蛋白(TIR-domain-containing adaptor inducing interferon β , TRIF),从而抑制了 TLR3 诱导的固有免疫反应,即扰乱了 IFN-I 产生,而且还可切割 IRF7 从而抑制 IRF7 的功能,最终使 EV71 可以逃逸 IFN-I 介导的抗病毒免疫反应。Ma 等^[21]研究证实,单纯性疱疹病毒 1 (herpes simplex virus-1, HSV-1) 的 r34.5 蛋白可通过氨基末端序列结合 TBK1 而抑制其功能,从而使得 HSV-1 更加易于复制及入侵神经系统。曹雪涛院士研究团队^[22]也在研究中发现,水疱性口炎病毒(vesicular stomatitis virus, VSV)感染巨噬细胞后,可诱导细胞中 miR-146a 表达上调,其表达的改变是通过 RIG-I/NF- κ B 依赖性通路,即 miR-146a 通过 RIG-I/NF- κ B 依赖性通路负向调控 IFN-I 的产生,从而促进病毒的复制,使 VSV 逃逸宿主的免疫反应。

ISGs 是 IFN-I 产生后作用于下游 JAK-STAT 信号通路而产生的,对于抵抗和控制病原体高度有效,具有显著抗病毒作用,它可降解病毒 mRNA,抑制病毒蛋白质的合成,抑制病毒的组装与释放等,最终达到中断病毒感染,限制病毒扩散的目的,因此, JAK-STAT 信号通路失调可直接影响病毒在宿主体内的扩散^[23]。Liu 等^[24]研究表明, EV71 感染宿主后,

可下调 JAK1,降低 p-JAK1 和 p-TYK2,进而抑制 p-STAT1/2,最终阻碍 IFN-I 介导的 JAK-STAT 信号通路,即阻碍了 IFN-I 功能的发挥而使得 EV71 得以在宿主细胞内复制增殖。Okumura 等^[25]研究发现,埃博拉病毒(Ebola virus, EBOV)可上调细胞因子信号抑制因子 1 (suppressor of cytokine signaling 1, SOCS1)而阻碍 JAK-STAT 信号通路,因为 SOCS1 可直接结合磷酸化的 JAK,导致 JAK 的激活受到抑制。此外,Pauli 等^[26]研究证实,甲型流感病毒(influenza A virus)可通过诱导 SOCS3 的表达而抑制 IFN-I 下游通路。

此外,DCs 在承接固有免疫和适应性免疫反应中起关键作用,它作为机体内最强的专职抗原呈递细胞,可有效地刺激 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞的活化,从而将固有免疫和适应性免疫有机地结合起来。未成熟 DC 具有较强的迁移能力,成熟 DC 能有效激活初始型 T 细胞,处于启动、调控,并维持免疫应答的中心环节,因此,一旦 DC 的成熟过程受到阻碍,则会直接影响后续适应性免疫应答的启动^[27]。Guo 等^[28]研究发现,DC 前体细胞在加入诱导剂 GM-CSF、IL-4 及 TNF- α 等后能成功地向 DC 分化,但在 DC 前体细胞中先转染 HIV-1 辅助蛋白 Nef 再加入上述诱导剂后,DC 前体细胞不能向 DC 分化,说明 HIV-1 辅助蛋白 Nef 阻断了 DC 前体细胞向成熟 DC 的分化。Tu 等^[29]研究表明, HCV 的核心蛋白(core protein)和 NS3 蛋白均能够抑制人外周血单核前体细胞上 CD1a、CD1b 和 DC-SIGN 分子的表达,这些分子在人外周血单核前体细胞向 DC 发育过程中起重要作用,即阻断 DC 的成熟过程。此外, Cohen 等^[30]发现人类免疫缺陷病毒-1 (human immunodeficiency virus-1, HIV-1) 能够下调 DC 表面主要组织相容性抗原 I (major histocompatibility antigen I, MHC I),从而降低 DC 对病毒抗原的呈递能力。Fairman 和 Angel^[31]进一步研究证实, HIV-1 感染可以增强 DC 表面分子 DC-SIGN (DC-specific inter-cellular adhesion molecule-3-grabbing non-integrin, DC-SIGN) 的表达,从而抑制 DC 归巢的重要受体 CC 类趋化因子受体 7 (chemokine CC motif receptor 7, CCR7) 和抗原呈递分子 MHC-II 的表达。上述研究结果说明,病毒感染后干扰 DC 的分化成熟及功能的发挥,阻碍了 DC 介导的后续适应性免疫应答,使得病毒得以成功地逃逸宿主的适应性免疫应答,这可能是病毒逃逸免疫系统的一个重要的

