

DOI: 10.13376/j.cblls/2019106

文章编号: 1004-0374(2019)09-0865-06

· 评述与综述 ·

# 宿主模式识别受体介导的病毒免疫逃逸机制研究进展

李 倩<sup>1,2</sup>, 李向茸<sup>1</sup>, 冯若飞<sup>1\*</sup>

(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, 兰州 730030;

2 西北民族大学生命科学与工程学院, 兰州 730030)

**摘 要:** 随着病毒和机体斗争的不断发展, 病毒逐步进化出各种免疫逃逸机制来躲避宿主的免疫应答, 以实现增殖的目的。该文归纳总结了病毒通过宿主的 Toll 样受体、RIG-I 样受体、DNA 识别受体及 NOD 样受体等主要模式识别受体进行逃逸的机制, 并且为深入探究病毒致病机制奠定基础, 也为病毒疫苗和抗病毒药物的研发提供了新思路。

**关键词:** 免疫逃逸机制; Toll 样受体; RIG-I 样受体; 天然免疫

**中图分类号:** Q392.1; Q939.1 **文献标志码:** A

## Advances in research on the mechanisms of viruses escape mediated by host pattern recognition receptors

LI Qian<sup>1,2</sup>, LI Xiang-Rong<sup>1</sup>, FENG Ruo-Fei<sup>1\*</sup>

(1 Biomedical Research Center, Key Laboratory of Biotechnology & Bioengineering of

State Ethnic Affairs Commission, Northwest Minzu University, Lanzhou 730030, China;

2 College of Life Science and Engineering, Northwest Minzu University, Lanzhou 730030, China)

**Abstract:** Viruses have evolved various strategies to escape from the innate cellular mechanisms inhibiting viral replication and spread. This paper reviewed the evasion mechanism of viruses through the host's pattern recognition receptors, such as Toll like receptor, RIG-I like receptor, DNA sensor, and NOD like receptor. Understanding the associated mechanisms of viral evasion not only has the potential to clarify viral pathogenicity, but also improves vaccine and experimental therapy design.

**Key words:** immune escape mechanisms; TLRs; RLRs; innate immune

在宿主与病毒共同进化的数百万年内, 机体通过不断完善自己, 进化出一套高度复杂的免疫机制以预防和清除病毒感染。而与此同时病毒为了生存, 也不得不“与时俱进”, 它们针对宿主免疫应答过程中的微小纰漏, 每一步骤都发展了相应的免疫逃逸机制以确保自身的存活, 可谓是使出“浑身解数”去逃逸免疫攻击<sup>[1]</sup>。这就引出了一个新的科学问题, 那就是病毒是如何成功逃逸宿主免疫, 从而为自己的存活提供有利条件。传统上, 免疫逃逸机制分为

逃避体液免疫系统的识别、抑制细胞免疫应答、干扰免疫效应功能 3 大类<sup>[2]</sup>。本文主要从宿主的天然免疫入手, 归纳总结了病毒通过宿主的几种主要模式识别受体进行逃逸的机制, 为阐明病毒病理学机理及寻找病毒引起相关疾病的治疗靶点奠定基础。

细胞的模式识别受体 (pattern recognition receptor, PRR) 主要位于细胞膜、细胞器膜表面和细胞质中, 常见的有 Toll 样受体家族 (Toll like receptors, TLRs)、NOD 样受体家族 (nucleotide binding oligomerization

收稿日期: 2019-03-05; 修回日期: 2019-04-30

基金项目: 国家自然科学基金项目(31460665); 西北民族大学中央高校基本科研业务费专项资金资助研究生项目(Yxm2019147);

国家民委中青年英才计划[批准号(2018)98]; 教育部“创新团队发展计划”项目(IRT\_17R88)

\*通信作者: E-mail: fengruofei@xbmu.edu.cn; Tel: 0931-2928315

domain-like receptors, NLRs)、RIG-I 样受体家族 (retinoid acid-inducible gene-I (RIG-I)-like receptors, RLRs) 和 DNA 识别受体等<sup>[3]</sup>。病毒一般会通过降解受体信号通路中的关键信号分子或阻断信号分子之间的相互作用等多种方式逃避宿主模式识别受体的识别, 从而保证病毒的正常复制。

### 1 TLRs介导的免疫逃逸

Toll 样受体属于跨膜蛋白受体, 它通过识别病原相关分子模式 (pathogen-associated molecular patterns, PAMP) 激活下游信号通路, 调节炎症反应, 诱导 I 型干扰素产生, 参与机体的天然免疫和获得性免疫<sup>[4]</sup>。参与病毒感染的 TLRs 主要有 TLR2、3、4、7、8 和 9, 其中 TLR2 和 TLR4 主要分布于树突状细胞 (dendritic cells, DC) 和巨噬细胞 (macrophages, MΦ) 膜表面, 在病毒感染初期识别病毒囊膜蛋白; TLR7/8 位于核内体、内质网等中, 主要识别病毒的 ssRNA, 它们均依赖髓样分化因子 (myeloid differentiation factor

