

流感病毒致病机理的研究进展

王婷¹(综述), 房师松^{2*}, 俞慕华³(审校)

摘要 流感病毒感染可损伤呼吸道上皮细胞、肺上皮细胞,也可损伤肺外器官。依据病毒型别和感染部位不同而有不同的病理表现。流感病毒诱导宿主细胞凋亡的机制错综复杂,包括半胱天冬酶(caspase)、Fas/FasL、P53 和 PI3K/Akt 信号通路、IKK-NF- κ B 信号通路、JNK 和 P38MAPK。同时细胞凋亡与流感病毒编码蛋白和其他因素也有关系。

关键词 流感病毒 致病机理 细胞凋亡

中图分类号 R373.13 **文献标识码** A **文章编号** 1009-9727(2011)12-1537-04

Pathogenesis of influenza Virus. WANG Ting, FANG Shi-song, YU Mu-hua. (School of Public Health, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510080, P. R. China)

Abstract Influenza virus can damage the airway epithelial cells lung epithelial cells but also may cause extra-respiratory disease. The pathology may differ according to different influenza virus types and infecting sites. Influenza virus may induce the apoptosis in host cell by complex mechanisms. The pathogenesis progress is involved in Caspase, Fas/FasL, P53 /Akt signaling pathway, IKK - NF - κ B signaling pathway, JNK and P38 MAPK. The encoding protein of influenza virus and other factors may contribute to the pathogenesis.

Key words: Influenza virus, Pathogenesis mechanism, Cell apoptosis

流感病毒属正粘病毒科(Orthomyxoviridae)流感病毒属,其基因组含有 8 个节段(丙型流感病毒基因组只有 7 个节段),分别编码结构蛋白 PB1、PB2、PA、HA、NA、NP、M1、M2 和非结构蛋白 NS1、NS2(NEP)共 10 种蛋白(丙型流感病毒不编码 NA 蛋白,甲型流感可编码 11 种结构蛋白^[1])。根据核蛋白(NP)和基质蛋白(M)抗原性的不同可分为 A、B 和 C 三个血清型,根据病毒囊膜上的表面蛋白血凝素(HA)和神经氨酸酶(NA)的不同, A 型流感病毒又可以分为 16 个 HA 亚型和 9 个 NA 亚型。人类感染的流感病毒主要是 H1N1、H3N2 亚型和 B 型,1997 年以来也出现了 H5N1、H7N7 和 H9N2 亚型禽流感病毒直接感染人的报道。20 世纪以来人类经历了 3 次流感大流行,分别是 1918 年西班牙流感(H1N1)、1957 年亚洲流感(H2N2)和 1968 年香港流感(H3N2)。据估计,全球每年约有 25~50 万人死于季节性流感引发的疾病^[2]。2009 年 3 月,源于北美的新甲型 H1N1 流感疫情向全球迅速扩散,形成了新世纪以来的第一次流感大流行。流感病毒由于变异快,特别是动物源性的流感病毒在人群中的高致死率和广泛流行性,已经引起了全世界的高度关注。本文从流感病毒感染后的病理表现和病毒诱导细胞凋亡方面来初步探讨流感病毒的致病机制。

1 流感病毒感染后的病理表现

流感病毒 HA 蛋白与宿主细胞表面受体的结合是感染发生的关键一步。HA 蛋白受体分为 2 种 α -2,3 半乳糖苷唾液酸(SA α 2-3Gal)和 α -2,6 半乳糖苷唾液酸(SA α 2-6Gal)。禽和马流感病毒对 SA2,3Gal 具有亲嗜性,而人和猪流感病毒对

SA2,6Gal 的亲嗜性最高^[3]。研究表明,马呼吸道和禽肠道上皮细胞主要含 SA2,3Gal,人呼吸道上皮细胞主要含 SA2,6Gal 受体,而猪的呼吸道上皮细胞同时含有两种类型的受体。人类流感病毒主要结合 α -2,6 半乳糖苷唾液酸。人流感病毒主要吸附纤毛上皮细胞和 α -2,6 半乳糖苷唾液酸含量更加丰富的气管和支气管上皮细胞,而不是细支气管上皮细胞。Van Riel 等研究发现在鸟类中广泛流行的 H5N1 流感病毒与肺泡上皮细胞具有较高的亲和性,有选择性破坏肺泡上皮细胞的倾向,而对气管上皮损伤较小^[4]。流感病毒破坏呼吸道上皮细胞的程度依据病毒种类、型别和感染部位的不同而不同。

