

寨卡病毒感染的辅助性宿主因子研究进展

郭娇茜^{1,2}(综述) 徐建青^{1,2△}(审校)

(¹上海市(复旦大学附属)公共卫生临床中心 上海 201508; ²复旦大学生物医学研究院 上海 200032)

【摘要】 寨卡病毒(Zika virus, ZIKV)感染可造成宿主神经系统损伤,与胎儿头小畸形和格林-巴利综合征的发生相关。有许多针对包括ZIKV在内的黄病毒疫苗与抗病毒药物正处于研发阶段。本文总结了辅助ZIKV感染的宿主因子研究现状,有助于揭示ZIKV的感染机制。

【关键词】 寨卡病毒(ZIKV); 黄病毒; 生命周期; 病毒-宿主相互作用

【中图分类号】 R373.9 **【文献标志码】** B **doi:** 10.3969/j.issn.1672-8467.2022.01.021

Research progress on host factors facilitating Zika virus infection

GUO Jiao-han^{1,2}, XU Jian-qing^{1,2△}

(¹Shanghai Public Health Clinical Center, Fudan University, Shanghai 201508, China;

²Institute of Biomedical Science, Fudan University, Shanghai 200032, China)

【Abstract】 The infection of Zika virus (ZIKV) can be detrimental to host nervous system, leading to fetal microcephaly and Guillain-Barré syndrome. Researches are focusing on the development of vaccines and drugs targeting flaviviruses including ZIKV. This paper reviewed the present research status of the host factors which facilitates the infection of ZIKV so as to uncover the mechanism of ZIKV infection.

【Key words】 Zika virus (ZIKV); flavivirus; life cycle; virus-host interaction

* This work was supported by the Youth Program of National Natural Science Foundation of China (81901598).

寨卡病毒(Zika virus, ZIKV)于1947年首次从乌干达寨卡森林的恒河猴(Rhesus monkey)体内被分离出来,并于1952年首次发现于人体^[1]。2007年西太平洋密克罗尼亚群岛发生了第一次ZIKV流行,随后2013年波利尼西亚也暴发了疫情,并迅速蔓延至巴西^[2]。至2015年末,巴西的ZIKV感染人数达到约130万^[3]。ZIKV是一种蚊媒病毒,后发现其也可通过母婴^[4]、性行为^[5]和临床输血^[6]传播。ZIKV感染对人神经系统有明显损伤,与胎儿头小畸形^[4]和格林-巴利综合征(Guillain-Barré syndrome)^[7]的发生相关。

ZIKV的生命周期内存在大量病毒与宿主因子的相互作用。与现有大多数靶向病毒结构的抗病

毒药物相比,将辅助病毒感染的宿主因子作为抗病毒靶标,既拓宽了靶标可能性,也可避免出现耐药性。此外,鉴于不同病毒会利用共同的宿主因子,故宿主因子也是开发高效广谱抗病毒药物的潜在突破口。对ZIKV感染辅助性宿主因子的研究主要集中在进入宿主细胞、基因组复制和释放这3个过程,本文总结了辅助ZIKV进入、复制和释放的宿主因子,并对作用机制进行了简要阐述,旨在展现ZIKV与宿主相互作用的研究现状,并探讨宿主因子作为广谱抗ZIKV靶标的潜力。

ZIKV的组成及生命周期 ZIKV是有包膜的二十面体病毒,基因组为正向单链RNA,长约11 kb。ZIKV属于黄病毒属(*Flavivirus*),与同为黄

国家自然科学基金青年项目(81901598)

[△]Corresponding author E-mail: xujianqing@fudan.edu.cn

网络首发时间:2021-12-28 20:02:55 网络首发地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1885.R.20211227.1443.012.html>