88, MyD88) 通路, 从而活化干扰素调节因子 3/7 (interferon regulatory factor 3 and 7, IRF3/7) 和 NF-κB (nuclear factor-κB), 诱导干扰素和炎症因子的产生; TLR3 最为常见, 它能特异性识别病毒的 dsRNA, 通过 TRIF (TIR domain containing adaptor inducing interferon β, TRIF) 通路招募肿瘤坏死因子受体相关因子 3 (TNF receptor associated factor 3, TRAF3) 活化 IRF3, 进而诱导 I 型干扰素 (interferons, IFNs) 的产生<sup>[5]</sup>。病毒主要是从干扰 TLRs 对 dsRNA 的识别、阻断关键的接头分子、影响通路下游核转录因子 IRF3 /7 功能这 3 种途径进行免疫逃逸 (图 1)。

#### 1.1 干扰 TLRs 对 dsRNA 的识别

许多 RNA 病毒进入宿主细胞后形成膜囊泡, 使病毒的 dsRNA 不被宿主细胞内的 TLRs 识别, 进而抑制 I 型干扰素的表达, 使病毒在宿主细胞中的存活率提高<sup>[6]</sup>。Wilde 等<sup>[7]</sup>报道, 中东呼吸综合征冠状病毒 (Middle East respiratory syndrome-coronaviridae, MERS-CoV) 是利用病毒蛋白诱导形

