

# 慢性丙型肝炎患者外周血单个核细胞中干扰素刺激基因及相关信号通路基因表达的研究\*

杨晓燕, 张平安, 牛志立, 王方平

(武汉大学人民医院检验科, 武汉 430060)

**摘要:**目的 观察慢性丙型肝炎(chronic hepatitis C, CHC)患者外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cells, PBMC)中干扰素刺激基因(stimulator of interferon genes, STING)、维甲酸诱导基因 I(retinoic acid inducible gene 1, RIG-1), 以及 I 型干扰素  $\alpha$ (Interferon- $\alpha$ , IFN- $\alpha$ )和  $\beta$ (IFN- $\beta$ ) mRNA 的表达, 为治疗 CHC 提供新思路。方法 选择 2016 年 1 月~2017 年 1 月在武汉大学人民医院感染科未经治疗的 CHC 患者 113 例, 以及同期进行体检的健康人 94 例, 通过实时荧光定量 PCR 检测 STING, RIG-1 样受体, 以及 IFN- $\alpha$  和 IFN- $\beta$  mRNA 表达, 用  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  的方法计算相对表达量, 并对计算结果进行统计学分析。结果 CHC 患者外周血中 STING, RIG-1, IFN- $\alpha$  和 IFN- $\beta$  mRNA 的表达分别是健康对照组的 0.018, 0.361, 0.578 和 0.573 倍, 两组间的比较差异均有统计学意义( $t=8.28, 4.26, 2.18$  和  $2.07$ , 均  $P<0.05$ ); 健康人 STING 与 IFN- $\alpha$  mRNA, IFN- $\beta$  mRNA 表达呈正相关性( $r=0.487, 0.207$ , 均  $P<0.05$ ); CHC 患者 STING 与 IFN- $\alpha$  mRNA, IFN- $\beta$  mRNA 表达无相关性( $r=0.174, 0.091$ , 均  $P>0.05$ ); 健康人 STING 与 RIG-1 mRNA 表达呈低正相关性( $r=0.222, P<0.05$ ), CHC 患者 STING 与 RIG-1 mRNA 表达无相关性( $r=-0.029, P>0.05$ )。结论 与健康人相比, CHC 患者 STING, RIG-1, IFN- $\alpha$  和 IFN- $\beta$  mRNA 表达均降低, 且在健康人中 STING 基因与 RIG-1 及干扰素基因存在正相关性, 而 CHC 中无相关性。

**关键词:**慢性丙型肝炎; 干扰素刺激基因; I 型干扰素; 实时荧光定量聚合酶链反应

**中图分类号:** R512.63; Q786 **文献标志码:** A **文章编号:** 1671-7414(2017)03-018-05

**doi:** 10.3969/j.issn.1671-7414.2017.03.005

## Study on Expression Interferon Stimulating Gene and Related Signal Pathway Gene in Peripheral Blood Mononuclear Cells of Patients with Chronic Hepatitis C

YANG Xiao-yan, ZHANG Ping-an, NIU Zhi-li, WANG Fang-ping

(Department of Clinical Laboratory, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China)

**Abstract:** **Objective** To detect mRNA expressions of STING and type I interferons(IFN- $\alpha$  and IFN- $\beta$ ) in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) of patients with chronic hepatitis C(CHC). **Methods** 113 patients with CHC and 94 healthy controls were collected from Renmin Hospital of Wuhan University during January 2015 and January 2016. Expressions of mRNA of STING, RIG-1, IFN- $\alpha$  and IFN- $\beta$  were detected by real-time quantitative PCR, and their relative expression values were obtained by  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  method and the results were statistically analyzed. **Results** The expression of mRNA of STING, RIG-1, IFN- $\alpha$  and IFN- $\beta$  in CHC were 0.018, 0.361, 0.578 and 0.573 times than its in healthy controls respectively and the differences were statistically significant ( $t=8.28, 4.26, 2.18$  and  $2.07$ , all  $P<0.05$ ). Pearson correlation analysis showed that mRNA expressions of STING in healthy controls were positively correlated with that of IFN- $\alpha$  mRNA and IFN- $\beta$  mRNA ( $r=0.487$  and  $0.207$ , all  $P<0.05$ ), which had no correlation in CHC ( $r=0.174$  and  $0.091$ , all  $P>0.05$ ). The expressions of STING mRNA was positively correlated with that of RIG-1 mRNA in healthy controls ( $r=0.222, P<0.05$ ), but there was no correlation of expression in CHC between STING mRNA and RIG-1 mRNA ( $r=-0.029, P>0.05$ ). **Conclusion** Compared with healthy controls, the expression of STING, RIG-1, IFN- $\alpha$  and IFN- $\beta$  mRNA were all reduced. There was positive correlation between STING and RIG-1, IFN- $\alpha$  and IFN- $\beta$  in healthy controls, but no correlation in CHC.

