

· 综述 ·

巨细胞病毒免疫逃逸机制研究进展

陈艳¹ 侍效春¹ 刘晓清^{1,2}

【摘要】巨细胞病毒（CMV）是一种广泛传播的病原体，感染人体后长期潜伏。在特定条件下，特别是在免疫功能低下的人群中，易发生潜伏性CMV感染再激活，引起严重的并发症乃至死亡。CMV在与宿主长期共存中形成了复杂的抗免疫应答机制，不仅可利用其庞大的基因组诱导合成多种组分参与抵抗宿主的抗感染应答，且能够通过调控宿主细胞以实现免疫逃逸。主要机制包括：干扰主要组织相容性复合体、T细胞耗竭，逃避干扰素信号，干扰自然杀伤细胞、树突状细胞和干扰体液免疫等。研究CMV免疫逃逸机制对CMV感染防治意义重大，本文就CMV免疫逃逸机制研究进展作一综述，探讨病毒与宿主相互作用的发生、发展与结局。

【关键词】巨细胞病毒；免疫逃逸

Research progress on the mechanism of cytomegalovirus immune evasion Chen Yan¹, Shi Xiaochun¹, Liu Xiaqing^{1,2}. ¹Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, State Key Laboratory of Complex Severe and Rare Diseases, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China; ²Clinical Epidemiology Unit, Peking Union Medical College, International Clinical Epidemiology Network, Beijing 100730, China
Corresponding author: Shi Xiaochun, Email: shixch7722@163.com

【Abstract】 Cytomegalovirus (CMV) is a widespread pathogen that persists as a lifelong latent infection. In immunocompromised individuals, CMV can reactivate and cause substantial immunological changes in the host, resulting in serious clinical complications and death. During the long evolution process of the virus and the host, the virus has developed complex mechanisms to evade the host immune system. Owing to the huge genome, CMV expresses various components that resist the host immuneresponse effectively. Moreover, CMV also exploits host cells to resist the immune response. The main mechanisms include: down-regulating the expressions of major histocompatibility complex, T cell exhaustion, escaping from the host interferon response, inhibiting the functions of natural killer cells and dendritic cells, impairing humoral immunity, etc. Studying on the mechanism of CMV immune evasion is of great significance to the prevention and treatment of CMV infection. This article reviews research progress on the mechanism of CMV immune evasion, and probes into the occurrence, development and outcomes of the interaction between the virus and the host.

【Key words】 Cytomegalovirus infection; Immune evasion

人巨细胞病毒（human cytomegalovirus, HCMV）是一种双链DNA病毒，属于疱疹病毒β亚科，是人类疱疹病毒中基因组最大的DNA病毒。HCMV基因组全长约240 kb，由长独特序列（unique long, UL）和短独特序列（unique short, US）组成，两端均有反向重复序列。HCMV具有

复杂的蛋白组，据估计，HCMV有超过200个编码蛋白的开放阅读框^[1]。HCMV复制由多步骤紧密调节，基因表达可分为立即早期、早期和晚期。HCMV包膜富含的糖蛋白（glycoprotein, GP）是其组织亲和性的主要决定簇，在病毒进入细胞和细胞间播散起着重要作用。

机体初次感染HCMV后，病毒不能被体内的免疫应答彻底清除，进入潜伏感染期，进而长期或间歇地排出病毒。HCMV潜伏部位多样，人们已在单核细胞、树突状细胞、巨核细胞和骨髓内的骨髓祖细胞及内皮细胞中检测到该病毒DNA^[2]。人群对HCMV普遍易感，据报道我国成人的HCMV血清学阳性率高达90%^[3]。在免疫受损人群中（包括器官移植受者、造血干细胞移植受者、HIV感染

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2023.02.001

基金项目：中央高水平医院临床科研专项（No. 2022-PUMCH-A-043）

作者单位：100730 北京，中国医学科学院北京协和医学院，北京协和医院，疑难重症及罕见病国家重点实验室，感染内科¹；100730 北京，中国医学科学院北京协和医学院，国际临床流行病学网，临床流行病学教研室²

