

doi:10.3969/j.issn.1673-6184.2019.01.007

· 综述 ·

SOCS3 参与丙型肝炎病毒感染和治疗的研究进展

高荣, 王嘉琪, 任浩

海军军医大学微生物学教研室, 上海市医学生物防护重点实验室, 上海 200433

摘要: 丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染是危害全球健康的严重问题。干扰素(interferon, IFN)治疗是 HCV 感染的传统疗法, 主要通过 Janus 激酶/信号转导和转录激活因子(Janus kinase/signal transducer and activator of transcription, JAK/STAT)信号通路发挥抗病毒作用, 而细胞因子信号转导抑制蛋白 3(suppressor of cytokine signaling 3, SOCS3)是这一通路的重要负性调节因子之一。SOCS3 的表达水平与宿主 IFN 抵抗密切相关, HCV 感染及 IFN 治疗可改变宿主微小 RNA(microRNA, miRNA)表达水平, 靶向 SOCS3 的 miRNA 可通过调节 SOCS3 表达参与宿主抗 HCV 复制。

关键词: 细胞因子信号转导抑制蛋白 3; 丙型肝炎病毒; 干扰素; 微小 RNA

Research advances in SOCS3 in hepatitis C virus infection and therapy

GAO Rong, WANG Jiaqi, REN Hao

Department of Microbiology, Shanghai Key Laboratory of Medical Biodefense, Naval Military Medical University, Shanghai 200433, China

Abstract: Hepatitis C virus (HCV) infection has become a serious global public health problem. Interferon (IFN) therapy is the traditional anti-HCV method, playing antiviral role through Janus kinase/signal transduction and activator of transcription (JAK/STAT) signaling pathway. Suppressor of cytokine signaling 3 (SOCS3) is one of the important negative regulatory factors in this pathway. The expression level of SOCS3 is closely related with host IFN resistance. HCV infection and IFN therapy can change the expression level of host microRNA, and microRNA targeting SOCS3 can participate in host anti-HCV replication by regulating SOCS3 expression level.

Keywords: Suppressor of cytokine signaling 3; Hepatitis C virus; Interferon; microRNA

丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)是引起慢性肝炎、肝硬化及肝细胞癌的重要病毒之一。目前,全球有 1.7 亿~2 亿人感染 HCV,我国健康人群中 HCV 抗体阳性率为 0.7%~3.1%^[1]。聚乙二醇 α 干扰素(pegylated interferon α , PEG-IFN- α)联合利巴韦林(ribavirin, RBV)疗法是目前抗 HCV 感染的经典治疗方案,但 IFN 的严重毒副作用、不

同 HCV 基因型的敏感性不同及 IFN 抵抗等因素限制了其疗效及使用范围。细胞因子信号转导抑制蛋白 3(suppressor of cytokine signaling 3, SOCS3)是 SOCS 家族的重要分子之一,在多种疾病的发生发展中具有重要作用。SOCS3 可负性调节 Janus 激酶/信号转导和转录激活因子(Janus kinase/signal transducer and activator of transcription, JAK/

基金项目:国家自然科学基金(31370196)

通信作者:任浩

Correspondence to: REN Hao E-mail: hren2013@139.com

STAT)通路,后者是 I 型和 II 型 IFN 发挥抗病毒作用的信号通路。研究表明,SOCS3 的表达与 HCV 在细胞内的复制程度密切相关,丙型肝炎患者肝样本中 SOCS3 蛋白表达增加,而高水平 SOCS3 表达与 IFN 治疗抵抗相关^[2]。同时,肝细胞 SOCS3 水平可反映 IFN 治疗 HCV 感染的效果,其基因多态性与宿主对抗病毒治疗的反应相关。本文就 SOCS3 与 HCV 感染和治疗的关系进行综述。