**Keywords:** chronic hepatitis C; STING; interferon type I; real-time quantitative polymerase chain reaction

丙型肝炎病毒(HCV)是黄病毒科中的包膜正链 RNA 病毒, 据世界卫生组织估计, 目前全世界约有 1.8 亿人感染 HCV<sup>[1]</sup>。感染 HCV 后, 除少

部分人可清除病毒获得自愈, 大部分患者则极易慢性化, 发展为慢性肝炎、肝硬化甚至肝癌<sup>[2]</sup>。目前我国治疗慢性丙型肝炎(CHC)的标准治疗方法是

\* 作者简介: 杨晓燕(1992—), 女, 在读研究生, 主要从事免疫遗传学研究, E-mail: 707298774@qq.com。

通讯作者: 张平安, 男, 副教授, E-mail: zhangpingan927@163.com。

聚乙二醇化干扰素(pegylated interferon, PEG-IFN)联合利巴韦林(ribavirin, RBV),但效果并不理想,只有约50%的患者可以获得持续病毒应答率(sustained virological response, SVR)<sup>[3,4]</sup>,这可能是因为HCV本身会中断人体固有免疫应答的信号通路,从而逃避固有免疫并长期存在于人体内而使病情迁延。

人体抵抗外来病原入侵、保护自身的第一道防线是固有免疫反应<sup>[5]</sup>。HCV进入宿主后会被模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs)识别,包括Toll样受体、维甲酸诱导基因-1(retinoic acid inducible gene-1, RIG-I)样受体等,激活下游的信号转导通路诱导干扰素诱导基因(interferon-inducible gene, ISG)表达,从而影响I型干扰素的生成,限制HCV病毒的复制和传播<sup>[6~8]</sup>。干扰素基因刺激蛋白(stimulator of interferon genes, STING)是RIG-1样受体介导的固有免疫信号传导通路上的一个重要衔接蛋白,也可广泛参与胞内病原体固有免疫识别、介导固有免疫信号转导并调

节固有免疫的应答<sup>[9,10]</sup>。本实验主要对CHC患者STING基因的表达进行研究,为临床治疗提供有价值的参考。

## 1 材料与方法

1.1 研究对象 选择2016年1月~2017年1月在武汉大学人民医院感染科未经治疗的CHC患者113例,男性54例,女性59例,年龄22~83岁;健康人94例,男性46例,女性48例,年龄19~87岁,两组研究对象在性别构成比和年龄间的比较差异无统计学意义( $t=0.206$ ,  $P>0.05$ ),而在肝功能指标天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)比较,差异均有统计学意义( $t_{AST}=8.912$ ,  $t_{ALT}=6.591$ , 均  $P<0.05$ ),见表1。CHC的诊断符合《丙型肝炎防治指南(2015年更新版)》<sup>[11]</sup>。所有CHC患者HCV基因型均为1b型,排除自身免疫系统疾病、感染性疾病及其他系统重大疾病。所有研究对象均签订知情同意书,并且本研究已经医院伦理委员会批准。

表1 两组研究对象一般资料对比( $\bar{x}\pm s$ )