1.1 单纯型流感病毒感染 流感病毒主要附着在呼吸道上部和中部的支气管上皮细胞形成短暂的气管支气管炎,其病理变化主要是呼吸道纤毛上皮细胞膜变性、坏死和脱落,可见淋巴细胞浸润^[5]。

1.2 流感病毒性肺炎 病毒侵袭全部呼吸道,整个呼吸道发生病变,导致肺炎。在病毒感染初期,肺泡上皮细胞坏死、脱落,脱落细胞皱缩、核固缩或核碎裂,胞浆空泡化或嗜酸性粒细胞增多。肺泡腔充斥纤维蛋白和红细胞混合的水肿液(内部肺泡出血)。在一些肺泡腔,还有许多肺泡巨噬细胞。典型的病理变化是肺透明膜的形成。由于肺泡毛细血管充血肺泡间隔扩大,间质水肿,白细胞浸润(主要是中性粒细胞以及一些嗜酸性粒细胞),这些白细胞也可在肺泡腔存在。肺泡管和肺泡间隔毛细血管以及肺部小血管都可能形成纤维蛋白血栓,从而可能导致肺泡间隔坏死。流感病毒性肺炎感染后期的特点是肺泡上皮细胞再生(II

基金项目 深圳市科技计划重点项目(No.201001017)

作者单位 1.中山大学公共卫生学院,广东广州 510080; 2.深圳市疾病预防控制中心,广东深圳 518055; 3.深圳市南山区疾病预防控制中心,广东深圳 518054

作者简介 王婷,女,硕士研究生。

* 通讯作者 E-mail: szcdess@yahoo.com.cn

型肺泡细胞增生)、肺泡间隔间质纤维化、单核细胞和白细胞(主要是淋巴细胞和浆细胞)浸润^[5]。新甲型 H1N1 流感病毒常侵犯和破坏肺组织,影像学检查主要表现为:磨玻璃影(ground glass opacities, GGO)。即病变肺组织透亮度降低,呈“云雾”状斑片影,其内血管纹理可见。病理基础是渗出液和炎性细胞导致肺泡间隔增厚,肺泡塌陷及局部毛细血管血容量增加,肺泡腔被部分填充^[6,7]。

1.3 流感病毒感染并发重症肺炎 流感病毒感染造成的肺泡扩张为继发的细菌感染提供了机会,从而导致严重的肺炎。流感并发重症肺炎主要病理表现为支气管壁坏死、中性粒细胞浸润、弥漫性肺泡损害伴肺透明膜病变,包括弥漫性肺泡损伤、细支气管及血管周围淋巴细胞浸润、气道增生改变和闭塞性细支气管炎^[8]。

1.4 肺外感染 禽流感病毒可以感染人体的所有系统,而不仅仅是呼吸道。Menno D 等发现 H5N1 可损伤心肌细胞造成急性心肌炎和心肌坏死,主要表现为心室壁心肌的肌纤维间隙增宽、充血以及心肌不同程度的出血^[9]。H5N1 对消化系统的损伤是非特异性的。1997 香港死亡患者和 2004 年越南死亡患者均出现腹泻和昏迷为主的临床症状,但在后者消化系统的损伤不是主要特征病变。病理观察表现为中轻度的肝炎和胃肠道不同程度的出血等症状;肾脏损伤主要表现为肾小管上皮细胞变性、坏死、脱落,毛细血管扩张充血。也可造成急性病毒性脑炎,病理观察表现为脑部有坏死灶、血管套和神经胶质细胞增生等病变^[10]。肺外损伤致病机理有很多学说,总结起来可有下列几种途径:①病毒通过血液循环或神经蔓延等途径直接侵入肺外器官中通过复制增殖等方式直接损伤相应器官^[5];②肺外器官的损伤不是由病毒直接损伤引起,而是由病毒感染引发机体释放的各种细胞因子所致^[11];③机体呼吸系统的急性感染使得炎症细胞大量激活和炎症介质过量释放并进入循环产生持续的全身性的炎症瀑布反应,导致广泛的自身组织、器官的损害^[12]。