途径。

3 病毒逃逸适应性免疫

病毒逃逸适应性免疫主要涉及到抗病毒细胞这个层面。主要包括两个方面：第一，病毒对 T 细胞发育分化的影响和对其功能的抑制；第二，病毒对 B 细胞发育分化的影响以及对浆细胞产生的中和抗体的逃逸。

所谓适应性免疫，一般是在微生物等抗原物质刺激后才形成的（免疫球蛋白、免疫淋巴细胞），并能与该抗原起特异性反应，主要包括细胞免疫和体液免疫两大类。T 细胞是参与细胞免疫的淋巴细胞，受到抗原刺激后，转化为致敏淋巴细胞，并表现出特异性免疫应答。病毒感染后诱发机体产生病毒特异性的 CD4⁺T 细胞和 CD8⁺T 细胞。幼稚的 CD4⁺T 细胞在接受 APCs 呈递的 MHCII 识别的表位后，在不同细胞因子环境的协助下会分化成不同类型的辅助性 T 细胞，辅助性 T 细胞通过分泌细胞因子、蛋白质等来调控其他的免疫细胞，也可作用于 B 细胞而使得 B 细胞分化成浆细胞。CD8⁺T 细胞，又称为细胞毒性 T 细胞 (cytotoxic T lymphocyte, CTL)，它可直接与被感染的靶细胞特异性地结合而杀伤靶细胞，是机体内清除病原体最有效的方式之一^[1]。Robert 等研究证实，丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 在体内的清除与 CD8⁺T 细胞针对 HCV 不同蛋白表位的杀伤性反应密切相关，HCV 感染导致肝炎后 6~8 周才可检测到 CD8⁺T 细胞，但其对 HCV 的特异性较低，CTL 攻击作用较小，并不能有效地清除被感染的细胞，为其在肝脏的复制创造有利条件^[32]。另有研究表明，HCV 感染淋巴细胞可通过促进淋巴细胞的凋亡来抑制机体的免疫功能，在慢性感染中，外周血 HCV 特异性的细胞毒作用很弱，可能就是因为活化的 CTL 自身凋亡增强所致^[33]。Zajac 等^[34]研究发现，慢性淋巴细胞性脉络丛脑膜炎病毒 (chronic lymphocytic choriomeningitis virus, LCMV) 感染小鼠模型中，CD8⁺T 细胞可持续性地被活化增殖，但却不能发挥其抗病毒功能，这一结果揭示了病毒逃逸免疫反应的一项新的机制。Xu 等^[35]研究证实，猴免疫缺陷病毒 (simian immunodeficiency virus, SIV) 感染细胞后，可通过诱导 Nef 介导的死亡配体 CD95L 的表达而逃逸 CTL 反应。

病毒基因编码的抗原不断发生变异以及 RNA 病毒之间的重配可以产生新的毒株，逃避宿主的免

疫监视，这是导致病毒在机体内持续感染和慢性化的一个主要原因^[36]。B 细胞是参与体液免疫的主要细胞，在抗原刺激下转化为浆细胞，合成免疫球蛋白，能与靶抗原结合的免疫球蛋白即为抗体，浆细胞产生的抗体既能直接中和病毒，又能通过抗体介导的细胞毒性反应 (antibody-dependent cell cytotoxicity, ADCC) 杀伤感染的靶细胞^[1]。流感病毒在宿主体内复制与翻译过程中，高频率的病毒抗原表位持续变异，使病毒突变株暂时逃逸已有抗体的中和作用^[37]。Chung 等^[38]研究发现，HIV 感染后，由于其也存在高频率的病毒抗原表位的突变现象，使得 ADCC 无法识别 HIV，最终使得 HIV 在宿主体内得以存活。