通信作者：侍效春，Email: shixch7722@163.com

者和接受免疫调节药物治疗的患者),更易发生潜伏性HCMV感染再激活,侵犯肺、胃肠道、中枢神经系统和视网膜等器官组织,引起严重的并发症乃至死亡^[4-6]。巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)感染可通过密切接触、血液或组织暴露、围生期暴露以及性暴露等多种途径传播,固有免疫屏障是机体抵御CMV入侵的第一道防线,当屏障受到损伤或者发育尚未完善(如血-胎屏障),机体便会受到CMV的侵害。CMV在感染过程中,首先被自然杀伤(naturalkiller, NK)细胞、单核-巨噬细胞和树突状细胞(dendriticcells, DC)等非特异免疫细胞识别,启动固有免疫应答。固有免疫能识别病原体引发细胞信号级联反应,调节机体产生干扰素(interferon, IFN)和促炎因子,进而触发机体抗病毒反应,并激活适应性免疫应答。适应性免疫应答可通过特异性淋巴细胞的直接抗病毒作用及分泌各种细胞因子等产生对CMV的保护性免疫,并且控制病毒复制。

CMV在与宿主长期共存中形成了复杂的抗免疫应答机制,不仅可利用其庞大的基因组诱导合成多种组分参与抵抗宿主的抗感染应答,而且能够通过调控宿主细胞以实现免疫逃逸。免疫逃逸机制是CMV领域的重要研究课题,解析其机制,对于安全高效的新型疫苗设计和抗病毒药物研发具有重要的科学意义。现就CMV免疫逃逸机制的研究进展作一综述。

一、干扰主要组织相容性复合体

干扰主要组织相容性复合体(majorhistocompatibility-complex, MHC)是代表个体特异性的主要组织抗原系统,参与免疫应答的调控,按编码蛋白结构和功能不同可分为3类:MHC-I类、MHC-II类分子和MHC-III类分子。人类MHC又称为人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)。HLA-I类分子是由非共价键链接的 α 链(重链)和 β 链(轻链)组成的糖蛋白,其中 α 链由HLA-A、B或C等位基因编码, β 链由 $\beta 2$ 微球蛋白基因编码,HLA-I主要呈递细胞内源肽段,由CD8⁺T细胞识别,在除红细胞外的体内所有细胞表面表达;HLA-II类分子也是由 α 链和 β 链组成的异二聚体糖蛋白,通过非共价键连接,均由人类白细胞DR抗原(human leukocyte antigen-DR, HLA-DR)、DP和DQ基因编码,主要呈递外源肽段,由CD4⁺T细胞识别,仅在巨噬细胞、DC细胞和B细胞等抗原提呈细胞表面表达。

1. 干扰MHC-I类分子:MHC-I类分子的生物合成、运输和表达直接关系到该类分子限制的抗原呈递,从而影响免疫应答。研究证实^[7],CMV可下调MHC-I类分子的表达。CMV还能够通过US2、US3、US6和US11等逃逸蛋白,在不同环节干扰MHC-I类分子合成及转运,使其不能到达感染细胞表面或在细胞表面表达,导致CMV感染

细胞不能将内源性抗原提呈给CD8⁺T细胞,从而逃避细胞毒性T细胞(cytotoxic T cell, CTL)的杀伤作用。US6能与抗原加工相关转运蛋白复合体结合,阻止抗原肽从细胞浆转运至内质网(endoplasmicreticulum, ER),US3会阻碍MHC-I分子的装配成熟及从ER转运至细胞质,US2和US11能与MHC-I分子 α 链结合并破坏其结构,或通过泛素依赖性途径将新合成的 α 链从ER转运至细胞质,在N-糖苷酶和蛋白酶体的共同酶解下降解^[8-9]。UL82基因编码的磷酸化蛋白pp71被包装在病毒的被膜内,阻止转录抑制性异染色质在病毒基因组上的组装,促进病毒基因的转录翻译,通过下调MHC-I类分子表达、延缓MHC-I类分子从ER运向高尔基复合体等机制来帮助免疫逃逸^[10]。微小RNA(microRNA, miRNA)属于内源性非编码RNA,参与调控宿主的抗病毒免疫应答。HCMV基因组编码的miR-UL112-5p和miR-US4-1可通过靶向内质网氨肽酶1(endoplasmicreticulum aminopeptidase 1, ERAP1)来促进免疫逃逸,ERAP1在经MHC-I类分子呈递的抗原肽加工过程中发挥作用,其下调可致病毒抗原经MHC-I类分子途径的呈递减少^[11]。然而,不同基因及其产物间如何精细调控MHC-I类分子的表达目前尚不明确。