一般资料	CHC( $n=113$ )	Control( $n=94$ )	$t/\chi^2$	P值
性别[男, $n(\%)$ ]	54(47.79)	46(48.83)	0.027	0.869
年龄(岁)	53.87 $\pm$ 13.24	56.37 $\pm$ 14.87	-1.282	0.206
AST(mmol/L)	61.19 $\pm$ 46.34	18.04 $\pm$ 7.42	8.912	<0.05
ALT(mmol/L)	62.10 $\pm$ 49.89	21.27 $\pm$ 4.56	6.591	<0.05

1.2 试剂与仪器 淋巴细胞分离液由天津美德太平洋科技有限公司提供, Trizol 和 SYBR Premix Ex Taq II 由日本 TaKaRa 公司提供, 反转录试剂盒由美国 Thermo Scientific 公司提供, PCR 分析仪, VII7 荧光定量分析仪均由美国 Applied Biosystem Inc 公司生产, 测序仪为 ABI 公司生产的 3500Dx 测序仪。

## 1.3 研究方法

1.3.1 引物设计:通过美国国立生物技术信息中心(national center of biotechnology information, NCBI)网站提供的 STING, RIG-1, IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$  和 GAPDH mRNA 序列和 BLAST 进行引物设计,见表2。所有引物均由上海维基生物科技有限公司合成。

表2

人 STING, RIG-1, IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ , GAPDH 基因的上下游引物

目的基因	上游引物(5'-3')	下游引物(5'-3')	产物长度(bp)
STING(NM_001301738.1)	CACATCCACTCCAGGTACC	CATTTGGGAGGAGTAGTAGAA	121
RIG-I(NM_014314.3)	CCAGGATCCAGCAATGAG	TGTTTTGCGACGTCCAGTCA	200
IFN- $\alpha$ (NM_002176.2)	TGATCTCCCTGAGACCCACA	AGCAGGGGTGAGAGTCTTTGA	591
IFN- $\beta$ (NM_002176.2)	AGTAGGCGACACTGTTCTGTG	TGCTCATGAGTTTTCCCTGG	446
GAPDH(NM_002046.5)	AACGGATTGGTCGTATTGG	AGATGATGACCCCTTTGGCT	340

1.3.2 mRNA 提取和逆转录:采集所有研究对象空腹静脉血 2 ml 于 EDTA 抗凝管中,按照淋巴细胞分离液说明书分离外周血单个核细胞。单个核细胞总 mRNA 的提取采用 Trizol 法,所得 RNA

的纯度要求为  $A_{260nm}/A_{280nm} > 1.7$ 。进行逆转录时,取 11  $\mu$ l RNA 模板并加入 1  $\mu$ l oligo 引物混匀后瞬时离心,65℃加热 5 min,冰上加入逆转录反应体系:4  $\mu$ l Reaction Buffer, 2  $\mu$ l Mix, 1  $\mu$ l RI, 1

$\mu\text{l}$  RT。反应条件为:42℃ 60 min, 72℃ 10 min, 4℃ 保存。得到的 cDNA 产物放置在 -20℃ 保存备用。

1.3.3 荧光定量 PCR 检测:反应体系为 1  $\mu\text{l}$  cDNA, 上下游引物共 1  $\mu\text{l}$ , 10  $\mu\text{l}$  SYBR Premix Ex Taq II, 0.4  $\mu\text{l}$  ROX II, 7.6  $\mu\text{l}$  ddH<sub>2</sub>O, 总体积为 20  $\mu\text{l}$ 。5 个基因(STING, RIG-1, IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ , GAPDH)的反应条件均为预变性 94℃ 30 s, 变性 94℃ 20 s, 退火 60℃ 20 s, 延伸 72℃ 35 s, PCR 进行 50 个循环, 溶解曲线条件为:95℃ 15 s, 60℃ 1 min, 95℃ 15 s。对 CHC 组和健康组 4 个目的基因 mRNA 的表达采用相对表达量  $\Delta\text{Ct}$  进行比较,  $\Delta\text{Ct} = \text{Ct}_{\text{目的}} - \text{Ct}_{\text{内参}}$ <sup>[12]</sup>。扩增效率验证:本实验对 5 个基因(STING, RIG-1, IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ , GAPDH)进行了 10 倍稀释, 稀释 5 个梯度, 目的基因和内参基因扩增效率相差  $<5\%$ , 且在 98%~102% 之间, 可以认为扩增效率近似相等<sup>[13]</sup>。