病毒属的登革病毒(Dengue virus, DENV)、西尼罗病毒(West Nile virus, WNV)和流行性乙型脑炎病毒(Japanese encephalitis virus, JEV)等具有类似的生命周期^[8]。首先,病毒通过受体介导的内吞作用(receptor-mediated endocytosis)进入宿主细胞,具体表现为:病毒表面蛋白与宿主细胞膜上相应受体结合并形成内吞小泡,其酸性环境导致病毒蛋白构象改变,促使病毒包膜和宿主细胞膜发生融合,病毒RNA基因组随即进入宿主细胞。接着,病毒RNA在粗面内质网被翻译成一个多聚蛋白,经蛋白酶处理后形成10种病毒蛋白,包括3种结构蛋白——前体膜蛋白(pre-membrane protein, prM)、衣壳蛋白(capsid protein, C)和糖蛋白包膜蛋白(glycoprotein envelope protein, E),以及7种非结构蛋白——NS1、NS2A、NS2B、NS3、NS4A、NS4B和NS5。随后非结构蛋白进行加工并参与病毒基因组复制,在内质网组装成未成熟的毒粒。毒粒从内质网出发,经高尔基体到达宿主细胞表面,此间E蛋白构象发生改变、prM蛋白被宿主来源的弗林蛋白酶切割得到成熟M蛋白,使毒粒成熟并获得感染能力,最终出芽释放出宿主细胞,进行下一次感染^[8-10]。

宿主因子作为病毒受体或黏附因子辅助 ZIKV 进入宿主细胞 ZIKV进入宿主细胞的内吞过程依赖宿主细胞表面的受体和黏附因子,有助于招募病毒毒粒,提高病毒进入宿主细胞的效率。研究证明硫酸乙酰肝素等糖胺聚糖(Glycosaminoglycan)可作为ZIKV的黏附因子^[11]。此外,化学标记ZIKV表面E蛋白,并对其进入宿主细胞的过程进行追踪,发现神经细胞黏附分子(neural cell adhesion molecular, NCAM1)是潜在的ZIKV受体^[12]。多个研究报道,热休克蛋白Hsp70可辅助ZIKV进入细胞^[13]。此外,胆固醇也参与辅助ZIKV进入的过程,且ZIKV进入细胞后也会反过来诱导胆固醇表达上升^[14],故降低胆固醇水平可能有助于抵御ZIKV感染。

T 细胞免疫球蛋白和黏蛋白(T-cell immunoglobulin and mucin, TIM)家族及 TYRO3/AXL/MER 受体(TAM)酪氨酸激酶家族是两类研究较深入的ZIKV受体或黏附因子。人类TIM家族蛋白包括TIM-1、3和4,可直接识别黄病毒表面的磷脂酰丝氨酸(phosphatidylserine, PS)并与之结合,介导内吞作用。PS是一般表达于凋亡细胞表面的“eat me”信号,可触发免疫细胞吞噬效应^[15]。

TAM家族蛋白中的TYRO3集中表达于中枢神经系统,AXL和MER则表达于各类抗原递呈细胞(antigen-presenting cells, APCs)^[16]。相较于TIM的直接识别,TAM则需要通过Gas6(growth-arrest-specific protein 6)或ProS(Protein S)作为“桥梁”与病毒表面PS连接,从而实现间接识别^[17]。除了介导黄病毒进入宿主细胞以外,TAM可招募I型干扰素受体,诱导细胞因子信号传导抑制分子SOCS1/3的表达,导致细胞因子炎症和Toll样受体信号传递受阻,从而抑制宿主抗病毒免疫应答^[18]。但TIM和TAM的功能具有多重性,如TAM的胞内信号转导功能对于维护血脑屏障完整性有重要作用,扰乱其功能可能反而加重黄病毒对宿主神经系统的侵袭,这一点在WNV感染小鼠模型中已有一定展现^[19]。

甘露糖受体(mannose receptors, MRs)属于可溶性C型凝集素(C-type lectins),可识别多种糖类,主要表达于巨噬细胞。MR可作为黏附分子,与DENV表面E蛋白结合,介导DENV感染^[20]。DC-SIGN即CD209,属于膜表面C型凝集素,在巨噬细胞和未成熟树突状细胞表面高表达。DC-SIGN及其同源物L-SIGN均可作为黏附分子,与ZIKV表面E蛋白结合,辅助ZIKV进入宿主细胞^[21]。由于不同黄病毒表面蛋白的糖基化水平和位点不同,不同黄病毒利用的受体或黏附分子的类别和程度均不同。