2. 干扰MHC-II类分子:CMV可通过不同的路径逃避活化的CD4⁺T细胞。CMV可以合成多种物质来抑制MHC-II类分子表达所需要的胞内信号转导,如白细胞介素-10(interleukin, IL-10)和M78蛋白等^[12-14]。糖蛋白US2、US3可以干扰MHC-II类分子介导的抗原提呈,US2通过与MHC-II类 α 链结合并组装MHC-II- α/β 复合物,导致MHC-II类分子降解,US3可与恒定链相互竞争结合MHC-II类分子^[14]。有研究采用Kasumi-3细胞作为内源性表达HLA-DR的骨髓祖细胞模型,结果显示HLA-DR表达的降低与US表达无关,而是骨髓细胞系中II类反式激活因子表达减少导致HLA-DR转录物减少的结果^[15]。此外,Sarango等^[16]发现,自噬受体T6BP会影响抗原呈递肽的数量和质量,T6BP沉默可诱导MHC-II的错误定位和恒定链的快速降解,而不改变MHC-II类分子的表达和内化。

二、T细胞耗竭

慢性感染由于长期暴露于持续性抗原刺激和炎症,T细胞逐渐失去效应功能,记忆T细胞特征也开始缺失,称为T细胞耗竭。主要表现为效应功能的逐渐丧失(如细胞因子产生缺陷)、多种抑制受体表达增高且持续[如程序性死亡受体-1(programmeddeath-1, PD-1)等]、代谢失调以及细胞转录和表观遗传学改变。可溶性免疫抑制因子的增加和T细胞功能缺陷为T细胞耗竭的主要原因。

1. 细胞因子:细胞因子和炎症环境在T细胞活化和分化中起着重要作用。IL-10是一种多效性的细胞因子,在CMV感染中有着双向免疫调节作用,且以负性调节为主,

帮助病毒实现免疫逃逸。有研究证实^[17], IL-10不仅可阻止活化的NK细胞凋亡, 抑制NK细胞产生IFN- γ , 抑制单核细胞向DC分化, 逃避宿主免疫反应, 更重要的是, CD4⁺ T细胞产生的IL-10可抑制共刺激分子和MHC-II表达, 影响CD4⁺ T细胞分化或扩增, 促进病毒在唾液腺中持续复制。CMV感染的小鼠中, IL-27缺陷者IL-10⁺CD4⁺ T细胞减少, 表现出较强的T细胞免疫反应, 初始感染过程中的IL-27R信号转导是抑制T细胞免疫反应和病毒免疫逃逸所必需的, 此外, IL-27还能下调转录因子T-bet的表达并限制CD4⁺ T细胞的细胞毒作用^[18]。转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 对炎症和免疫反应亦有很强作用: 如减少T细胞增殖和细胞因子生成, 拮抗肿瘤坏死因子、IL-1和IL-2的功能, 以及降低多克隆抗体的产生。相反, IL-2是T细胞存活和活化所必需的关键细胞因子, 对感染和肿瘤有较强的免疫应答。体外研究证实^[19-20], IL-2可以促进CTL的分化和发挥效应功能。目前应用IL-2来恢复耗竭性T (T cell exhaustion, Tex) 细胞的活力存在争议。有研究发现, IL-2治疗可增加抗原特异性Tex细胞的数量并控制慢性淋巴细胞性脉络膜脑膜炎病毒 (lymphocytic choriomeningitis virus, LCMV) 的复制^[21-22]。IL-2可以刺激效应细胞, 而PD-1阻断作用于Tex前体细胞, 二者具有协同作用^[21]。然而, IL-2也能引起抑制性T细胞的扩增^[23]。T细胞活化和衰竭之间存在微妙的平衡, 如何合理利用细胞因子及其变体以提高免疫治疗的成功率是目前的研究热点。

2. 抑制性受体: 正常状态下, PD-1在效应性T细胞激活过程中短暂表达, 后恢复到基线水平; 而在慢性感染中, Tex细胞上PD-1表达维持在高水平状态。研究显示^[24], 在重症败血症患者与未激活组相比, CMV再激活组患者PD-1表现出高水平, 伴随CD8⁺ T细胞耗竭及多功能CD8⁺ T细胞比例的降低。还有研究发现^[25], CMV感染期间, PD-1在功能耗竭的病毒特异性CD8⁺ T细胞中表达上调, 阻断PD-1可恢复耗竭T细胞活力并降低病毒载量。T细胞免疫球蛋白黏蛋白分子-3 (T cell immune-globulin and mucin domain-3, TIM-3) 是一种具有复杂胞外结构的抑制受体, 包括多个结构域, 可与不同配体相互作用, 通过介导T细胞耗竭抑制感染免疫。Tim-3⁺ Tex细胞通常共表达PD-1, 在人慢性LCMV感染期间, 共阻断这两个受体提高了病毒特异性T细胞免疫活性^[26-27]。Kataoka等^[28]证实, Tim-3可作为T细胞耗竭的标志物, Tim-3增加可能抑制了T细胞的活化, 靶向抑制Tim-3有望重振T细胞活性。目前针对免疫检查点与T细胞耗竭的机制研究及药物开发在肿瘤领域广泛开展, 其在CMV感染状态下的具体效应及发生机制尚不明确, 有待进一步研究证实。