1.4 HCV 基因型测定 采用 Trizol 法提取

HCV RNA, 根据 Thermo Scientific 试剂盒的说明书操作, 使用随机引物将 RNA 转录为 cDNA。使用 ABI 公司的 3500Dx 测序仪以及配套试剂检测 HCV 序列, 并将测序结果与 NCBI 中提供的参考序列比对, 确定 HCV 基因型。

1.5 统计学分析 实时定量 PCR 的测定结果是荧光定量分析仪自动采集后给出的目的基因和参照基因的 Ct 值。目的基因 STING, RIG-1, IFN- $\alpha$  和 IFN- $\beta$  mRNA 表达量以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示。应用 SPSS20.0 软件进行统计学分析, 两组间比较采用 *t* 检验, 相关性分析使用 Pearson 法, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 CHC 患者与健康人 STING, RIG-1, IFN- $\alpha$  和 IFN- $\beta$  表达量的比较 见表 3。计算每个基因相对表达量。与对照组相比, CHC 患者 STING, RIG-1, IFN- $\alpha$  和 IFN- $\beta$  表达量均下调, 差异均有统计学意义( $t=2.066 \sim 8.28$ , 均  $P < 0.01, 0.05$ )。

表 3 两组研究对象 STING, RIG-1 及干扰素基因的表达量比较( $\bar{x} \pm s$ )

基因	CHC( $\Delta\text{Ct}$ )	Control( $\Delta\text{Ct}$ )	$2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
STING	13.02 $\pm$ 2.33	10.49 $\pm$ 1.99	0.018	8.28	$<0.01$
RIG-1	9.25 $\pm$ 2.61	7.78 $\pm$ 2.36	0.361	4.26	$<0.01$
IFN- $\alpha$	9.49 $\pm$ 2.63	8.70 $\pm$ 2.56	0.578	2.18	$<0.05$
IFN- $\beta$	10.20 $\pm$ 2.31	9.4 $\pm$ 2.62	0.573	2.066	$<0.05$

2.2 CHC 患者与健康人 STING 与相关信号通路其他分子之间的相关性 CHC 组 STING 的表达与 RIG-1, IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$  的表达之间均无相关性, 健康对照组 STING 的表达与 RIG-1, IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$  的表达之间呈正相关性, 见表 4。

表 4 两组研究对象 STING 与相关信号通路其他分子之间的相关性

基因	STING(CHC)		STING(Control)	
	R	P	R	P
RIG-1	-0.029	$>0.05$	0.222	$<0.05$
IFN- $\alpha$	0.174	$>0.05$	0.487	$<0.05$
IFN- $\beta$	0.091	$>0.05$	0.207	$<0.05$

3 讨论 HCV 入侵人体后会首先被宿主内模式识别受体识别, 触发固有免疫反应。RNA 病毒通常会被两类模式识别受体识别, 即膜结合 Toll 样受体(TLR)和胞质 RIG-1 样受体(RLR)。TLR 如 TLR3 在某些免疫细胞核内体中能够识别 RNA 病毒, 而 RLRs 包括 RIG-1 和 MDA5 在绝大多数细胞的细胞质内的 RNA 病毒识别中发挥重要作用<sup>[14]</sup>。病毒 RNA 触发的固有免疫信号通路中,

RIG-1 和 MDA5 被招募至线粒体抗病毒信号分子(mitochondrial antiviral signaling, MAVS), MAVS 将抗病毒信号传至 STING。STING 是抗病毒信号通路上处于中心环节的重要衔接分子, 包含三个功能结构域: N 端的 4 次跨膜结构锚定于内质网或线粒体外膜上, 中心球状结构域, C 端延至细胞质, 招募下游因子<sup>[15]</sup>。STING 的 N 端与 MAVS 的 C 端相互作用结合, 形成 MAVS-STING 复合物, 同时, STING 与下游 IRF3 相互作用形成 STING-IRF3 复合物, STING 的二聚化作用使两种复合物结合到一起, 引发一系列级联反应后激活转录因子 IRF3 和 NF- $\kappa\text{B}$ <sup>[15~19]</sup>。激活的因子 IRF3 和 NF- $\kappa\text{B}$  协同作用, 诱导 I 型干扰素和其他促炎因子生成, 从而引发固有免疫反应。