2 流感病毒致病相关机制

2.1 流感病毒感染诱导细胞凋亡

2.1.1 半胱天冬酶 Caspase 家族成员在凋亡过程中起关键作用,它们能特异性地催化含天冬氨酸的蛋白底物的降解,从而使细胞表现出各种凋亡特征。根据其功能不同可分为启动 Caspase(如 Caspase-2、8、10 等)和效应 Caspase(如 Caspase-3、6、7 等)。其中受体介导的凋亡途径主要激活 Caspase-8,线粒体介导的凋亡途径主要激活 Caspase-9,二者都激活 Caspase-3。Caspase-3 一旦激活,凋亡便不可逆转地发生。Wurzer 等在 A/Bratislava/79(H7N7)感染 MDCK、非洲绿猴肾细胞(Vero)和 A549 细胞的研究中发现,使用 Caspase-3 抑制剂 Z-DEVD-FMK 和 siRNA 抑制了 Caspase-3 的活性,结果病毒的 RNP 滞留在细胞核中,子代病毒颗粒不能正常形成,从而抑制流感病毒的增殖^[13]。这说明病毒 RNP 从感染细胞的细胞核移至细胞质的过程是 Caspase 依赖的过程。此外, Caspase 抑制剂并不影响 NP、NS1、M1 等病毒蛋白的合成,这与 Raf/MEK/ERK 信号通路利用核输出蛋白(NS2/NEP)部分调节病毒 RNP 的输出不同,尽管这两条通路彼此并不影响,却协同作用于病毒的增殖过程^[14]。

2.1.2 Fas/FasL Fas 抗原也称 APO-1,是介导细胞凋亡的重要的信号传递分子之一。Fas L 属于 TNF 家族成员,是 Fas 的天然配体,为型转运膜蛋白。流感病毒感染细胞后,细胞内 Fas 抗原 mRNA 水平有短暂而明显的升高,细胞膜表面 Fas 抗原表达增加, Fas 的胞外区域与相应配体(FasL)结合,产生的 Fas-FasL 三聚化并与 Fas 相关的死亡结构域结合,而后通过激活 Caspase-8 而引起 Caspases 的级联反应,最终导致凋亡的发生^[15]。

2.1.3 p53 和 Phosphatidylinositol 3-Kinase(P13K)/Akt 信号通路 p53 是肿瘤抑制蛋白,可阻止受损细胞和异常细胞的生长繁殖,有促进细胞凋亡的作用。美国威斯康辛大学的 Turpin 等通过流感病毒感染人肺支气管上皮细胞、人肺腺癌细胞、小鼠成纤维细胞、MDCK 细胞、Vero 细胞的研究,发现 p53 是流感病毒诱导细胞凋亡的一个共同途径。在病毒感染的细胞中, p53 的活性和表达水平都升高^[16]。P13K/Akt 信号通路在调节与细胞生存、增殖、分化、形态、凋亡等有关的多种下游信号通路中起重要作用,有抗细胞凋亡作用。Zhirmov 等^[17]发现在细胞感染早、中期启动抗细胞凋亡的 P13K-Akt 信号通路,在感染后期激发 p53 依赖的及其它非 p53 依赖的凋亡和/或坏死途径。流感病毒诱导的凋亡是 Akt 依赖型的。Shin 等^[18]用 A/PR/8/34 感染 A549 的研究表明,在感染晚期阶段出现了磷酸化的 Akt 升高,提示流感病毒所致的 Akt 的磷酸化,是 P13K 活化所依赖的。P13K-Akt 的特定阻滞剂 Ly294002 可抑制病毒 RNA 的合成、病毒蛋白的表达,而低水平的 NP 及 M1 蛋白也抑制了病毒 RNP 的核输出, P13K/Akt 信号通路在流感病毒的增殖方面起重要作用。