4 展望

病毒作为一种介于生物与非生物的原初生命体，它只能借助于宿主细胞的复制系统，按照病毒基因的指令复制新的病毒。因此，病毒要在宿主细胞内顺利的生存，病毒就必须能够非常“隐蔽”地在宿主细胞中进行复制和传播，即病毒能够逃避宿主细胞对病毒入侵时产生的免疫应答。目前，在几乎大部分的 RNA 病毒中均发现免疫逃逸机制。病毒通过逃逸机制而促进自身在宿主细胞中的复制，最终导致疾病的发生，这严重威胁着人类健康，这些疾病的成功治疗及有效疫苗的研制都有赖于对病毒免疫逃逸机制的研究。

[参 考 文 献]

- [1] Iwasaki A, Medzhitov R. Control of adaptive immunity by the innate immune system. *Nat Immunol*, 2015, 16: 343-53
- [2] Ma DY, Suthar MS. Mechanisms of innate immune evasion in re-emerging RNA viruses. *Curr Opin Virol*, 2015, 12: 26-37
- [3] Wang B, Xi X, Lei X, et al. Enterovirus 71 protease 2Apro targets MAVS to inhibit anti-viral type I interferon responses. *PLoS Pathog*, 2013, 9: e1003231
- [4] Rajsbaum R, Garcia-Sastre A. Viral evasion mechanisms of early antiviral responses involving regulation of ubiquitin pathways. *Trends Microbiol*, 2013, 21: 421-9
- [5] van Gent M, Gram AM, Boer IG, et al. Silencing the shut-off protein of Epstein-Barr virus in productively infected B cells points to (innate) targets for immune evasion. *J Gen Virol*, 2015, 96: 858-65
- [6] Lei X, Liu X, Ma Y, et al. The 3C protein of enterovirus 71 inhibits retinoid acid-inducible gene I-mediated interferon regulatory factor 3 activation and type I interferon responses. *J Virol*, 2010, 84: 8051-61
- [7] Ding Q, Cao X, Lu J, et al. Hepatitis C virus NS4B blocks