1 SOCS 蛋白

1.1 SOCS

SOCS 家族包含 SOCS1~SOCS7 和 CIS 共 8 个成员,可被多种细胞因子、生长因子和激素诱导。SOCS 家族蛋白由 3 部分组成。① SH2 结构域:其为 SOCS 家族的核心结构,具有泛素连接酶样功能,任何具有酪氨酸磷酸化功能的信号中间体(如磷酸化的 JAK、磷酸化的 STAT、磷酸化受体)均为其可能的作用底物。例如,SH2 结构域可抑制细胞信号转导级联反应,这一作用是通过其与 JAK 或细胞因子受体磷酸化的酪氨酸结合而实现的^[3]。② N 端激酶抑制区(kinase inhibitory region, KIR):KIR 与 JAK 底物类似,可作为假底物,通过竞争性抑制 JAK 的催化活性而发挥抑制信号转导的作用。③ C 端保守序列 SOCS 盒:SOCS 盒与 elongins B/C 组成复合体,结合目标底物后促进其降解^[3]。磷酸化的 STAT 可刺激 SOCS 基因的转录,促进 SOCS 蛋白表达。此外,SOCS 亦可直接结合磷酸化的 JAK,进一步调节 STAT 的产生,从而形成经典的负反馈调节回路。

1.2 SOCS3 负反馈调节 JAK/STAT 信号通路

JAK 是一类非受体型酪氨酸激酶,包括 JAK1、JAK2、JAK3、TYK2 共 4 个成员。每个 JAK 家族成员具有 7 个保守结构域,无跨膜结构域,C 端均有一个保守的酪氨酸激酶区域^[4]。在 IFN 作用机制研究过程中起初发现了 STAT 蛋白。目前,在哺乳动物中共发现 7 个 STAT 家族成员,包括 STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5a、STAT5b、STAT6。JAK/STAT 通路由 3 部分组成:细胞膜受体、JAK 蛋白和 STAT 蛋白。目前为止,已发现 40 余种细胞因子 [IFN- α/β 、IFN- γ 、白细胞介素 6 (interleukin 6, IL-6)、IL-10、集落刺激因子、红细胞生成素、生长激素、血管紧张素等]通过该通路发挥作用。JAK/STAT 通路的基本传递过程如下:细胞因子与其相应受体结合,进一步诱导受体分子二聚

体化,然后通过酪氨酸磷酸化作用激活与受体偶联的 JAK 蛋白;活化的 JAK 蛋白可进一步磷酸化受体自身的酪氨酸磷酸化结合位点;细胞受到上述信号刺激后,STAT 的 SH2 结构域与受体结合,磷酸化的 STAT 从受体解离后形成同/异二聚体并入核;入核的二聚体与相关的靶基因启动子特异性结合,激活相应效应基因的转录和翻译,最终完成细胞因子介导的信号转导全过程。

目前研究认为,可对 JAK/STAT 通路进行负反馈调节的因子主要有 3 个,分别是 SOCS、活化 STAT 的蛋白抑制因子 (protein inhibitor of activated STAT, PIAS) 及蛋白酪氨酸磷酸酶 (protein tyrosine phosphatase, PTP)。此外,其他负性调节因子也可调节 JAK/STAT 通路,如酪氨酸磷酸化抑制剂 AG-490、环磷腺苷 (cyclic AMP, cAMP) 等^[5]。生理情况下,大多数细胞中 SOCS 基因的表达水平极低或很微弱。在不同的组织及细胞中,许多细胞因子通过 JAK/STAT 通路或受体蛋白酪氨酸激酶 (receptor protein tyrosine kinase, RPTK) 诱导 SOCS 基因表达^[6]。目前认为,SOCS 可调节 30 余种细胞因子,如白血病抑制因子、粒细胞集落刺激因子、IFN- γ 、IL-6 等。SOCS3 是 SOCS 家族的重要分子之一,也是目前被研究最多的家族分子之一。大量研究表明,SOCS3 可被多种炎症因子和抗炎因子诱导表达,在感染性疾病、炎症性疾病、代谢性疾病及肿瘤等的发生发展中发挥着重要作用^[7]。鉴于 SOCS3 在一些疾病过程中的异常表达,可能将其作为某些疾病诊断及预测预后的生物分子指标,也可作为某些特定疾病治疗的靶标。

SOCS3 可通过以下机制进行负反馈调节:①直接结合磷酸化的 JAK,抑制其被激活;②结合受体上的磷酸化酪氨酸残基,使 STAT 与受体结合被竞争性阻断;③通过其 C 端 SOCS 盒与 elongins B/C 形成的复合体,泛素化降解 JAK 或 STAT 而阻断细胞因子信号转导。研究表明,SOCS3 可抑制 JAK1、JAK2、TYK2,这一作用是通过其 SH2 结构域特异性结合 gp130 细胞因子受体而实现的^[8-9]。