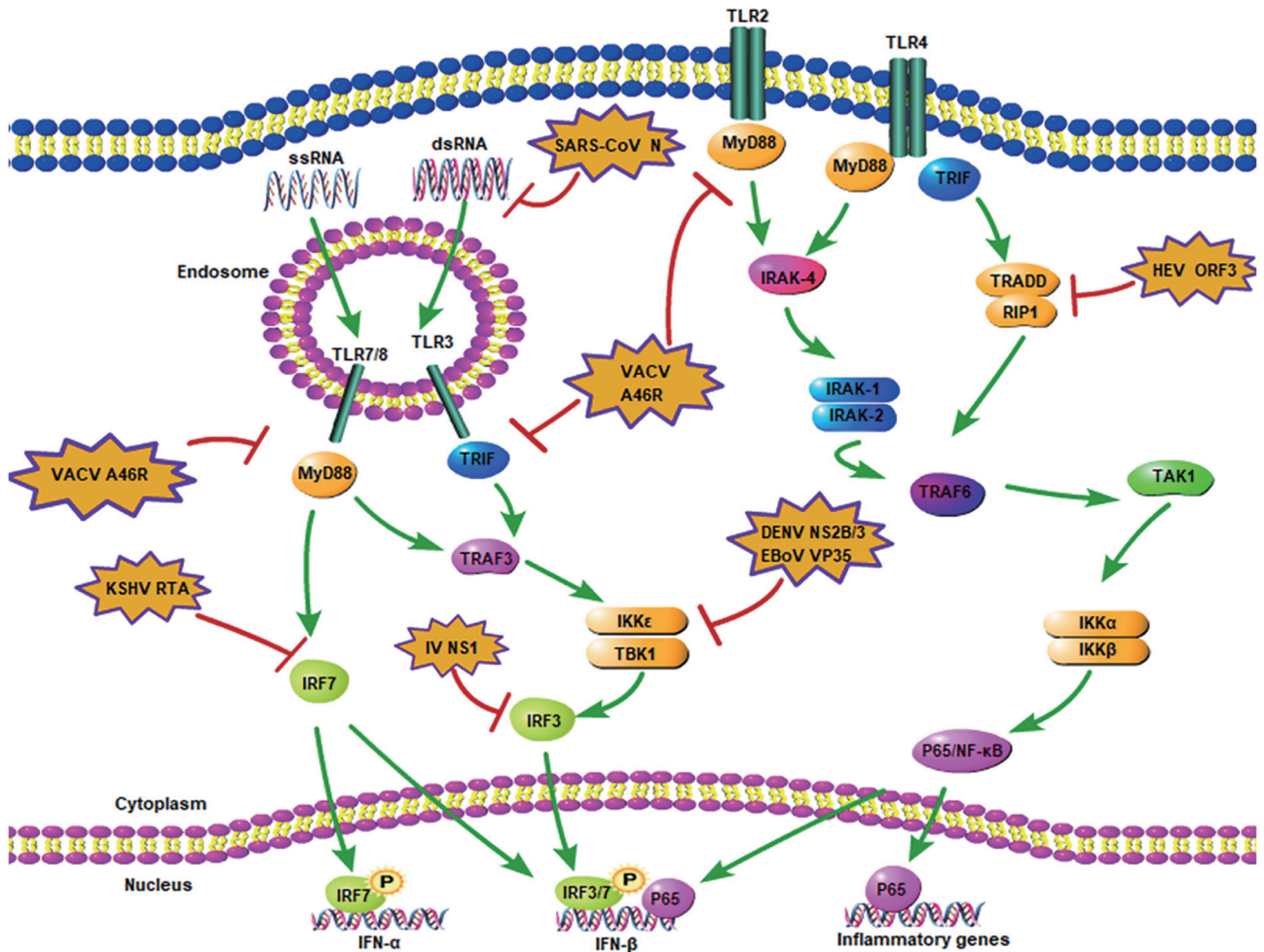


图1 病毒干扰宿主TLRs的免疫逃逸途径

成双层膜囊泡,将病毒 dsRNA 与细胞质分隔开来,从而阻断 TLR3 的识别。同样,登革热病毒 (Dengue virus, DENV) 也是利用相同机制来躲避 TLR3 的识别<sup>[8]</sup>。另外,黄病毒科病毒编码的 VP35 蛋白和严重急性呼吸综合征冠状病毒 (SARS coronavirus, SARS-CoV) 的 N 蛋白均具有一个干扰素抑制域 (IFN-inhibitory domain, IID),它能够和 dsRNA 结合从而阻断 TLR3 的识别<sup>[9-10]</sup>。

## 1.2 阻断关键的接头分子

某些病毒的编码蛋白可切割阻断信号通路中的关键接头分子,如 MAVS (mitochondrial antiviral signaling protein)、TRIF 等,如丙型肝炎病毒 (HCV) 编码的蛋白酶 NS3/4 可以针对 MAVS 的一段序列进行水解,导致其无法招募 IKK $\epsilon$  (I $\kappa$ B kinase, IKK),从而影响 IFN- $\beta$  的表达<sup>[11]</sup>;肠道病毒 71 型 (enterovirus 71, EV71) 编码的蛋白可以切割 TRIF<sup>[12]</sup>。研究还发现,戊肝病毒的 ORF3 通过与 TRADD-RIPI 复合物作用间接影响 TRIF,从而抑制下游 NF- $\kappa$ B 的活化<sup>[13]</sup>。除此之外,一些病毒的蛋白中存有与 TRIF 相似的结构域,如牛痘病毒 (vaccinia virus, VACV) 编码的 A46R 蛋白,它会与接头蛋白 MyD88 和 TRIF 的 TIR 结构域相互作用,导致 TLR3 无法与接头分子结合,从而阻断信号转导<sup>[14-15]</sup>。呼吸道合胞病毒 (respiratory syncytial virus, RSV) 的 NS2 蛋白激活 TLR7,抑制了 IFN- $\alpha$  和 IFN- $\beta$  的表达,RSV 还可以通过抑制 STAT1 (signal transducers and activators of transcription1) 和 STAT2 蛋白的磷酸化以及核转移来抑制 I 型 IFN 诱导的 JAK/STAT 信号通路,从而逃避宿主的抗病毒免疫<sup>[16]</sup>。

## 1.3 影响下游核转录因子 IRF3/7 功能

IRF3/7 的入核依赖于核转录抑制酶 IKK $\alpha/\epsilon$  (inhibitor of nuclear factor  $\kappa$ -B kinase  $\alpha/\epsilon$ ) 的磷酸化<sup>[17]</sup>,因此,病毒也相应地形成了抑制 IRF3/7 入核的逃逸机制。DENV 编码的 NS2B/3 蛋白和埃博拉病毒 (Ebola virus, EBOV) 的 VP35 蛋白均通过与 IKK $\epsilon$  相互作用阻挡其激酶活性区,使 IKK $\epsilon$  的酶活性丧失,从而影响 IRF3 的磷酸化,阻止了它的入核<sup>[18-19]</sup>。流感病毒的 NS1 蛋白也是通过抑制 IRF3 的磷酸化从而抑制 TLR3、TLR4 途径的天然免疫信号<sup>[20]</sup>。

另外,一些病毒还可以编码和 E3 泛素连接酶类似的蛋白,然后利用宿主的泛素化系统降解天然免疫信号转导的关键蛋白,可谓是“以子之矛,攻子之盾”。例如疱疹病毒 (Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus, KSHV) 便利用了这种逃逸策略,它的