3. 免疫调节或抑制细胞: CD4⁺ T细胞一定程度上拮抗CD8⁺ T细胞耗竭, 若CD4⁺ T细胞淋巴细胞数下降, CMV发

生再激活几率随之增高^[29-30]。

调节性T细胞 (regulatory T cell, Treg) 可通过细胞-细胞接触、细胞因子介导以及转录因子调节等机制促进T细胞耗竭。CD8⁺ T细胞是CMV特异性Treg作用的主要靶点, 阻断PD-1治疗可恢复CD8⁺ T细胞的增殖能力, 减少T细胞凋亡^[31]。有研究还发现, Treg细胞表达和IL-17、IL-27水平呈负相关, Treg细胞介导的免疫耐受失衡及IL-17、IL-27过度激活可能参与HCMV感染脏器损伤的发生^[32]。此外, 抗原呈递细胞、NK细胞等也都可能促进T细胞耗竭。针对T细胞耗竭的进一步研究可能为CMV的治疗带来新策略。

三、逃避IFN信号

IFN可分为3型: I型、II型和III型IFN。其中I型IFN, 如IFN- α 和IFN- β 可由大多数细胞分泌^[33]; II型IFN只包含IFN- γ 1种成员, 主要由自然杀伤 (natural killer, NK) 细胞和T淋巴细胞分泌; III型IFN则由IFN- λ 1、IFN- λ 2、IFN- λ 3和IFN- λ 4组成。Toll样受体、环磷酸鸟苷合酶 (cyclic GMP-AMP synthase, cGAS) 和干扰素刺激因子 (stimulator of interferon gene, STING) 等模式识别受体可识别病原体相关分子模式, 启动细胞信号级联反应, 促进IFN基因活化, 以及随后表达和分泌, 从而发挥抗病毒效应^[34-36]。Castón等^[37]对53例重症非免疫抑制患者进行CMV特异性T细胞免疫检测, 结果显示IFN- γ 与CMV DNA载量呈反比。Chemaly等^[38]采用IFN- γ 释放试验预测造血细胞移植受体中CMV感染的风险, 监测了241例CMV血清阳性的造血细胞移植受者, 均接受CMV特异性酶联免疫斑点检测移植后6个月内CMV感染, 发现较低水平IFN- γ 与发生活动性CMV感染的高风险有关。本课题组前期研究发现^[39], 风湿免疫病合并活动性CMV感染者的IFN- γ 水平较潜伏感染者有降低趋势, 与在其他人体的多项研究结果一致。因此, IFN可能是抑制CMV再活化的关键因子。

编码各种蛋白或利用宿主细胞自身成分拮抗IFN产生及其诱导的信号传导途径是免疫逃逸重要策略之一。卢元元等^[40]总结了CMV在逃避宿主IFN信号方面的研究进展, 结果显示CMV可利用自身结构蛋白对抗宿主免疫应答, 如UL23通过竞争性结合N-myc抑制IFN- γ 介导的抗病毒效应, pp65通过干扰cGAS-STING通路削弱I型IFN反应, pp71阻碍cGAS-STING通路诱导的抗病毒基因转录。最新研究发现, CMV被膜蛋白UL94能抑制cGAS-STING介导的相关基因的表达, 降低TANK结合激酶1和干扰素调控因子3的磷酸化水平, 以削弱宿主的I型IFN信号通路, 进而产生免疫逃逸^[41]。此外, 非结构蛋白US9可阻碍线粒体抗病毒信号蛋白 (mitochondrial antiviral-signaling protein, MAVS) / STING介导的I型IFN抗病毒效应, CMV即刻早期调控蛋白86通过降解STING以减少IFN产生^[40]。除了病毒蛋白, 包括miR-221在内的多种miRNA已被证实可通过调控细胞因