1.3 SOCS3 与微小 RNA (microRNA, miRNA)

miRNA 是一类长 18~22 个核苷酸的内源性单链非编码小 RNA。自最初的 miRNA (lin-4 和 let-7) 发现以来,miRNA 逐渐被认为是真核细胞基因表达的重要调控因子^[10]。多数 miRNA 通过与靶基因 mRNA 的 3'-非翻译区 (3'-untranslated region, 3'-UTR) 不完全结合而发挥抑制靶基因转

录的作用。由于 miRNA 与靶基因序列互补的不完全性,任一 miRNA 均有调控多种基因的潜能;同时,多个 miRNA 的组合也可精细调节同一靶基因的转录^[11]。研究表明,沉默 miR-122 可通过下调 SOCS3 表达而增强 IFN 刺激反应元件(interferon-stimulated response element, ISRE)激活。有趣的是,SOCS3 表达水平的降低并非通过 miR-122 抑制靶基因表达,而是通过增强 SOCS3 基因启动子甲基化^[12]。miR-221 可通过下调 SOCS1 和 SOCS3 增强 IFN 抗 HCV 感染的作用^[13]。miR-185 可通过结合 SOCS3 3'-UTR 抑制 SOCS3 表达并调节 STAT3 通路,从而显著诱导胰岛素分泌和刺激胰腺细胞生长^[14]。近期一项研究报告,miR-19a 在 HCV 感染的肝细胞与肝星状细胞纤维化之间通过外泌体的形式发挥重要的关联作用,而 SOCS3 在这一过程中扮演重要角色^[15]。另一项对 HCV 感染的肝癌细胞中 miRNA 表达进行分析的研究发现,miR-30c 在 HCV 感染的 Huh7.5 细胞中表达下调并在 IFN- α 处理后表达上调,推测 miR-30c 可能通过靶向 SOCS1 和 SOCS3 而调节两者的表达,而 SOCS1 和 SOCS3 是 JAK/STAT 信号通路的负性调节因子^[16]。

1.4 SOCS3、miRNA 与 HCV 感染

体外实验表明,Huh7.5.1 细胞感染 HCV 可上调 SOCS3 表达水平,丙型肝炎患者肝细胞中 SOCS3 表达水平与患者对 IFN 治疗不应答有关^[2]。一项对 IFN 治疗后肝组织中 SOCS3 表达的研究发现,与正常肝组织样品相比,SOCS3 的表达在持续病毒学应答(sustained virologic response, SVR)组和无应答组明显升高^[17]。另外,多项关于 SOCS3 基因多态性与丙型肝炎患者对 IFN 治疗反应性的研究发现,不同 SOCS3 基因型患者对抗病毒治疗的反应有明显差异,而 SOCS3 rs4969170 基因型(-4874 AA)的 HCV1 型患者对 IFN- α 治疗反应更差^[2]。另一项研究发现,SOCS3 rs4969170 GG 基因型频率在 SVR 患者中明显高于无应答和复发患者^[18]。近期一项研究发现,Toll 样受体 7(Toll-like receptor 7, TLR7)在树突细胞中激活可诱导 SOCS3 表达,而 SOCS3 可强烈抑制 TLR7 介导的 I 型 IFN 产生,这一作用是通过 SOCS3 介导的 IFN 调节因子 7(interferon regulatory factor 7, IRF7)降解而直接调节树突细胞中 TLR7 信号转导和 I 型 IFN 产生发挥的^[19]。

研究表明,IFN- α 处理的未感染 HCV 的 Huh7 细胞中 SOCS3 及 STAT3 表达均上调^[20]。另一项研究发现,HEK 293T 细胞中 IFN- α 可在未激活 SOCS3 转录的情况下强烈诱导 STAT3 的磷酸化,而 IFN- α 处理的 HCV 感染细胞中 IFN- α 诱导的 STAT3 表达上调伴随着 SOCS3 下调。这一研究提示,IFN- α 抗 HCV 作用是通过上调 STAT3 信号和弱化 SOCS3 信号来实现的^[8]。早期的一项体外研究发现,长期 IFN 刺激可筛选出 JAK/STAT 通路效应缺陷细胞,IFN 治疗抵抗与 STAT3 激活缺陷和 SOCS3 反应增强有关^[21]。此外,在 HCV 感染的黑猩猩中,SOCS3 表达在 I 型、II 型 IFN 治疗后明显上调,从而导致对 IFN 治疗的反应性降低^[22]。一项采用 anti-miRs(可抑制 miR-196、miR-296、miR-351、miR-431 和 miR-448 表达)技术的研究发现,在 anti-miRs 与 miR-122 模拟物共转染的情况下,IFN- β 抗 HCV 复制的效果约降低 75%^[21]。另有研究报告,HCV 感染可上调 miR-373 表达,而 miR-373 可通过抑制 JAK1 和 IRF9 的表达而负性调节 I 型 IFN 信号通路。上述研究提示,I 型 IFN 诱导的宿主 miRNA 直接参与 HCV 复制及感染性的调节,并靶向宿主因子,产生了限制病毒感染及复制的其他途径。近期一项研究表明,直接抗病毒药物(direct-acting antiviral agent, DAA)治疗组、IFN/RBV 治疗组丙型肝炎患者中 SOCS3 表达水平较未接受治疗患者明显升高(DAA 组为 2 倍,IFN/RBV 组为 3.7 倍),而 DAA 治疗组比 IFN/RBV 治疗组更趋向于正常水平^[23]。