对于许多ZIKV进入宿主阶段的相关宿主蛋白,仍不能确定其究竟是ZIKV真正的受体还是黏附因子。属于TAM家族的AXL蛋白可以辅助ZIKV进入宿主细胞,但在星形胶质细胞中敲除AXL编码基因,并不能阻止ZIKV进入宿主细胞这一环节^[22]——这可能说明,AXL不是以上实验细胞真正的ZIKV进入受体,或者ZIKV的受体可能具有功能冗余性,这对于鉴别包括ZIKV在内的黄病毒的真实受体造成了阻碍,故确定宿主蛋白与病毒蛋白之间相互作用的具体机制十分重要。

宿主因子辅助 ZIKV 的 RNA 复制 有多种宿主蛋白被证明参与了ZIKV基因组的复制过程。内质网作为最大的胞内细胞器,是黄病毒RNA复制、蛋白翻译和毒粒包装的场所^[23],故许多内质网相关的宿主蛋白参与ZIKV的RNA复制过程。首先,内质网膜蛋白复合物(endoplasmic reticulum

membrane protein complex, EMC)与 ZIKV 的 RNA 复制过程有关。哺乳动物共有 10 种 EMC(EMC1~10),主要位于内质网^[24],参与跨膜蛋白的合成和折叠^[25],在酵母中也辅助脂质从内质网到线粒体的转运过程^[26]。研究表明,EMC1~5 在 ZIKV 和 DENV 的 RNA 复制早期具有重要作用,缺失 EMC 后被感染 HeLa 细胞内的病毒 RNA 和 E 蛋白均减少^[27]。此外,EMC 可以促进 ZIKV 和 DENV 非结构蛋白 NS4A 和 NS4B 合成,同时作为分子伴侣修正蛋白错误折叠^[28]。与 ZIKV 和 DENV 相对的,EMC 虽然与 WNV 感染导致的宿主细胞死亡有关,但不参与 RNA 的胞内复制过程^[29],说明 EMC 在黄病毒不同生命周期中的作用有差异。

Dynamin 超家族成员 Atlastin(包括 ATL-1、2 和 3)也与 ZIKV 的 RNA 复制相关。ATL 参与宿主细胞的内质网结构形成;ZIKV 感染招募 ATL,ATL-3 通过与 ZIKV 非结构蛋白 NS2A 和 NS2B 相互作用,辅助 RNA 复制^[30]。

在内质网合成的病毒蛋白须通过内质网质量控制(ER quality control, ERQC)系统的“筛查”,错误折叠蛋白则由此通过内质网相关降解(ER-associated degradation, ERAD)通路,泛素化标记后被蛋白酶体降解^[31]。Hrd1 复合体是一种泛素连接酶(ubiquitin ligase),参与 ERAD 通路。研究证明,抑制 Hrd1 复合体的重要组分 grp94 可有效阻断 ZIKV 和 DENV 的 RNA 复制^[32]。

除了内质网相关蛋白外,还存在多种宿主因子参与 ZIKV 的 RNA 复制。胎盘碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALPP)通过和 Hsp70 蛋白 BIP 协同作用,保护参与病毒 RNA 复制的非结构蛋白免受宿主细胞内的蛋白酶体降解,从而辅助 ZIKV 的 RNA 复制过程,最终促进 ZIKV 感染人类胎盘滋养层细胞和星形胶质细胞,造成胎儿神经系统受损和头小畸形,故抑制 ALPP 有阻碍 ZIKV 感染胎盘的潜力^[33]。

芳香烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AHR)也可作为宿主因子辅助 ZIKV 的 RNA 复制。ZIKV 感染人类肝来源细胞 HepG2 后,可诱导犬尿氨酸(kynurenine, Kyn)的产生,继而活化 AHR。AHR 可通过抑制 I 型干扰素,并限制早幼粒细胞白血病蛋白(promyelocytic leukemia protein, PML)所驱动的内源性免疫,辅助病毒 RNA 复制。AHR 拮抗剂可