目前对 HCV 感染的研究发现, 大多数 HCV 感染者体内激活的免疫系统并不能有效地清除病毒。在 HCV 入侵人体后引发固有免疫反应的过程中, 可能存在某些环节的抑制, 即存在 HCV 病毒对固有免疫的逃逸作用, 从而导致诱发 IFN 生成的信号通路中断, 无法发挥抗病毒作用。有报道 STING 可与下游多种分子相互作用, 并可调

节病毒触发的下游信号通路<sup>[20]</sup>。

HCV 病毒是全长约 9.6 kb 的单股正链 RNA, 可编码含 3 000 多个氨基酸的多聚蛋白, 其后被胞内酶或病毒蛋白酶切割为至少 10 个结构蛋白和非结构蛋白(nonstructural, NS)<sup>[21]</sup>。有研究发现 HCV 中具有丝氨酸蛋白酶活性的 NS3-4A 可以阻断 RIG-1 样受体介导的信号通路, 从而抑制 IFN 基因的表达, 也有研究表明 NS3-4A 可以在线粒体与 MAVS 结合, 使得 MAVS 的第 508 位半胱氨酸处发生断裂, MAVS 脱离线粒体后无法与胞内的 STING 蛋白结合, 最终影响 I 型 IFN 的生成<sup>[22,23]</sup>。这与本研究发现在 CHC 患者中 STING, RIG-1, IFN- $\alpha$  和 IFN- $\beta$  mRNA 表达下降的结果一致。Parera 等<sup>[24]</sup>的研究发现, HCV 的 NS4B 蛋白酶可以特异性结合 STING, 且 NS4B 末端与 STING 结构具有同源性, 其可与 STING 分子直接作用, 干扰 STING 与下游分子的结合, 减少 IFN- $\alpha$  的产生, 但对 STING 自身的蛋白表达并无显著影响。本研究表明, 在健康人中, STING 基因与 RIG-1, IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$  基因表达呈正相关性, 但相关性不强, 而在 CHC 患者则无相关性, 可能是由于 HCV 病毒对 STING, RIG-1 及 IFN 抑制的程度不一样, 加上其对 RIG-1 介导的信号通路的干扰, 使得它们之间的相关性消失。因此, HCV 作为 RNA 病毒, 虽然可以激活前文所述 PRR 信号通路, 但是, 同时又可以通过抑制 PRR 识别及其下游信号通路, 影响干扰素信号通路以及抑制 STING 基因活化等水平的逃逸机制而逃避宿主的抗病毒反应。

综上所述, HCV 病毒可能通过与 STING 相互作用, 抑制 IFN 的生成, 从而逃避固有免疫系统。随着人们对抗病毒固有免疫系统研究日渐深入, 多条抗病毒固有免疫通路都被逐渐发现, 而 STING 介导的固有免疫网络亦有待完善, 为我们进一步探明病毒逃避宿主固有免疫的机制, 并为 HCV 的治疗提供新的思路和靶点。