子信号1抑制因子的表达而影响I型IFN信号通路,从而抑制CMV复制^[40]。抑制细胞凋亡对于CMV复制至关重要,有研究探索CMV如何平衡免疫逃避和抗细胞凋亡,结果显示^[42],HCMV编码的UL37外显子1蛋白可抑制cGAS-STING免疫途径,且这种作用抵消了抗凋亡所致免疫增强的不良反应,使HCMV能够控制先天免疫和细胞凋亡,以确保有效感染。这些发现揭示了CMV免疫逃避的重要机制,为进一步研发抗CMV药物和疫苗提供了重要理论依据。

四、干扰NK细胞

CMV可通过调控NK细胞的抑制或激活信号来逃避NK细胞的杀伤作用,抑制性受体包括杀伤细胞凝集素样受体中的CD94/NKG2C、免疫球蛋白样转录体受体等,而NKG2D和NKp30等则为激活性受体。CMV基因组中多个基因位点,如UL135、UL142和UL148等已被证实可通过不同机制抑制NK细胞对其识别和杀伤作用^[43-46]。UL135通过重塑肌动蛋白细胞骨架来抑制免疫突触的形成;UL142和UL148A编码的糖蛋白通过下调NKG2D配体MICA在细胞表面的表达来抑制NK细胞激活;UL148会影响CD2共刺激分子CD58(LFA-3)的表达。此外,CMV中的m02、m145家族成员还可以表达MHC-I类分子类似物,与NK细胞抑制性受体结合,抑制NK细胞激活,使感染细胞免于被杀伤^[47-48];UL40可提高宿主HLA-E的表达,与NK细胞抑制性受体NKG2A结合,抑制NK细胞激活,而UL40变异体可改变HLA-E结合肽,并刺激NKG2C⁺NK细胞的增殖^[43,49]。目前对NK细胞免疫逃逸机制的研究多集中在单种基因和产物,不同UL及变异体之间的相互作用及其对NK细胞的影响尚不明确。

五、干扰DC

DC是主要的抗原呈递细胞,膜表面具有丰富的MHC-I、MHC-II、共刺激分子(CD80、CD86和CD40等)、细胞间黏附分子以及淋巴细胞功能相关分子等,刺激初始T细胞活化增殖,在初始及持续免疫应答中均起着重要作用。目前将存在于淋巴组织、血液和其他非淋巴组织的DC统称为经典DC(conventional DC, cDC);将能够分泌大量IFN-I的DC称为浆细胞样DC(plasmacytoid DC, pDC),其具有不同的表型和功能。Andrews等^[50]研究观察到,HCMV感染抑制DC的成熟,而小鼠感染CMV后,DC的液相内吞能力受损,失去了捕获抗原的能力。研究证实^[51],DC在小鼠CMV感染过程中具有双重作用,在产生免疫应答的同时,特异性下调抗原呈递给初始T细胞表面蛋白的作用,启动免疫抑制。cmvIL-10和LAcmvIL-10是由CMV UL111A编码的IL-10同系物,可通过多种机制介导DC细胞的免疫逃逸^[52]。cmvIL-10不仅可以抑制cDC表面MHC-I类和II类分子及共刺激分子的表达,还可以通过抑制抗凋亡基因(bcl-1、bcl-2和bcl-x)活化,导致cDC快速凋亡;LAcmvIL-10

具有cmvIL-10的部分功能,如抑制DC表面MHC-II类分子表达^[52]。此外,IL-10、TGF- β 、Toll样受体2(Toll-like receptor 2, TLR2)和TLR7等炎症抑制性细胞因子能够触发分子微环境,导致CD80、CD86和MHC-II低表达,从而使未成熟的DC转化为耐受性树突状细胞(tolerance dendritic cells, tolDC)。tolDC又会抑制一些转录分子,如免疫球蛋白样转录物的表达,从而在建立和维持耐受性中发挥关键作用^[53]。

五、干扰体液免疫

CMV可以直接干扰病毒抗体的产生和效应功能。研究发现^[54],CMV RL11基因和UL118-UL119基因编码的糖蛋白gp34和gp68能与免疫细胞上的Fc γ R竞争性结合IgG Fc端,封闭病毒蛋白-IgG复合物与吞噬细胞和NK细胞表面的受体结合,阻断抗体依赖的细胞介导的细胞毒作用和经典的补体激活途径,去除这两种基因则会使抗CMV多克隆IgG抗体介导的Fc γ R活化的能力显著增强,免疫细胞清除病毒能力增强。另外,朱小平团队将CMV蛋白质US11与抗体免疫联系起来,发现CMV可利用内质网相关降解途径和通过US11蛋白抑制新生儿Fc受体功能,并降低抗体抵抗病原微生物感染的能力^[55]。免疫球蛋白可通过提供被动免疫,提供足够浓度的抗体抵抗病原体。然而Raananian等^[56]对免疫球蛋白在造血干细胞移植中的应用价值进行系统评价,结果发现,与安慰剂/不治疗相比,加用免疫球蛋白预防未降低CMV感染风险,不改善受者全因病死率,提示CMV可干扰抗体功能。由于疗效数据有效,故国际上不将其作为推荐疗法。目前关于CMV逃避体液免疫机制及疗法的研究较少,有待进一步研究。