RTA 蛋白与 E3 泛素连接酶生物学功能相似,因此能够促使 IRF7 进入蛋白酶体被降解<sup>[21]</sup>。获得性免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 编码的蛋白 Vpr<sup>[22]</sup>,还有轮状病毒 (rota virus, RV) 和瘟病毒属病毒编码的 NSP1 蛋白<sup>[23]</sup>和 N<sup>pro</sup> 蛋白<sup>[24]</sup>也能与宿主细胞的 IRF3 相互作用,诱导宿主的泛素化系统对其进行降解,从而达到逃避宿主天然免疫的目的。

## 2 RLRs介导的免疫逃逸

RLRs 是一类存在于细胞质内的 PRRs,它主要是通过识别病毒复制产生的 dsRNA 活化下游分子,从而激活 IRF3 和 NF- $\kappa$ B 途径,最终产生 I 型干扰素和促炎因子<sup>[25]</sup>。病毒为了在宿主细胞中正常复制,主要通过阻止 RLRs 识别其 dsRNA 或利用病毒蛋白与下游接头分子相互作用,以下调或抑制机体 IFN 的产生及其信号转导功能的发挥,从而成功逃避机体的免疫应答 (图 2)。

布尼亚病毒科的严重发热伴血小板减少综合征病毒 (severe fever with thrombocytopenia syndrome bunyavirus, SFTSV) 的 NS 能介导胞质包涵体 (inclusion body, IB) 的形成,磷酸化的 IRF3 被捕捉到 IB 中,通过空间隔离关键转导分子实现免疫逃逸<sup>[26]</sup>。MERS-CoV 是利用病毒蛋白改变胞质膜结构形成双层膜囊泡,将病毒 dsRNA 与细胞质分隔开来,不仅阻断了 TLR3 的识别,也成功逃避了 RLRs 的识别<sup>[7]</sup>。不仅如此,SARS-CoV 的 Nsp14 具有消化错配 dsRNA 及 ssRNA 的功能<sup>[27]</sup>。

西尼罗河病毒 (West Nile virus, WNV) 编码的 NS1 蛋白可以直接降解 RIG-I 和 MDA5 (melanoma differentiation associated gene 5),而且它还抑制 RIG-I 的 K63 多聚泛素连接酶的活性,阻断下游 IRF3 的磷酸化和核移位,从多个方面抑制 IFN- $\beta$  的产生<sup>[28]</sup>。塞内卡谷病毒 (Seneca Valley virus, SVV) 通过其 3C<sup>pro</sup> 蛋白直接裂解 RLRs 介导的信号通路中的关键分子 MAVS、TRIF 和 TANK,从而抑制 IFN 的产生<sup>[29]</sup>。同样,RSV 的 NS1 蛋白也通过与 RIG-I 竞争下游接头分子 MAVS,从而导致它们之间的相互作用被阻断,IFN- $\beta$  表达减少;而且 RSV 的 NS2 蛋白还与 RIG-I 的 CARD 结构域结合,从而阻断 RIG-I 与下游 MAVS 的结合,导致 IFN- $\beta$  启动子的活化被抑制<sup>[30]</sup>。新城疫病毒 (Newcastle disease virus, NDV) 的 V 蛋白也是通过与下游接头分子作用抑制天然免疫,它通过直接抑制 MDA5 的激活,或者通过 LGP2 (laboratory