有效限制病毒在体外培养细胞内的 RNA 复制,说明 AHR 具有作为抗 ZIKV 感染靶标的研究前景^[34]。

此外,ATP 依赖性分子伴侣复合物 TRiC/CCT 中的 CCT2 亚基,可与 ZIKV 非结构蛋白 NS1 相互作用,辅助病毒 RNA 复制^[35]。总之,宿主因子促进 ZIKV 的 RNA 复制过程,可通过与多种 ZIKV 非结构蛋白相互作用来实现。

宿主因子辅助 ZIKV 毒粒释放 与进入宿主细胞和 RNA 复制的过程相比,针对 ZIKV 释放离开宿主细胞的研究相对较少。ZIKV 毒粒完成包装后,经出芽、转运和成熟,最终离开宿主细胞。ZIKV 感染会激活宿主细胞内的 Src 家族激酶(Src-family kinase, SFK),其中 Lyn 激酶辅助成熟 ZIKV 毒粒包装进自噬体来源的囊泡(autophagosome-derived vesicles),从而逃避细胞内抗体的“侦察”^[36]。ZIKV 感染星形胶质细胞,导致细胞内的胞外囊泡(Extracellular vesicle, EV)增多,有助于 ZIKV 释放;神经鞘磷脂酶抑制剂 GW4869 可有效减少胞外囊泡和 ZIKV 毒粒的数量^[37]。此外,与 ZIKV 进入宿主细胞和 RNA 复制均相关的 Hsp70,也可以辅助 ZIKV 从宿主细胞中释放^[38]。

对同属黄病毒的 DENV 的释放过程有更多研究。胞泌复合体(the exocyst complex)成员 EXO70 不影响 DENV 的 RNA 复制和翻译过程,但辅助其新生毒粒的释放过程^[39]。此外,泛素化蛋白酶体通路(ubiquitin proteasome pathway, UPP)也参与 DENV 出芽释放过程,且已经上市的蛋白酶体抑制剂硼替佐米(Bortezomib)可显著减轻 DENV 感染小鼠的症状^[40]。鉴于 DENV 和 ZIKV 在结构和功能上的相似性,故以上 DENV 宿主因子是否可辅助 ZIKV 释放,具有一定探讨价值。

结语 ZIKV 已经导致了全球各地疫情频发,症状可由轻微的发热、肌痛到神经系统异常和自身免疫病。但迄今为止,还没有已经上市的、针对 ZIKV 的疫苗或抗病毒药物。本文对辅助 ZIKV 生命周期中 3 个部分(内吞进入、基因组复制和毒粒出芽释放)的宿主因子进行汇总(表 1),并阐述其作用机制(图 1)。

相对于毒粒出芽释放,现在对 ZIKV 宿主因子的研究主要集中于病毒内吞进入细胞和基因组复制。靶向这两步骤的宿主因子可避免新毒粒的产生,保障抗病毒的有效性。Hsp70 等宿主因子参与

表 1 辅助寨卡病毒进入、基因组复制和毒粒释放的宿主因子

Tab 1 Host factors facilitating the entry, genome replication and virion egress of Zika virus

Stage of ZIKV life cycle	Host factors
Entry	Glycosaminoglycan, NCAM1, Hsp70, cholesterol, TIM, TAM, DC-SIGN
Replication	EMC, ATL, Hrd1, ALPP, AHR, CCT2, Hsp70
Egress	SFK/Lyn, EV, Hsp70