六、问题与展望

病毒免疫逃避是CMV潜伏感染的主要机制之一,其机制错综复杂,目前虽然有了很多的研究发现,但距完全揭示CMV免疫逃逸的机制还有一定差距,有很多问题尚待解决,如在体内病毒生命周期中何时表达这些基因,不同基因及其产物间如何相互作用,机体如何平衡双向作用,及如何针对这些靶点开发出安全有效的免疫治疗手段等。故深入研究CMV的免疫逃逸机制,将对人类预防和治疗CMV感染有重大的临床意义和价值。

参 考 文 献

- [1] Sinzger C, Digel M, Jahn G. Cytomegalovirus cell tropism[J]. Curr Top Microbiol Immunol, 2008, 325: 63-83.
- [2] Stern L, Withers B, Avdic S, et al. Human cytomegalovirus latency and reactivation in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients[J]. Front Microbiol, 2019, 10: 1186.
- [3] Fang FQ, Fan QS, Yang ZJ, et al. Incidence of cytomegalovirus infection in Shanghai, China[J]. Clin Vaccine Immunol, 2009, 16(11): 1700-1703.
- [4] Han SH, Yoo SG, Do Han K, et al. The incidence and effect of

- cytomegalovirus disease on mortality in transplant recipients and general population: real-world nationwide cohort data[J]. *Int J Med Sci*,2021,18(14):3333-3341.
- [5] Da Cunha T, Wu GY. Cytomegalovirus hepatitis in immunocompetent and immunocompromised hosts[J]. *J Clin Transl Hepatol*,2021,9(1):106-115.
 - [6] 谭雨亭, 侍效春, 刘晓清, 等. 系统性红斑狼疮合并巨细胞病毒感染的临床特征及危险因素[J]. *中国医学科学院学报*,2020,42(6):749-754.
 - [7] Gabor F, Jahn G, Sedmak DD, et al. In vivo downregulation of MHC class I molecules by HCMV occurs during all phases of viral replication but is not always complete[J]. *Front Cell Infect Microbiol*,2020,10:283.
 - [8] Ameres S, Besold K, Plachter B, et al. CD8 T cell-evasive functions of human cytomegalovirus display pervasive MHC allele specificity, complementarity, and cooperativity[J]. *J Immunol*,2014,192(12):5894-5905.
 - [9] Hsu JL, Van Den Boomen DJ, Tomasec P, et al. Plasma membrane profiling defines an expanded class of cell surface proteins selectively targeted for degradation by HCMV US2 in cooperation with UL141[J]. *PLoS Pathog*,2015,11(4):e1004811.
 - [10] Kalejta RF, Albright ER. Expanding the known functional repertoire of the human cytomegalovirus pp71 protein[J]. *Front Cell Infect Microbiol*,2020,10:95.
 - [11] Melaiu O, D'Amico S, Tempora P, et al. Impact of natural occurring ERAP1 single nucleotide polymorphisms within miRNA-binding sites on HCMV infection[J]. *Int J Mol Sci*,2020,21(16):5861.
 - [12] Poole E, Neves TC, Oliveira MT, et al. Human cytomegalovirus interleukin 10 homologs: facing the immune system[J]. *Front Cell Infect Microbiol*,2020,10:245.
 - [13] Yunis J, Farrell HE, Bruce K, et al. Murine cytomegalovirus degrades MHC class II to colonize the salivary glands[J]. *PLoS Pathog*,2018,14(2):e1006905.
 - [14] Lim EY, Jackson SE, Wills MR. The CD4⁺ T cell response to human cytomegalovirus in healthy and immunocompromised people[J]. *Front Cell Infect Microbiol*,2020,10:202.
 - [15] Sandhu PK, Buchkovich NJ. Human cytomegalovirus decreases major histocompatibility complex class II by regulating class II transactivator transcript levels in a myeloid cell line[J]. *J Virol*,2020,94(7):e01901-19.
 - [16] Sarango G, Richetta C, Pereira M, et al. The autophagy receptor TAX1BP1 (T6BP) improves antigen presentation by MHC-II molecules[J]. *EMBO Rep*,2022,23(12):e55470.
 - [17] 洪淑君, 陈名武. IL-10在巨细胞病毒感染中的免疫机制研究进展[J]. *国际儿科学杂志*,2016,43(6):434-436.
 - [18] Wehrens EJ, Wong KA, Gupta A, et al. IL-27 regulates the number, function and cytotoxic program of antiviral CD4 T cells and promotes cytomegalovirus persistence[J]. *PLoS One*,2018,13(7):e0201249.
 - [19] Rollings CM, Sinclair LV, Brady HJM, et al. Interleukin-2 shapes the cytotoxic T cell proteome and immune environment-sensing programs[J]. *Sci Signal*,2018,11(526):eaap8112.