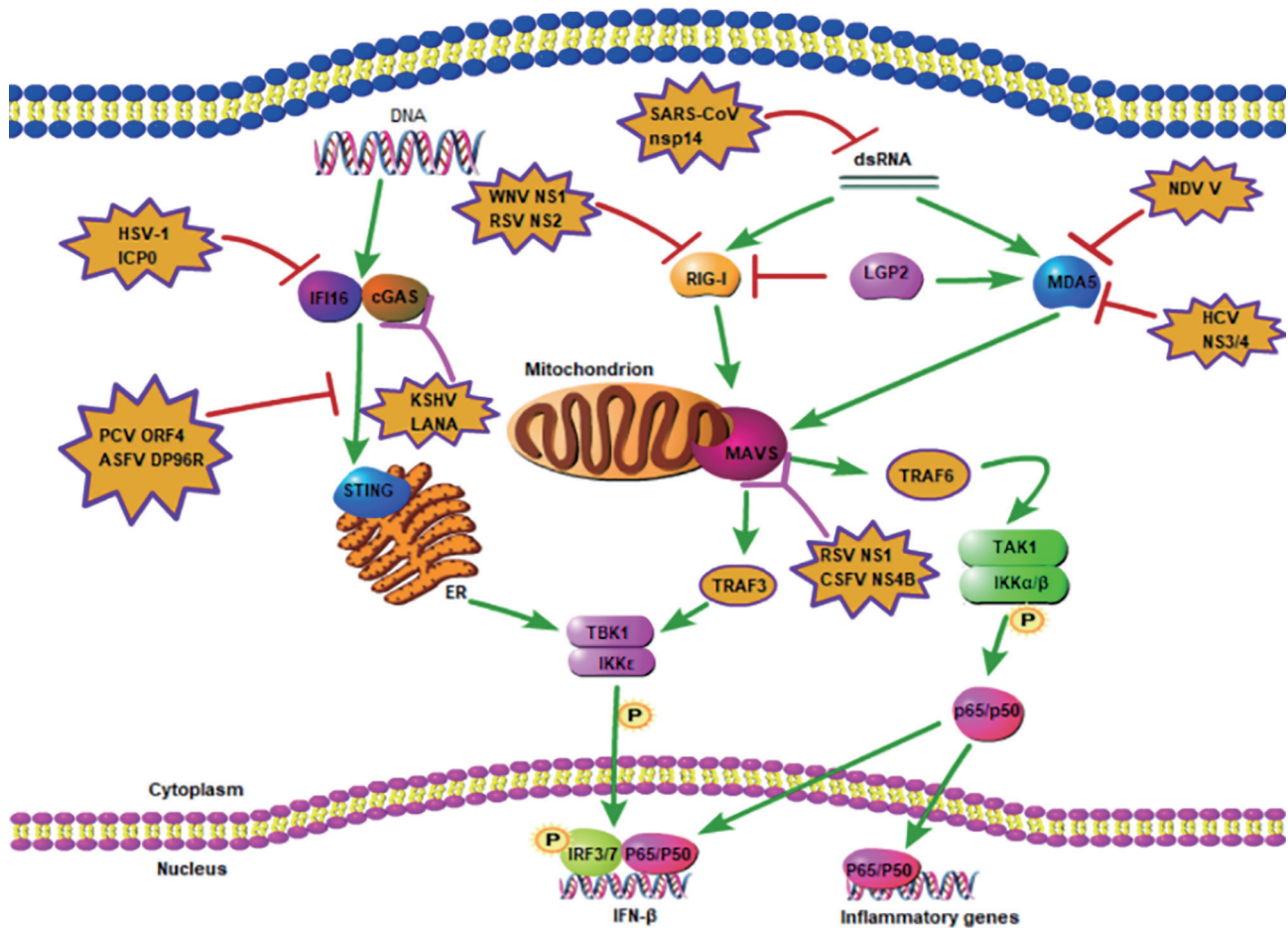


图2 病毒干扰宿主RLRs及DNA识别受体的免疫逃逸途径

of genetics and physiology 2) 间接抑制 RIG-I 的激活, 阻断 IFN 信号通路<sup>[31]</sup>。猪瘟疫病毒 (classical swine fever virus, CSFV) 的 NS4B 蛋白的 C 端结构域与 MAVS 相互作用也抑制 I 型干扰素的产生<sup>[32]</sup>。

### 3 DNA识别受体介导的免疫逃逸

存在于宿主细胞胞质与胞核中的 DNA 识别受体识别病毒 DNA 后, 通过配体蛋白的分级活化激活下游信号途径, 促进炎症因子和趋化因子的表达, 并诱导 I 型或 III 型干扰素的产生, 从而抵抗病毒感染<sup>[33]</sup>。而病毒主要通过其自身蛋白与 DNA 识别受体或其下游分子相互作用, 使其发生降解、错定位或抑制其活化, 也可以通过降低病毒自身 DNA 水平来进行免疫逃逸 (图 2)。

其中, PYHIN 家族 (PYRIN domain and HIN domain-containing) 是公认病毒 DNA 识别受体, PYHIN 家族成员  $\gamma$  干扰素诱导蛋白 16 (interferon  $\gamma$ -inducible protein 16, IFI16) 主要在胞核或胞质中识别病毒 dsDNA<sup>[34]</sup>, 从而激活 STING-TBK1-IRF3 通

路, 病毒可通过降解 DNA 感受器或裂解 IFN 信号通路中的重要分子来逃避宿主的固有免疫。单纯疱疹病毒 -1 (herpes simplex virus-1, HSV-1) 的 ICP0 蛋白可直接靶向作用于 IFI16, 刺激核内 IFI16 蛋白酶体降解<sup>[35]</sup>。另外, 人巨细胞病毒 (human cytomegalovirus, HCMV) 可通过阻碍 IFI16 活化来逃逸免疫清除, 还可引起 IFI16 错定位, 从而导致 HCMV 的 DNA 在胞核中不能被宿主的 DNA 识别受体有效识别<sup>[36-37]</sup>。