#### 参考文献:

- [1] Kanda T. Interferon-free treatment for HCV-infected patients with decompensated cirrhosis [J]. *Hepatol Int*, 2017, 11(1): 38-44.
- [2] Welch NM, Jensen DM. Pegylated interferon based therapy with second-wave direct-acting antivirals in genotype 1 chronic hepatitis C [J]. *Liver Int*, 2015, 35 (Suppl 1): 11-17.
- [3] Coppola N, De Pascalis S, Onorato L, et al. Hepatitis B virus and hepatitis C virus infection in healthcare workers [J]. *World J Hepatol*, 2016, 8(5): 273-281.
- [4] Flisiak R, Pogorzelska J, Flisiak-Jackiewicz M. Hepatitis C: efficacy and safety in real life [J]. *Liver Int*, 2017, 37 (Suppl 1): 26-32.
- [5] 王方平, 张平安, 牛志立. 固有免疫和适应性免疫与慢性丙肝的研究进展 [J]. *现代检验医学杂志*, 2015, 30 (6): 6-9.  
Wang FP, Zhang PA, Niu ZL. Studies about innate and adaptive immune responses on chronic hepatitis C [J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2015, 30 (6): 6-9.
- [6] Oshiumi H, Matsumoto M, Seya T. Innate immune responses against viral infection and its suppression by viral proteins [J]. *Yakugaku Zasshi*, 2013, 133(3): 323-328.
- [7] Oshiumi H, Matsumoto M, Seya T. Innate immune response to RNA virus infection [J]. *Uirusu*, 2011, 61 (2): 153-161.
- [8] Oshiumi H, Funami K, Aly HH, et al. Multi-step regulation of interferon induction by hepatitis C virus [J]. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 2013, 61(2): 127-138.
- [9] Liu Y, Goulet ML, Sze A, et al. RIG-I-Mediated STING upregulation restricts herpes simplex virus 1 infection [J]. *J Virol*, 2016, 90(20): 9406-9419.
- [10] Cheng Y, Sun Y, Wang H, et al. Chicken STING mediates activation of the IFN gene independently of the RIG-I gene [J]. *J Immunol*, 2015, 195(8): 3922-3936.
- [11] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 丙型肝炎防治指南(2015 年更新版) [J]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2015, 9(5): 590-607.  
Chinese Society of Hepatology and Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. The guideline of prevention and treatment for chronic hepatitis C (2015 update) [J]. *Chinese Journal of Experimental and Clinical Infectious Diseases (Electronic Edition)*, 2015, 9(5): 590-607.
- [12] Pfaffl MW. A new mathematical model for relative quantification in real-time RT-PCR [J/OL]. *Nucleic Acids Res*, 2001, 29(9): e45.
- [13] Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2-Delta Delta C (T) method [J]. *Methods*, 2001, 25(4): 402-408.
- [14] Konno H, Barber GN. The STING controlled cytosolic-DNA activated innate immune pathway and microbial disease [J]. *Microbes Infect*, 2014, 16(12): 998-1001.
- [15] Ran Y, Shu HB, Wang YY. MITA/STING: a central and multifaceted mediator in innate immune response [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2014, 25(6): 631-639.

(下转 25 页)