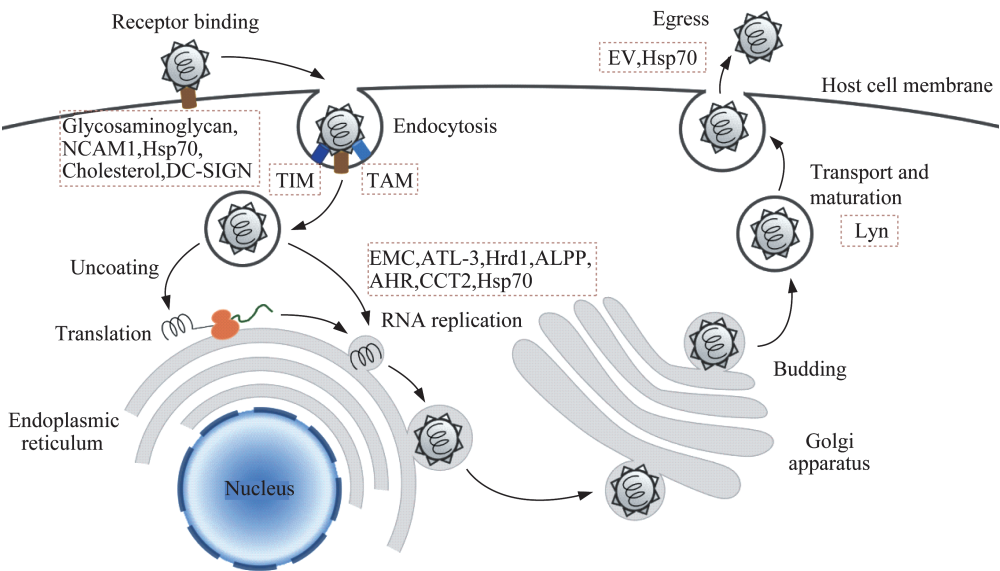


图 1 寨卡病毒生命周期及其辅助性宿主因子

Fig 1 The life cycle of Zika virus and its facilitating host factors

促进多种黄病毒生命周期中的多个阶段,值得深入探讨;有研究证明细胞骨架^[41]等重要细胞组分辅助 ZIKV 感染,但对其干扰所造成的副作用却不可承受。最后,阻遏宿主因子在体内的表达是否也会展现出和体外实验相同的 ZIKV 抑制效果,以及是否会涉及其他通路而导致严重的不良反应,也是其能否作为抗病毒药物靶标的基础,还有待研究验证。

作者贡献声明 郭娇菡 综述构思、撰写和修改,图表绘制。徐建青 综述构思与修改。

利益冲突声明 所有作者均声明不存在利益冲突。

参 考 文 献

[1] DICK GW, KITCHEN SF, HADDOW AJ. Zika virus. I. Isolations and serological specificity[J]. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1952, 46(5): 509-520.
[2] LAZEAR HM, DIAMOND MS. Zika virus: new clinical

syndromes and its emergence in the western hemisphere [J]. *J Virol*, 2016, 90(10): 4864-4875.
[3] BOGOCH II, BRADY OJ, KRAEMER MU, *et al.* Anticipating the international spread of Zika virus from Brazil[J]. *Lancet*, 2016, 387(10016): 335-336.
[4] COYNE CB, LAZEAR HM. Zika virus-reigniting the TORCH[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2016, 14(11): 707-715.
[5] MUSSO D, ROCHE C, ROBIN E, *et al.* Potential sexual transmission of Zika virus [J]. *Emerg Infect Dis*, 2015, 21(2): 359-361.
[6] MOTTA IJ, SPENCER BR, CORDEIRO DA SILVA SG, *et al.* Evidence for transmission of Zika virus by platelet transfusion [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(11): 1101-1103.
[7] CAO-LORMEAU VM, BLAKE A, MONS S, *et al.* Guillain-Barré Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia; a case-control study[J]. *Lancet*, 2016, 387(10027): 1531-1539.
[8] HASAN SS, SEVVANA M, KUHN RJ, *et al.* Structural biology of Zika virus and other flaviviruses [J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2018, 25(1): 13-20.