与 IFI16 一样, cGAMP 合成酶 (cGAMP synthase, cGAS) 也具有感知 DNA 和 DNA 病毒的功能, 它位于 STING 的上游, 经 DNA 刺激后可直接与 STING 结合并激活 IRF3。有实验证明, 猪圆环病毒 II 型 (porcine circovirus, PCV) 的 ORF4 基因可以抑制 cGAS-STING 以及 RIG-I 免疫通路, 这可能是 PCV2 进行免疫逃逸的途径之一<sup>[38]</sup>。KSHV 潜伏期相关核抗原 (latency associated nuclear antigen, LANA) 可与 cGAS 相互作用, 拮抗 cGAS-STING 依赖的信号, 从而促进 KSHV 从潜伏期再活化<sup>[39]</sup>。2018 年, Wang 等<sup>[40]</sup>发现, 非洲猪瘟疫病毒 (African swine fever virus,

ASFV)的DP96R蛋白也对cGAS-STING-TBK1信号通路具有显著的抑制作用。

HIV则是采用降解自身过多的DNA的策略来防止被DNA识别受体识别<sup>[41]</sup>。还有一些病毒是通过与下游分子作用,如KSHV编码的IRF1蛋白可与下游分子STING互作,从而抑制STING的激活<sup>[42]</sup>。研究还发现,HBV与STING结合可阻断Lys63连接的泛素化,从而抑制IFN- $\beta$ 的产生,但这个通路的存在因细胞而异,在原代肝细胞和Huh7细胞中未发现<sup>[43-44]</sup>。

#### 4 NLR介导的免疫逃逸

NOD样受体主要位于吞噬细胞、上皮细胞及其他细胞的胞质中,它主要参与炎症因子的诱导表达等过程,是重要的模式识别受体,与其他几类受体共同参与调节机体的免疫应答<sup>[45]</sup>。目前虽然无直接证据证明病毒通过NOD样受体进行免疫逃逸,但有文献报道I型干扰素的一种负调控因子NLRC3(NOD-like receptor family CARD domain containing 3),它可以通过使STING和TBK1分隔开来减弱I型干扰素的产生。2019年,Li等<sup>[46]</sup>发现NLRC3可以通过LRR区域与单纯疱疹病毒(herpes simplex virus, HSV) dsDNA结合从而限制NLRC3的抑制作用,这就充分说明病毒完全有可能通过与NOD样受体结合促进自己的复制增殖。而且有研究表明,NLRX1(NOD-like receptor X1)的NACHT结构域可以与MAVS相互作用从而抑制MAVS介导的抗病毒信号通路<sup>[47-48]</sup>,这也可能是病毒免疫逃逸利用的靶点。

#### 5 结语

病毒在与细胞共同进化的过程中,依然依照“适者生存”的黄金法则,因此,它通过改变自己或者改变宿主,从而逃脱宿主的免疫识别。目前已发现病毒利用宿主细胞逃逸的多种途径,但仍远远不够,在病毒与细胞的这场持久战中,必须不断地深入研究病毒逃逸的机制,以作为开发病毒疫苗的切入点,如RSV的NS2蛋白既参与TLRs介导的免疫逃逸,也参与RLRs介导的免疫逃逸,那么就可以针对NS2蛋白开发有效抑制其功能发挥的药物,从而抵抗病毒。当然,除了本文提到的模式识别受体途径,病毒也还有许多其他免疫逃逸的途径,如通过细胞凋亡、细胞自噬及干扰细胞生长周期等途径,这些免疫逃逸途径的深入研究都可以为我们所用。如新城疫病毒(NDV)是I型IFN反应的强诱导剂,而埃

博拉病毒(EBOV)的病毒蛋白能够特异性地干扰RIG-I信号,不会诱导人类产生I型IFN反应<sup>[49]</sup>,因此,我们猜想能否利用一种病毒来对抗另一种病毒。而且不同病毒通过干扰细胞的不同生长周期进行免疫逃逸,或许可以找到针对同一生长周期起相反作用的不同病毒,从而抑制这两种病毒的免疫逃逸,也可以选择性地敲除那些干扰MHC-I类分子抗原递呈的病毒蛋白或者突变掉某些病毒蛋白的关键性氨基酸位点,这些都为开发抗病毒药物提供了新的思路。