2.1.4 IKK-NF- κ B 信号通路 各种应激性刺激、细菌黏多糖、病毒、氧自由基和多种细胞因子等因素可激活 IKK-NF- κ B 信号通路。这些因素首先引起 NF- κ B 诱导激酶(NF- κ B inducing kinase, NIK)的活化,继而活化 IKB 激酶(IkB kinase, IKK),使 IKB 磷酸化, IKB 从 NF- κ B 复合体上脱落,活化的 NF- κ B 通过核孔进入到细胞核,结合到靶基因的 κ 结构域,引起相应基因的转录。Wurzer 等^[19]发现在流感高敏感性和低敏感性不同组群中 NF- κ B 的表达差异。在高敏感性组中 NF- κ B 家族分子及靶基因有较高水平的表达,使用 NF- κ B 活性阻断剂 BAY11-7085 和 BAY11-7082 能抑制流感病毒的感染。研究表明流感病毒所致细胞凋亡,在很大程度上依赖于 NF- κ B 通路的激活,而抑制 NF- κ B 活性能有效地预防和治疗流感。进一步研究指出, NF- κ B 通过调节肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TRAIL)、Fas/FasL 诱导细胞凋亡,病毒可能利用凋亡的早期事件如 Caspase-3 的活性,最终有利于病毒复制。NF- κ B 还控制着促炎症反应的发生和抗病毒细胞因子的表达,调节宿主细胞凋亡的进程^[20]。

2.1.5 信号转导分子(C-Jun N-terminal kinase JNK)和 P38 有丝分裂原激活的蛋白激酶(P38 mitogen-activated protein kinase MAPK) 流感病毒感染细胞后通过活化的生长因子细胞因子等激活 PKC 和 Ras,活化的 Ras 激活 Raf,活化的 Raf 激活 MEK1/2,接着 MEK1/2 激活 ERK1/2 再通过 ERK1/2 激活核内的转录因子、结构蛋白、细胞因子等调节流感病毒基因的转

录表达,来调节细胞的增殖、分化,诱导细胞的凋亡。至今发现了 ERK5、ERK、P38、UK 4 条通路来调节细胞的代谢,其中经典的途径是 Raf/MEK/ERK 通路^[21]。

2.2 病毒编码蛋白与细胞损伤

2.2.1 NS1 蛋白 流感病毒 NS1 参与调节病毒 RNA 的合成、PremRNA 的运输、剪切及 mRNA 的翻译过程^[22]。Ehrhardt 等^[23]将病毒完整 NS 基因转染到 MDCK 细胞及 HeLa 细胞数小时后,细胞中均出现 DNA 裂解片段,提示 NS 可诱导细胞凋亡。Zhirmov 等研究表明在能合成 IFN 的 MDCK 细胞、鸡成纤维细胞中,缺乏 NS1 基因的流感病毒株可诱导细胞凋亡,但是在无 IFN 合成的 Vero 细胞中,则不能诱导细胞凋亡的出现,推测 NS1 以依赖 IFN 的方式调控感染细胞的凋亡^[17]。研究发现 H5N1 型禽流感病毒的 NS1 蛋白能诱导人类支气管上皮细胞的凋亡,免疫印迹证实是通过激活 Caspases-3、Caspases-7、Caspases-8 引起级联反应导致的细胞凋亡^[24]。此外,有研究表明 NS1 蛋白亦可抑制细胞凋亡,它通过激活 PI3K,进而导致 PI3K 效应器 Akt 的激活,Caspase-9 活性随之受到抑制,阻止细胞凋亡的发生。

2.2.2 PB1-F2 PB1-F2 定位于线粒体的膜上,通过细胞色素 C 释放到胞质中激活 Caspase 级联反应导致细胞的凋亡。流感病毒 PB1-F2 是一个由 87 氨基酸片断组成的蛋白,集中定位于感染细胞的线粒体,非特异性的处理类脂双层膜减少线粒体膜跨膜电位^[25],利于一些大分子如细胞色素 C 的通过,从而活化 Caspase 级联反应,从而触发细胞凋亡^[26]。

2.3 宿主细胞分泌的相关因子与病毒感染的关系

2.3.1 IP10 Chan 等通过 H5N1 禽流感病毒感染肺细胞的体外实验,指出流感病毒可以使趋化因子 IP-10 水平明显增高^[27]。车海龙等对小鼠经腹腔注射重组小鼠 IP10 细胞因子后,感染流感病毒。注射了 IP-10 实验组小鼠的肺部炎症严重,出现重度间质性肺炎表现,甚至在肺泡腔内有透明膜形成。而感染对照组小鼠虽然也呈间质性肺炎表现,但病变程度远较注射 IP-10 实验组轻。提示 IP-10 对流感病毒感染所致的肺部炎症的严重程度有重要影响^[28]。