- [9] LI L, LOK SM, YU IM, *et al.* The flavivirus precursor membrane-envelope protein complex: structure and maturation[J]. *Science*, 2008, 319(5871): 1830-1834.
- [10] 任琴, 杜寿文, 吕孔鹏, 等. 寨卡病毒及其与宿主蛋白相互作用研究进展[J]. *病毒学报*, 2020, 36(6): 1201-1207.
- [11] KIM SY, ZHAO J, LIU X, *et al.* Interaction of Zika virus envelope protein with glycosaminoglycans [J]. *Biochemistry*, 2017, 56(8): 1151-1162.
- [12] SRIVASTAVA M, ZHANG Y, CHEN J, *et al.* Chemical proteomics tracks virus entry and uncovers NCAM1 as Zika virus receptor[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 3896.
- [13] TAGUWA S, YEH MT, RAINBOLT TK, *et al.* Zika virus dependence on host Hsp70 provides a protective strategy against infection and disease[J]. *Cell Rep*, 2019, 26(4): 906-920, e3.
- [14] OSUNA-RAMOS JF, REYES-RUIZ JM, DEL ANGEL RM. The Role of host cholesterol during flavivirus infection [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2018, 8: 388.
- [15] KUADKITKAN A, WIKAN N, FONGSARAN C, *et al.* Identification and characterization of prohibitin as a receptor protein mediating DENV-2 entry into insect cells [J]. *Virology*, 2010, 406(1): 149-161.
- [16] ROTHLIN CV, LEMKE G. TAM receptor signaling and autoimmune disease[J]. *Curr Opin Immunol*, 2010, 22(6): 740-746.
- [17] PERERA-LECOIN M, MEERTENS L, CARNEC X, *et al.* Flavivirus entry receptors: an update [J]. *Viruses*, 2013, 6(1): 69-88.
- [18] ROTHLIN CV, GHOSH S, ZUNIGA EI, *et al.* TAM receptors are pleiotropic inhibitors of the innate immune response[J]. *Cell*, 2007, 131(6): 1124-1136.
- [19] MINER JJ, DANIELS BP, SHRESTHA B, *et al.* The TAM receptor MERTK protects against neuroinvasive viral infection by maintaining blood-brain barrier integrity [J]. *Nat Med*, 2015, 21(12): 1464-1472.
- [20] TAYLOR PR, GORDON S, MARTINEZ-POMARES L. The mannose receptor: linking homeostasis and immunity through sugar recognition [J]. *Trends Immunol*, 2005, 26(2): 104-110.
- [21] HAMEL R, DEJARNAC O, WICHIT S, *et al.* Biology of Zika virus infection in human skin cells [J]. *J Virol*, 2015, 89(17): 8880-8896.
- [22] CHEN J, YANG YF, YANG Y, *et al.* AXL promotes Zika virus infection in astrocytes by antagonizing type I interferon signalling[J]. *Nat Microbiol*, 2018, 3(3): 302-309.
- [23] ROMERO-BREY I, BARTENSCHLAGER R. Endoplasmic reticulum: the favorite intracellular niche for viral replication and assembly[J]. *Viruses*, 2016, 8(6): 160.
- [24] TIAN S, WU Q, ZHOU B, *et al.* Proteomic analysis identifies membrane proteins dependent on the ER membrane protein complex [J]. *Cell Rep*, 2019, 28(10): 2517-2526, e5.
- [25] JONIKAS MC, COLLINS SR, DENIC V, *et al.* Comprehensive characterization of genes required for protein folding in the endoplasmic reticulum [J]. *Science*, 2009, 323(5922): 1693-1697.
- [26] LAHIRI S, CHAO JT, TAVASSOLI S, *et al.* A conserved endoplasmic reticulum membrane protein complex (EMC) facilitates phospholipid transfer from the ER to mitochondria [J]. *PLoS Biol*, 2014, 12(10): e1001969.
- [27] SAVIDIS G, MCDUGALL WM, MERANER P, *et al.* Identification of Zika virus and dengue virus dependency factors using functional genomics [J]. *Cell Rep*, 2016, 16(1): 232-246.
- [28] LIN DL, INOUE T, CHEN YJ, *et al.* The ER membrane protein complex promotes biogenesis of dengue and Zika virus non-structural multi-pass transmembrane proteins to support infection[J]. *Cell Rep*, 2019, 27(6): 1666-1674, e4.
- [29] MA H, DANG Y, WU Y, *et al.* A CRISPR-based screen identifies genes essential for west-nile-virus-induced cell death[J]. *Cell Rep*, 2015, 12(4): 673-683.
- [30] MONEL B, RAJAH MM, HAFIRASSOU ML, *et al.* Atlantin endoplasmic reticulum-shaping proteins facilitate Zika virus replication[J]. *J Virol*, 2019, 93(23): e01047-19.
- [31] VEMBAR SS, BRODSKY JL. One step at a time: endoplasmic reticulum-associated degradation [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2008, 9(12): 944-957.
- [32] ROTHAN HA, ZHONG Y, SANBORN MA, *et al.* Small molecule grp94 inhibitors block dengue and Zika virus replication[J]. *Antiviral Res*, 2019, 171: 104590.
- [33] CHEN J, CHEN Z, LIU M, *et al.* Placental alkaline phosphatase promotes Zika virus replication by stabilizing viral proteins through BIP [J]. *mBio*, 2020, 11(5): e01716-20.
- [34] GIOVANNONI F, BOSCH I, POLONIO CM, *et al.* AHR is a Zika virus host factor and a candidate target for antiviral therapy[J]. *Nat Neurosci*, 2020, 23(8): 939-951.
- [35] WANG Y, URAKI R, HWANG J, *et al.* TRiC/CCT complex, a binding partner of NS1 protein, supports the replication of Zika virus in both mammals and mosquitoes[J]. *Viruses*, 2020, 12(5): 519.
- [36] LI MY, NAIK TS, SIU LYL, *et al.* Lyn kinase regulates egress of flaviviruses in autophagosome-derived organelles [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 5189.