 - [20] Kalia V, Sarkar S. Regulation of effector and memory CD8 T cell differentiation by IL-2-A balancing act[J]. *Front Immunol*,2018,9:2987.
 - [21] Hashimoto M, Araki K, Cardenas MA, et al. PD-1 combination therapy with IL-2 modifies CD8(+) T cell exhaustion program[J]. *Nature*,2022,610(7930):173-181.
 - [22] West EE, Jin HT, Rasheed AU, et al. PD-L1 blockade synergizes with IL-2 therapy in reinvigorating exhausted T cells[J]. *J Clin Invest*,2013,123(6):2604-2615.
 - [23] Hernandez R, Pöder J, Laporte KM, et al. Engineering IL-2 for immunotherapy of autoimmunity and cancer[J]. *Nat Rev Immunol*,2022,22(10):614-628.
 - [24] Choi YJ, Kim SB, Kim JH, et al. Impaired polyfunctionality of CD8(+) T cells in severe sepsis patients with human cytomegalovirus reactivation[J]. *Exp Mol Med*,2017,49(9):e382.
 - [25] Murata T. Human herpesvirus and the immune checkpoint PD-1/PD-L1 pathway: disorders and strategies for survival[J]. *Microorganisms*,2021,9(4):778.
 - [26] Jin HT, Anderson AC, Tan WG, et al. Cooperation of Tim-3 and PD-1 in CD8 T-cell exhaustion during chronic viral infection[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*,2010,107(33):14733-14738.
 - [27] Avery L, Filderman J, Szymczak Workman AL, et al. Tim-3 co-stimulation promotes short-lived effector T cells, restricts memory precursors, and is dispensable for T cell exhaustion[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*,2018,115(10):2455-2460.
 - [28] Kataoka S, Manandhar P, Lee J, et al. The costimulatory activity of Tim-3 requires Akt and MAPK signaling and its recruitment to the immune synapse[J]. *Sci Signal*,2021,14(687):eaba0717.
 - [29] Lerner AH, Farmakiotis D. CMV cell-mediated immunity assays: Focus on CD4(+) cells[J]. *Am J Transplant*,2020,20(8):2285-2286.
 - [30] 王凛介, 朱科达, 刘风云, 等. 系统性红斑狼疮患者不同巨细胞病毒感染状态淋巴细胞亚群分析[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*,2020,14(6):501-506.
 - [31] Tovar Salazar A, Weinberg A. Understanding the mechanism of action of cytomegalovirus-induced regulatory T cells[J]. *Virology*,2020,547:1-6.
 - [32] 朱莉莉, 徐玲, 王军. HCMV感染患儿HLA-DR,CD4+CD25+调节性T细胞及IL-17, IL-27表达水平与肝损害的相关性研究[J]. *中国当代儿科杂志*,2018,20(7):554-558.
 - [33] 于仲勋, 宋红梅. 认识 I 型干扰素病[J]. *中华实用儿科临床杂志*,2022,37(1):2-5.
 - [34] Jiang G, Gong M, Song H, et al. Tob2 inhibits TLR-induced inflammatory responses by association with TRAF6 and MyD88[J]. *J Immunol*,2020,205(4):981-986.
 - [35] Zhang X, Bai XC, Chen ZJ. Structures and mechanisms in the cGAS-STING innate immunity pathway[J]. *Immunity*,2020,53(1):43-53.
 - [36] Gao D, Ciancanelli MJ, Zhang P, et al. TLR3 controls constitutive IFN- β antiviral immunity in human fibroblasts and cortical neurons[J]. *J Clin Invest*,2021,131(1):e134529.
 - [37] Castón JJ, Cantisán S, González-gasca F, et al. Interferon- γ production by CMV-specific CD8⁺ T lymphocytes provides protection against cytomegalovirus reactivation in critically ill patients[J]. *Intensive Care Med*,2016,42(1):46-53.
 - [38] Chemaly RF, El Haddad L, Winston DJ, et al. Cytomegalovirus (CMV) cell-mediated immunity and CMV infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation: the REACT study[J]. *Clin Infect Dis*,2020,71(9):2365-2374.
 - [39] Liu Y, Ye S, Zhou B, et al. The establishment of CMV antigen-specific enzyme-linked immunospot assay among Chinese: A pilot study[J]. *Clin Chim Acta*,2020,500:143-148.
 - [40] 卢元元, 舒赛男. 人巨细胞病毒在逃避宿主干扰素信号方面的研究