2.3.2 SIRT1(silent mating type information regulation homolog 1) SIRT1 是一种具有 NAD² 依赖的蛋白去乙酰化酶活性的多功能转录调节因子,广泛参与调控哺乳动物细胞寿命的不同信号通路及糖代谢、胰岛素分泌等多条代谢通路,还是一个内源性的凋亡抑制因子。SIRT1 一方面能够通过去乙酰化抑制 p53 的转录活性^[29],另一方面还可作用于与 Bax 结合的 DNA 修复因子 Ku70,使之不被乙酰化,阻止 Bax 转位到线粒体,从而抑制凋亡的发生^[30]。关振宏等的试验结果显示 SIRT1 的表达随流感病毒感染时间的延长而减少,同时线粒体内的 Bax 增多。提示流感病毒可能通过下调 SIRT1 的表达进而抑制其去乙酰化 Ku70,使 Bax 与 Ku70 分离从胞浆进入线粒体,引起线粒体损伤,导致细胞色素 C 等促凋亡因子从线粒体释放,从而激活下游的信号传导途径,引起细胞凋亡^[31]。

2.3.3 其它细胞因子 Brydon 在用甲型流感病毒感染细支气管上皮细胞时发现细胞中 IL-1 β 、IL-6 和 CXCL8 都开始表达,同时 CCL2 和 CCL5 表达也上升,但表达的这些细胞因子中只有 IL-6、CXCL8 和 CCL5 释放出细胞,而 IL-1 β 、CCL2 却不释放

出细支气管上皮细胞,这表明其细胞的凋亡能够抑制细支气管上皮细胞的炎症反应^[32]。在绒毛膜细胞和胎膜细胞的研究中,日本东京大学的 Uchide 等发现流感病毒在体外感染绒毛膜细胞和胎膜细胞后,能诱导这些细胞发生凋亡,并能通过诱导产生一系列的细胞因子,如 IL-1 β 、IL-6、IFN- α 、TNF、GM2 CSF 等。他们进一步研究还发现,流感病毒能诱导绒毛膜细胞和胎膜产生单核分化诱导因子(MD1 Factors),这种因子能促进单核细胞向巨噬细胞分化,并产生相关的超氧负离子,并进一步诱导细胞凋亡,而 IL-6 对单核分化因子的这个功能似乎有一定的促进作用^[33]。同时也有研究发现,型干扰素具有促进病毒感染细胞的凋亡作用^[34]。

2.4 病毒感染致病变的其它因素

2.4.1 单核巨噬细胞 研究发现,在淋巴细胞感染甲型流感病毒后,去除其中的单核巨噬细胞,能够减少淋巴细胞的凋亡,原因就在于单核巨噬细胞能通过调节细胞表面 Fas L 的表达和可溶性 Fas L 的释放来触发细胞凋亡,并且实验的结果也显示细胞凋亡的机制可能和单核巨噬细胞与 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 淋巴细胞间的相互作用有关。在甲型流感病毒感染淋巴细胞的过程中,加入抗 Fas L 的抗体或 Caspase-3 抑制剂也都能减少淋巴细胞的凋亡。研究还进一步表明,Fas/Fas L 信号在甲型流感病毒诱导淋巴细胞凋亡中起着主要的作用^[19]。

2.4.2 氧化应激 流感病毒侵袭造成机体过度氧化状态。研究发现,机体被感染会激活巨噬细胞和单核吞噬细胞系统,产生过量的 ROS(外源活性氧)和促 ROS 释放因子如 TNF、IL-1,同时体内抗氧化剂还原型谷胱甘肽(reduced glutathione hormone, GSH)和 VitE 的水平在流感病毒感染后数小时内也迅速下降。感染后的呼吸道表皮细胞内抗氧化剂 Mn-SOD 和 5-羟色胺等的出现,也提示宿主细胞内氧化与抗氧化水平的失衡,而抗氧化剂黑色素对流感病毒诱导的细胞凋亡的抑制进一步证明了氧化应激对流感病毒致宿主细胞凋亡中的意义^[20]。