- mechanisms in hematological malignancies[J]. *Leukemia*, 2014, 28(9):1784-1792.
- [4] Dankers AC, Mutsaers HA, Dijkman HB. Hyperuricemia influences tryptophan metabolism via inhibition of multidrug resistance protein 4 (MRP4) and breast cancer resistance protein (BCRP) [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1832(10):1715-1722.
- [5] 王建祥, 韩明哲, 沈志祥, 等. 慢性髓性白血病治疗专家共识(2010版)[J]. *中华血液学杂志*, 2010, 31(3):214-216.
- Wang JX, Han MZ, Shen ZX, et al. Consensus on the treatment of chronic myeloid leukemia(2010 Edition) [J]. *Chinese Journal of Hematology*, 2010, 31(3):214-216.
- [6] Krcmova L, Solichova D, Melichar B, et al. Determination of neopterin, kynurenine, tryptophan and creatinine in human serum by high throughput HPLC[J]. *Talanta*, 2011, 85(3):1466-1471.
- [7] Ault PS, Rose Pharm DJ, Nodzon PhD LA, et al. Bosutinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: practical considerations for management of side effects[J]. *J Adv Pract Oncol*, 2016, 7(2):160-175.
- [8] 宫琦玉. miR-9-3 在慢性淋巴细胞白血病中的功能与调控机制[J]. *现代检验医学杂志*, 2015, 30(2):7-10.
- Gong QY. Function and regulation of miR-9-3 in chronic lymphocytic leukemia[J]. *J Mod Lab Med*, 2015, 30(2):7-10.
- [9] Merlo LM, Mandik-Nayak L. IDO2: A pathogenic mediator of inflammatory autoimmunity[J]. *Clin Med Insights Pathol*, 2016, 9(Suppl 1):21-28.
- [10] Selvan SR, Dowling JP, Kelly WK, et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase(IDO): biology and target in cancer immunotherapies[J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2016, 16(9):755-764.
- [11] Routy JP, Routy B, Graziani GM, et al. The kynurenine pathway is a double-edged sword in immune-privileged sites and in cancer: implications for immunotherapy[J]. *Int J Tryptophan Res*, 2016(9):67-77.
- [12] Hara T, Matsumoto T, Shibata Y, et al. Prognostic value of the combination of serum 1-kynurenine level and indoleamine 2,3-dioxygenase mRNA expression in acute myeloid leukemia [J]. *Leuk Lymphoma*, 2016, 57(9):2208-2211.
- [13] Capuron L, Schroecksnadel S, Feart C, et al. Chronic low-grade inflammation in elderly persons is associated with altered tryptophan and tyrosine metabolism: role in neuropsychiatric symptoms [J]. *Biol Psychiatry*, 2011, 70(2):175-182.
- [14] 周晓君, 黄涛, 符生苗, 等. 白血病患者化疗前后吲哚胺 2,3-双加氧酶活性变化及意义[J]. *广州医学*, 2013, 34(10):1584-1586.
- Zhou XJ, Huang T, Fu SD, et al. Changes and significance of indoleamine-2,3-dioxygenase activity in patients with leukemia before and after chemotherapy [J]. *Guangzhou Medical Journal*, 2013, 34(10):1584-1586.
- [15] Marcolino MS, Boersma E, Clementino NC, et al. Imatinib treatment duration is related to decreased estimated glomerular filtration rate in chronic myeloid leukemia patients[J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(9):2073-2079.

收稿日期:2017-03-21

修回日期:2017-04-24

(上接 21 页)

- [16] Liu S, Cai X, Wu J, et al. Phosphorylation of innate immune adaptor proteins MAVS, STING and TRIF induces IRF3 activation [J]. *Science*, 2015, 347(6227):aaa 2630.
- [17] Atianand MK, Fitzgerald KA. Molecular basis of DNA recognition in the immune system[J]. *J Immunol*, 2013, 190(5):1911-1918.
- [18] Cao X, Ding Q, Lu J, et al. MDA5 plays a critical role in interferon response during hepatitis C virus infection[J]. *J Hepatol*, 2015, 62(4):771-778.
- [19] Biacchesi S, Méroux E, Lamoureux A, et al. Both STING and MAVS fish orthologs contribute to the induction of interferon mediated by RIG-I[J]. *PLoS One*, 2012, 7(10):e47737.
- [20] Carroll EC, Jin L, Mori A, et al. The vaccine adjuvant chitosan promotes cellular immunity via DNA sensor cGAS-STING-Dependent induction of type I interferons[J]. *Immunity*, 2016, 44(3):597-608.
- [21] Yang D, Liu N, Zuo C, et al. Innate host response in primary human hepatocytes with hepatitis C virus infection[J]. *PLoS One*, 2011, 6(11):e27552.
- [22] Zevini A, Olganier D, Hiscott J. Crosstalk between cytoplasmic RIG-I and STING sensing pathways [J]. *Trends Immunol*, 2017, 38(3):194-205.
- [23] Welsch C, Haselow K, Gouttenoire J, et al. Hepatitis C virus variants resistant to macrocyclic NS3-4A inhibitors subvert IFN- $\beta$ -induction by efficient MAVS cleavage[J]. *J Hepatol*, 2015, 62(4):779-784.
- [24] Parera M, Martus G, Franco S, et al. Canine hepatitis virus NS3 serine protease can cleave the human adaptor proteins MAVS and TRIF[J/OL]. *PLoS One*, 2012, 7(8):e42481.

收稿日期:2017-02-27

修回日期:2017-04-11