- the interaction of STING and TBK1 to evade host innate immunity. *J Hepatol*, 2013, 59: 52-8
- [8] Keating SE, Maloney GM, Moran EM, et al. IRAK-2 participates in multiple toll-like receptor signaling pathways to NF κ B via activation of TRAF6 ubiquitination. *J Biol Chem*, 2007, 282: 33435-43
- [9] Cardenas WB, Loo YM, Gale M Jr, et al. Ebola virus VP35 protein binds double-stranded RNA and inhibits α/β interferon production induced by RIG-I signaling. *J Virol*, 2006, 80: 5168-78
- [10] Lei X, Bai Z, Ye F, et al. Regulation of NF- κ B inhibitor I κ B α and viral replication by a KSHV microRNA. *Nat Cell Biol*, 2010, 12: 193-9
- [11] Huang Y, Qi Y, Ma Y, et al. The expression of interleukin-32 is activated by human cytomegalovirus infection and down regulated by hcmv-miR-UL112-1. *Virol J*, 2013, 10: 51
- [12] Ho BC, Yu IS, Lu LF, et al. Inhibition of miR-146a prevents enterovirus-induced death by restoring the production of type I interferon. *Nat Commun*, 2014, 5: 3344
- [13] Xu C, He X, Zheng Z, et al. Downregulation of microRNA miR-526a by enterovirus inhibits RIG-I-dependent innate immune response. *J Virol*, 2014, 88: 11356-68
- [14] Gottwein E, Cullen BR. Viral and cellular microRNAs as determinants of viral pathogenesis and immunity. *Cell Host Microbe*, 2008, 3: 375-87
- [15] Taylor KE, Mossman KL. Recent advances in understanding viral evasion of type I interferon. *Immunology*, 2013, 138: 190-7
- [16] Ivashkiv LB, Donlin LT. Regulation of type I interferon responses. *Nat Rev Immunol*, 2014, 14: 36-49
- [17] Gordon S. Pattern recognition receptors: doubling up for the innate immune response. *Cell*, 2002, 111: 927-30
- [18] Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell*, 2006, 124: 783-801
- [19] Baccala R, Gonzalez-Quintal R, Lawson BR, et al. Sensors of the innate immune system: their mode of action. *Nat Rev Rheumatol*, 2009, 5: 448-56
- [20] Lei X, Sun Z, Liu X, et al. Cleavage of the adaptor protein TRIF by enterovirus 71 3C inhibits antiviral responses mediated by Toll-like receptor 3. *J Virol*, 2011, 85: 8811-8
- [21] Ma Y, Jin H, Valyi-Nagy T, et al. Inhibition of TANK binding kinase 1 by herpes simplex virus 1 facilitates productive infection. *J Virol*, 2012, 86: 2188-96
- [22] Hou J, Wang P, Lin L, et al. MicroRNA-146a feedback inhibits RIG-I-dependent Type I IFN production in macrophages by targeting TRAF6, IRAK1, and IRAK2. *J Immunol*, 2009, 183: 2150-8p
- [23] Schneider WM, Chevillotte MD, Rice CM. Interferon-stimulated genes: a complex web of host defenses. *Annu Rev Immunol*, 2014, 32: 513-45
- [24] Liu Y, Zhang Z, Zhao X, et al. Enterovirus 71 inhibits cellular type I interferon signaling by downregulating JAK1 protein expression. *Viral Immunol*, 2014, 27(6): 267-76
- [25] Okumura A, Pitha PM, Yoshimura A, et al. Interaction between Ebola virus glycoprotein and host toll-like receptor 4 leads to induction of proinflammatory cytokines and SOCS1. *J Virol*, 2010, 84: 27-33
- [26] Pauli EK, Schmolke M, Wolff T, et al. Influenza A virus inhibits type I IFN signaling via NF- κ B-dependent induction of SOCS-3 expression. *PLoS Pathog*, 2008, 4: e1000196
- [27] Wu L, Dakic A. Development of dendritic cell system. *Cell Mol Immunol*, 2004, 1: 112-8
- [28] Guo Y, Xu WW, Song J, et al. Intracellular overexpression of HIV-1 Nef impairs differentiation and maturation of monocytic precursors towards dendritic cells. *PLoS One*, 2012, 7: e40179
- [29] Tu Z, Hamalainen-Laanaya HK, Nishitani C, et al. HCV core and NS3 proteins manipulate human blood-derived dendritic cell development and promote Th 17 differentiation. *Int Immunol*, 2012, 24: 97-106
- [30] Cohen GB, Gandhi RT, Davis DM, et al. The selective downregulation of class I major histocompatibility complex proteins by HIV-1 protects HIV-infected cells from NK cells. *Immunity*, 1999, 10: 661-71
- [31] Fairman P, Angel JB. The effect of human immunodeficiency virus-1 on monocyte-derived dendritic cell maturation and function. *Clin Exp Immunol*, 2012, 170: 101-13
- [32] Thimme R, Binder M, Bartenschlager R. Failure of innate and adaptive immune responses in controlling hepatitis C virus infection. *FEMS Microbiol Rev*, 2012, 36: 663-83
- [33] 张亚飞, 聂青和. 丙型肝炎病毒的免疫逃逸机制. *肝脏*, 2005, 10: 45-7
- [34] Zajac AJ, Blattman JN, Murali-Krishna K, et al. Viral immune evasion due to persistence of activated T cells without effector function. *J Exp Med*, 1998, 188: 2205-13
- [35] Xu XN, Screaton GR, Gotch FM, et al. Evasion of cytotoxic T lymphocyte (CTL) responses by nef-dependent induction of Fas ligand (CD95L) expression on simian immunodeficiency virus-infected cells. *J Exp Med*, 1997, 186: 7-16
- [36] Vijaykrishna D, Mukerji R, Smith GJ. RNA virus reassortment: an evolutionary mechanism for host jumps and immune evasion. *PLoS Pathog*, 2015, 11: e1004902
- [37] van de Sandt CE, Kreijtz JH, Rimmelzwaan GF. Evasion of influenza A viruses from innate and adaptive immune responses. *Viruses*, 2012, 4: 1438-76
- [38] Chung AW, Isitman G, Navis M, et al. Immune escape from HIV-specific antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) pressure. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108: 7505-10