3 结语

流感病毒感染机体后,可损害呼吸道上皮、肺上皮细胞,也可损伤肺外器官。不管在体内或体外流感病毒都可诱导宿主细胞凋亡,流感病毒诱导细胞凋亡可能是通过多条途径实现的,各条途径又互相联系,参与成分既有病毒的,也有细胞成分。整个过程由于多种细胞因子及病毒蛋白的参与而变得错综复杂。病毒感染引起宿主细胞凋亡损害宿主,但另一方面,宿主也通过这一方式限制病毒在机体内的增殖和扩散。病毒感染细胞后,若细胞迅速发生凋亡,则不利于病毒的繁殖。目前,流感病毒的致病机理还不是很清楚,需要进一步的研究和探索。

参考文献:

- [1] Basler CF, Aguilar PV. Progress in identifying virulence determinants of the 1918 H1N1 and the Southeast Asian H5N1 influenza A viruses[J]. Antiviral Research, 2008, 79(3): 166-178.
- [2] McHardy AC, Adams B. The role of genomics in tracking the evolution of influenza A virus[J]. PLoS Pathogen, 2009, 5(10): e1000566.
- [3] Brown IH. The epidemiology and evolution of influenza viruses in pigs[J]. Veterinary Microbiology, 2000, 74(1-2): 29-46.
- [4] Van Riel D, Munster VJ, de Wit E, et al. Human and avian influenza

- viruses target different cells in the lower respiratory tract of humans and other mammals[J]. *Am J Pathol* 2007, 171: 1215–1223.
- [5] Thijs Kuiken Jeffery Taubenberger. Pathology of human influenza revisited[J]. *Vaccine* 2008 September 12 26(Suppl 4): D59–D66.
- [6] Agarwal PP, Cinti S, Kazerooni EA. Chest radiographic and CT findings in novel swine origin influenza A(H1N1)virus(SOIV)infection[J]. *AJR* 2009, 193: 1488.
- [7] Ajlan AM, Quiney B, Nicolaou S, et al. Swine origin influenza A (H1N1)viral infection: radiographic and CT findings [J]. *AJR*, 2009, 193: 1494.
- [8] 李冠华, 张力, 李月川, 等. 重症甲型 H1N1 流感病毒肺炎临床和病理特征[J]. *天津医药* 2010, 38 (1): 32–35.
- [9] Menno D, de Jong, Bach VC, Phan TQ, et al. Fatal avian influenza A (H5N1) in a child presenting with diarrhea followed by coma [J]. *N Engl J Med* 2005, 352(7): 686–691.
- [10] 闵凡贵, 刘忠华, 张钰, 等. H5N1 流感病毒的肺外器官损伤[J]. *现代预防医学* 2007, 34(5): 850–851.
- [11] 李文德, 赵维波, 闵凡贵, 等. 感染 H5N1 病毒恒河猴大脑的病理学观察[J]. *解剖学研究* 2005, 27(4): 282–307.
- [12] Tanaka H, Park CH, Ninomiya A, et al. Neurotropism of the 1997 Hong Kong H5N1 influenza virus in mice [J]. *Vet Microbiol*, 2003, 95(1–2): 1–13.
- [13] Wurzer WJ, Planz O, Ehrhardt C, et al. Caspase-3 activation is essential for efficient influenza virus propagation [J]. *EMBO J* 2003, 22 (11): 2717–2728.
- [14] Faleir OL, Lazebnik Y. Caspases disrupt the nuclear–cytoplasmic barrier[J]. *Cell Biol* 2000, 151(5): 951–959.
- [15] 王欢, 吴中明, 马锐, 等. 甲型流感病毒 H3N2 诱导人子宫内膜腺癌细胞凋亡的实验研究[J]. *第三军医大学学报* 2007, 293: 219–221.
- [16] Turpin E, Luke K, Jones J, et al. Influenza Virus Infection Increases p53 Activity: Role of p53 in Cell Death and Viral Replication [J]. *Virology* 2005, 79 (14): 8802–8811.
- [17] Zhirmov OP, Konakova TE, Wolff T, et al. NS1 protein of influenza A virus down-regulates apoptosis[J]. *Virology* 2002, 76(4): 1617–1625.
- [18] Shin YK, Liu Q, Tikoo SK, et al. Effect of the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway on influenza A virus propagation [J]. *Gen Virol* 2007, 88 (Pt 3): 942–950.
- [19] Wurzer WJ, Ehrhardt C, Pleschka S, et al. NF- κ B-dependent induction of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) and Fas/Fas L is crucial for efficient influenza virus propagation[J]. *Biol Chem* 2004, 279(30): 30931–7.