#### [参 考 文 献]

- [1] 崔奕杰,付艳梅,张秀丰. 病毒免疫逃逸防卫机制. 中国兽药杂志, 2012, 46: 56-60
- [2] 程玉兴,胡云章. 病毒免疫逃逸机制研究进展. 国外医学病毒学分册, 2005, 12: 150-4
- [3] 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. 中国动物传染病学报, 2018, 26: 5-13
- [4] 吴叶丹. Toll样受体在肺癌中的作用研究进展. 重庆医学, 2019, 48: 668-70
- [5] 李自青,闫玉清,张年萍,等. Toll样受体信号通路与冠心病关系的生物信息学分析. 中国全科医学, 2019, 22: 2069-74
- [6] Diaz A, Ahlquist P. Role of host reticulon proteins in rearranging membranes for positive-strand RNA virus replication. *Curr Opin Microbiol*, 2012, 15: 519-24
- [7] Wilde AH, Raj VS, Oudshoorn D, et al. MERS-coronavirus replication induces severe *in vitro* cytopathology and is strongly inhibited by cyclosporin A or interferon- $\alpha$  treatment. *J Gen Virol*, 2013, 94: 1749-60
- [8] Junjhon J, Pennington JG, Edwards TJ, et al. Ultrastructural characterization and three-dimensional architecture of replication sites in dengue virus-infected mosquito cells. *J Virol*, 2014, 88: 4687-97
- [9] Leung DW, Shabman RS, Farahbakhsh M, et al. Structural and functional characterization of Reston Ebola virus VP35 interferon inhibitory domain. *J Mol Biol*, 2010, 399: 347-57
- [10] Lu X, Pan JA, Tao J, et al. SARS-CoV nucleocapsid protein antagonizes IFN- $\beta$  response by targeting initial step of IFN- $\beta$  induction pathway, and its C-terminal region is critical for the antagonism. *Virus Genes*, 2011, 42: 37-45
- [11] Ling XD. Hepatitis C virus suppresses tupaia MAVS-mediated IRF-3 activation by the viral NS3/4A protease: implication of a potential HCV infection model[C]. 第九届全国免疫学学术大会论文集, 2014
- [12] 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
- [13] 何漫. 基因1型戊型肝炎病毒ORF3抑制TLR3介导的NF- $\kappa$ B信号进行免疫逃逸的研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2017
- [14] Stack J, Haga IR, Schröder M, et al. Vaccinia virus protein A46R targets multiple Toll-like-interleukin-1 receptor