进展[J]. 中华实用儿科临床杂志,2022,37(11):878-880.

- [41] Zou HM, Huang ZF, Yang Y, et al. Human cytomegalovirus protein UL94 targets MITA to evade the antiviral immune response[J]. *J Virol*,2020,94(12):e00022-20.
- [42] Ren Y, Wang A, Wu D, et al. Dual inhibition of innate immunity and apoptosis by human cytomegalovirus protein UL37x1 enables efficient virus replication[J]. *Nat Microbiol*,2022,7(7):1041-1053.
- [43] Patel M, Vlahava VM, Forbes SK, et al. HCMV-encoded NK modulators: lessons from in vitro and in vivo genetic variation[J]. *Front Immunol*,2018,9:2214.
- [44] Umashankar M, Rak M, Bughio F, et al. Antagonistic determinants controlling replicative and latent states of human cytomegalovirus infection[J]. *J Virol*,2014,88(11):5987-6002.
- [45] Dassa L, Seidel E, Oiknine Djian E, et al. The human cytomegalovirus protein UL148A downregulates the NK cell-activating ligand MICA to avoid NK cell attack[J]. *J Virol*,2018,92(17):e00162-18.
- [46] Wang ECY, Pjehova M, Nightingale K, et al. Suppression of costimulation by human cytomegalovirus promotes evasion of cellular immune defenses[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*,2018,115(19): 4998-5003.
- [47] Becker S, Fink A, Podlech J, et al. Host-adapted gene families involved in murine cytomegalovirus immune evasion[J]. *Viruses*, 2022,14(1):128.
- [48] Berry R, Vivian JP, Deuss FA, et al. The structure of the cytomegalovirus-encoded m04 glycoprotein, a prototypical member of the m02 family of immunoevasins[J]. *J Biol Chem*,2014, 289(34):23753-23763.
- [49] Hammer Q, Rückert T, Borst EM, et al. Peptide-specific recognition of human cytomegalovirus strains controls adaptive natural killer cells[J]. *Nat Immunol*,2018,19(5):453-463.
- [50] Andrews DM, Andoniou CE, Granucci F, et al. Infection of dendritic cells by murine cytomegalovirus induces functional paralysis[J]. *Nat Immunol*,2001,2(11):1077-1084.
- [51] Mathys S, Schroeder T, Ellwart J, et al. Dendritic cells under influence of mouse cytomegalovirus have a physiologic dual role: to initiate and to restrict T cell activation[J]. *J Infect Dis*,2003,187(6):988-999.
- [52] Avdic S, Mcsharry BP, Slobedman B. Modulation of dendritic cell functions by viral IL-10 encoded by human cytomegalovirus[J]. *Front Microbiol*,2014,5:337.
- [53] Vajger U, Roman PJ. Recent discoveries in dendritic cell tolerance-inducing pharmacological molecules[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020,81:106275.
- [54] Corrales Aguilar E, Trilling M, Hunold K, et al. Human cytomegalovirus Fcγ binding proteins gp34 and gp68 antagonize Fcγ receptors I , II and III[J]. *PLoS Pathog*,2014,10(5):e1004131.
- [55] Liu X, Palaniyandi S, Zhu I, et al. Human cytomegalovirus evades antibody-mediated immunity through endoplasmic reticulum-associated degradation of the FcRn receptor[J]. *Nat Commun*,2019,10(1):3020.
- [56] Raanani P, Gafter-Gvili A, Paul M, et al. Immunoglobulin prophylaxis in hematopoietic stem cell transplantation: systematic review and meta-analysis[J]. *J Clin Oncol*,2009,27(5):770-781.

(收稿日期: 2022-12-27)

(本文编辑: 孙荣华)

陈艳, 侍效春, 刘晓清. 巨细胞病毒免疫逃逸机制研究进展 [J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志 (电子版), 2023,17(2):73-78.