- [20] Kumar P, Khanna M, Srivastava V, et al. Effect of quercetin supplementation on lung antioxidants after experimental influenza virus infection[J]. *Exp Lung Res* 2005, 31(5): 449–459.
- [21] Pleschka S. RNA viruses and the mitogenic Raf/MEK/ERK signal transduction cascade[J]. *Biol Chem* 2008, 389(10): 1273–1282.
- [22] 段炼, 李康生. 甲型流感病毒 NS1 蛋白功能研究进展[J]. *国外医学病毒学分册* 2004, 11(2): 46–49.
- [23] Ehrhardt C, Wolff T, Pleschka S, et al. Influenza A virus NS1 protein activates the PI3K/Akt pathway to mediate anti apoptotic signaling responses[J]. *Virology* 2007, 81(7): 3058–3067.
- [24] Lam WY, Tang JW. Avian influenza virus A/HK/483/97 H5N1 NS1 protein induces apoptosis in human airway epithelial cells [J]. *J Virol* 2008, 82 (6): 2741–2751.
- [25] Yamada H, Chouan R, Higashi Y, et al. Mitochondrial targeting sequence of the influenza A virus PB1–F2 protein and its function in mitochondria[J]. *FEBS Lett* 2004, 578: 331–336.
- [26] Zamarin D, Garcia Sastre A, Xiao X, et al. Influenza virus PB1–F2 protein induces cell death through mitochondrial ANT3 and VDAC1 [J]. *PLoS Pathog* 2005, 1(1): 4.
- [27] Chan MC, Cheung CY, et al. Pro inflammatory cytokine responses induced by influenza A (H5N1) viruses in primary human alveolar and bronchial epithelial cells [J]. *Respiratory Research* 2005, 6: 135.
- [28] 车海龙, 王冬, 金红. IP-10 对流感病毒致肺细胞病变作用的影响[J]. *微生物学杂志* 2009, 29(4): 32–35.
- [29] Luo J, Nikolaev AY, Imai S, et al. Negative control of p53 by Sir2 α promotes cell survival under stress [J]. *Cell* 2001, 107(2): 137–148.
- [30] Wood J G, Rogina B, Lavu S, et al. Sirtuin activators mimic caloric restriction and delay ageing in metazoans [J]. *Nature* 2004, 430 (7000): 686–689.
- [31] 关振宏, 张茂林, 段铭. 流感病毒在诱导 A549 细胞凋亡过程中对 SIRT1 和 P53 蛋白的影响[J]. *吉林农业大学学报* 2009, 31(6): 767–770.
- [32] Brydon EWA, Smith H, Sweet C. Influenza A virus induced apoptosis in bronchiolar epithelial (NCI2 H292) cells limits proinflammatory cytokine release[J]. *J Gen Virol* 2003, 84: 2389–2400.
- [33] Uchida N, Suzuki A, Ohyama K, et al. Secretion of bioactive interleukin 6 and tumor necrosis factor- α proteins from primary cultured human fetal membrane chori on cells infected with influenza virus[J]. *Placenta* 2006, 27: 678–690.
- [34] Tovey MG, Lallemand C, Thyphronitis G. Adjuvant activity of type I interferons[J]. *Biol Chem* 2008, 389(5): 541–545.

收稿日期 2011-06-24 编辑 符式刚

(上接第 1504 页)

参考文献:

- [1] 杨斌, 王帅, 符致效, 陈彩云. 海南省农村生活饮用水卫生现状调查[J]. *中国公共卫生* 2011, 27(2): 131–133.
- [2] 朱友亮, 陈建文. 2007–2009 年日照市农村饮用水卫生现状监测[J]. *预防医学论坛* 2010, 16(9): 830–830.

- [3] 孔林汛, 何祖安. 湖北省 2004 年农村生活饮用水卫生监测结果分析[J]. *公共卫生与预防医学* 2005, 16(5): 43–44.
- [4] 何加芬, 姚玉斌, 徐岷, 等. 2007 年江西省农村饮用水卫生状况分析[J]. *环境与健康杂志* 2008, 25(12): 1083–1085.
- [5] 戴向前, 刘昌明, 李丽娟. 我国农村饮水安全问题探讨与对策[J]. *地理学报* 2007, 62(9): 907–916.

收稿日期 2011-09-12 编辑 崔宜庆