- adaptors and contributes to virulence. *J Exp Med*, 2005, 201: 1007-18
- [15] Lysakova DT, Keogh B, Harrington B, et al. Viral inhibitory peptide of TLR4, a peptide derived from vaccinia protein A46, specifically inhibits TLR4 by directly targeting MyD88 adaptor-like and TRIF-related adaptor molecule. *J Immunol*, 2010, 185: 4261-71
- [16] Xu X, Zheng J, Zheng K, et al. Respiratory syncytial virus NS1 protein degrades STAT2 by inducing SOCS1 expression. *Intervirology*, 2014, 57: 65-73
- [17] Ruangkiattikul N, Nerlich A, Abdissa K, et al. cGAS-STING-TBK1-IRF3/7 induced interferon- $\beta$  contributes to the clearing of non tuberculous mycobacterial infection in mice. *Virulence*, 2017, 8: 1303-15
- [18] Angleró-Rodríguez YI, Pantoja P, Sariol CA. Dengue virus subverts the interferon induction pathway via NS2B/3 protease-I $\kappa$ B kinase  $\epsilon$  interaction. *Virology*, 2014, 21: 29-38
- [19] Parameshwaran R, Amarasinghe GK. Structural basis for Marburg virus VP35-mediated immune evasion mechanisms. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109: 20661-2
- [20] Dai JP, Wang QW, Su Y, et al. Oxymatrine inhibits influenza A virus replication and inflammation via TLR4, p38 MAPK and NF- $\kappa$ B pathways. *Int J Mol Sci*, 2018, 19: e965
- [21] Ehrlich ES, Chmura JC, Smith JC, et al. KSHV RTA abolishes NF- $\kappa$ B responsive gene expression during lytic reactivation by targeting vFLIP for degradation via the proteasome. *PLoS One*, 2014, 9: 1932-63
- [22] Altfeld M, Gale JM. Innate immunity against HIV-1 infection. *Nat Immunol*, 2015, 16: 554-62
- [23] Arnold MM, Barro M, Patton JT. Rotavirus NSP1 mediates degradation of interferon regulatory factors through targeting of the dimerization domain. *J Virol*, 2013, 87: 9813-21
- [24] Wang J, Liu B, Wang N, et al. TRIM56 is a virus and interferon inducible E3 ubiquitin ligase that restricts pestivirus infection. *J Virol*, 2011, 85: 3733-45
- [25] 李天亮, 韩超峰, 曹雪涛. 视黄酸诱导基因1样受体 (RLR)识别和调控的研究进展. *细胞与分子免疫学杂志*, 2016, 32: 549-52
- [26] Chaudhary V, Zhang S, Yuen KS, et al. Suppression of type I and type III IFN signalling by NSs protein of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus through inhibition of STAT1 phosphorylation and activation. *J Gen Virol*, 2015, 96: 3204-11
- [27] 景志忠. 天然分子免疫学[M]. 北京: 科学出版社, 2017: 423-4
- [28] Zhang HL, Ye HQ, Liu SQ, et al. West Nile Virus NS1 antagonizes interferon  $\beta$  production by targeting RIG-I and MDA5. *J Virol*, 2017, 91: 2396-416
- [29] Xue Q, Liu HS, Zhu ZX, et al. Seneca valley virus 3C abrogates the IRF3- and IRF7-mediated innate immune response by degrading IRF3 and IRF7. *Virology*, 2018, 518: 1-7
- [30] 汪旻旻, 孙涛, 袁晓玲, 等. NS2激活TLR7抑制RSV感染肺泡上皮细胞中IFN的表达. *安徽医科大学学报*, 2017, 52: 1632-7
- [31] 胡增垒, 刘秀梵. 新城疫病毒与天然免疫应答. *中国家禽*, 2013, 35: 37-40
- [32] 董望. 线粒体抗病毒信号蛋白在猪瘟疫病毒感染中的作用及病毒免疫逃逸机制的研究[D]. 杨凌: 西北农林科技大学, 2018
- [33] 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. *中国动物传染病学报*, 2018, 26: 1-9
- [34] Ni X, Ru H, Ma F, et al. New insights into the structural basis of DNA recognition by HINa and HINb domains of IFI16. *J Mol Cell Biol*, 2016, 8: 51-61
- [35] Orzalli MH, Deluca NA, Knipe DM. Nuclear IFI16 induction of IRF-3 signaling during herpesviral infection and degradation of IFI16 by the viral ICP0 protein. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109: 17748-9
- [36] Dell'Oste V, Gatti D, Gugliesi F, et al. Innate nuclear sensor IFI16 translocates into the cytoplasm during the early stage of *in vitro* human cytomegalovirus infection and is entrapped in the egressing virions during the late stage. *J Virol*, 2014, 88: 6970-82
- [37] Li T, Chen J, Cristea I. Human cytomegalovirus tegument protein pUL83 inhibits IFI16-mediated DNA sensing for immune evasion. *Cell Host Microbe*, 2013, 14: 591-9
- [38] 张冰晨. cGAS-STING-STAT6 通路对猪圆环病毒II型免疫调控的初步研究[D]. 福州: 福建师范大学, 2017
- [39] Ma Z, Damania B. The cGAS-STING defense pathway and its counteraction by viruses. *Cell Host Microbe*, 2016, 19: 150-8
- [40] Wang XX, Wu J, Wu YT, et al. Inhibition of cGAS-STING-TBK1 signaling path-way by DP96R of ASFV China 2018/1. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 506: 437-43
- [41] Yan N, Regalado-Magdos AD, Stiggelbout B, et al. The cytosolic exonuclease TREX1 inhibits the innate immune response to human immunodeficiency virus type 1. *Nat Immunol*, 2010, 11: 1005-13
- [42] Ma Z, Jacobs SR, West JA, et al. Modulation of the cGAS-STING DNA sensing pathway by  $\gamma$  herpesviruses. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112: 4306-15
- [43] Liu Y, Li J, Chen J, et al. Hepatitis B virus polymerase disrupts K63-linked ubiquitination of STING to block innate cytosolic DNA-sensing pathways. *J Virol*, 2015, 89: 2287-300
- [44] Thomsen MK, Nandakumar R, Stadler D, et al. Lack of immunological DNA sensing in hepatocytes facilitates hepatitis B virus infection. *Hepatology*, 2016, 64: 746-59
- [45] 李灿, 李辉. NOD受体在疾病中的表达及作用研究进展. *海南医学*, 2018, 29: 90-3
- [46] Li X, Deng M, Petrucelli AS, et al. Viral DNA binding to NLRC3, an inhibitory nucleic acid sensor, unleashes STING, a cyclic dinucleotide receptor that activates type I interferon. *Immunity*, 2019, 50: 591-9
- [47] Song XJ, Li WZ, Xie XC, et al. NLRX1 of black carp suppresses MAVS-mediated antiviral signaling through its NACHT domain. *Dev Comp Immunol*, 2019, 96: 68-77
- [48] Ma D, Zhao YX, She J, et al. NLRX1 alleviates lipopolysaccharide-induced apoptosis and inflammation in chondrocytes by suppressing the activation of NF- $\kappa$ B signaling. *Int Immunopharmacol*, 2019, 71: 7-13
- [49] Schirrmacher V. Signaling through RIG-I and type I interferon receptor: immune activation by Newcastle disease virus in man versus immune evasion by Ebola virus (Review). *Int J Mol Med*, 2015, 36: 3-10