rhEPO 治疗效果差,需要不定期输血纠正贫血。在口服 HIF-PHI 后,血红蛋白由 82 g/L 缓慢上升至 106 g/L,同时伴有铁蛋白下降,铁利用改善,未再输血治疗。这提示 HIF-PHI 对合并有地中海贫血的肾性贫血患者仍然有效。对于该患者,HIF-PHI 较 rhEPO 纠正贫血的效果更佳,原因可能是 HIF-PHI 改善了铁的利用,而且生理性 EPO 较外源性 rhEPO 效果更佳。不同于以往肾性贫血的治疗药物,HIF-PHI 有其独特之处,值得我们在临床工作中进一步学习和探索。

作者贡献声明 刘源 文献调研,数据收集、整理和保存,论文构思、撰写和修订。李念夷 数据收集、整理和保存。陈靖,张倩 论文修订和审核。

利益冲突声明 所有作者均声明不存在利益冲突。

参 考 文 献

- [1] SUGAHARA M, TANAKA T, NANGAKU M. Prolyl hydroxylase domain inhibitors as a novel therapeutic approach against anemia in chronic kidney disease [J]. *Kidney Int*, 2017, 92(2): 306-312.
 - [2] CHEN N, HAO C, LIU BC, *et al.* Roxadustat treatment for anemia in patients undergoing long-term dialysis [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(11): 1011-1022.
 - [3] CHEN N, HAO C, PENG X, *et al.* Roxadustat for anemia in patients with kidney disease not receiving dialysis [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(11): 1001-1010.
 - [4] SCHODEL J, RATCLIFFE PJ. Mechanisms of hypoxia signalling: new implications for nephrology [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2019, 15(10): 641-659.
 - [5] TAHER AT, WEATHERALL DJ, CAPPELLINI MD. Thalassemia [J]. *Lancet*, 2018, 391(10116): 155-167.
(收稿日期:2020-09-24; 编辑:王蔚)
-
- (上接第 148 页)
- [37] HUANG Y, LI Y, ZHANG H, *et al.* Zika virus propagation and release in human fetal astrocytes can be suppressed by neutral sphingomyelinase-2 inhibitor GW4869 [J]. *Cell Discov*, 2018, 4: 19.
 - [38] PUJHARI S, BRUSTOLIN M, MACIAS VM, *et al.* Heat shock protein 70 (Hsp70) mediates Zika virus entry, replication, and egress from host cells [J]. *Emerg Microbes Infect*, 2019, 8(1): 8-16.
 - [39] CHEN Z, LIN X, ZHANG Z, *et al.* EXO70 protein influences dengue virus secretion [J]. *Microbes Infect*, 2011, 13(2): 143-150.
 - [40] CHOY MM, ZHANG SL, COSTA VV, *et al.* Proteasome inhibition suppresses dengue virus egress in antibody dependent infection [J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2015, 9(11): e0004058.
 - [41] ZHANG Y, GAO W, LI J, *et al.* The role of host cytoskeleton in flavivirus infection [J]. *Virol Sin*, 2019, 34(1): 30-41.
(收稿日期:2021-02-22; 编辑:王蔚)