综上所述,SOCS3、miRNA、IFN 在 HCV 感染中相互调节,相互影响(图 1)。

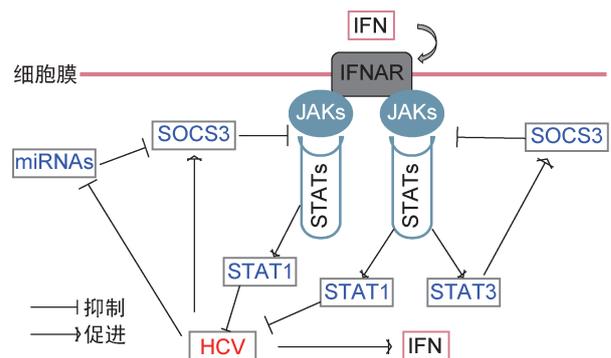


图 1 SOCS3、miRNA、IFN 在 HCV 感染中的相互作用示意图

Fig. 1 Interactions of SOCS3, miRNA and IFN in HCV infection

2 SOCS3 与抗 HCV 治疗

2.1 IFN- α 抗 HCV 感染机制

IFN 是人和动物细胞被病毒感染后产生的一种细胞因子,具有广谱抗病毒生物活性,通常分为 I、II、III 型。其中, I 型包括 IFN- α 、IFN- β 等; II 型包括 IFN- γ ; III 型包括 IFN- λ ^[24]。各型 IFN 的抗病毒机制不同。大量研究表明,IFN 抗病毒效应是通过其与受体结合后激发不同信号通路,使细胞产生抗病毒蛋白,主要包括 IFN 刺激基因(interferon stimulated gene, ISG)、2',5'寡聚腺苷酸合成酶(2',5'-oligoadenylate synthetase, OAS)、蛋白激酶 R (protein kinase RNA-activated, PKR)、黏病毒抗性蛋白(myxovirus resistance protein, Mx)。I 型 IFN 诱导的信号通路包括 JAK/STAT 信号通路、CT10 激酶调节子样蛋白(CT10 regulator of kinase like protein, CRKL)途径、磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)途径、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)途径,其中以 JAK/STAT 通路最为重要^[25]。

经典的 IFN- α 抗 HCV 感染的 JAK/STAT 通路机制如下:IFN- α 与 IFN- α 受体 1(interferon α receptor 1, IFNAR1)和 IFNAR2 结合后,IFNAR 与 JAK1 和 TYK2 结合,进一步磷酸化 STAT1 与 STAT2,后两者活化后形成 pSTAT1/pSTAT2 异二聚体,该异二聚体进一步与 IRF9 形成转录因子复合物——IFN 刺激基因因子 3(interferon-stimulated gene factor 3, ISGF3),ISGF3 与 ISRE 结合后诱导靶基因转录^[26]。此外,有研究发现,敲除 STAT1 后,STAT2 仍可介导 I 型 IFN 的抗病毒效应,其机制是形成 pSTAT2/IRF9 复合体或以非磷酸化 STAT2(unphosphorylated STAT2, U-STAT2)的形式形成 U-STAT2/IRF9 复合体与 ISRE 结合而调节靶基因转录^[27]。近期一项研究发现,甲基转移酶分子 SETD2 (SET domain containing protein 2)通过其甲基转移酶活性,直接催化 IFN 关键信号蛋白分子 STAT1 的第 525 位赖氨酸发生单甲基化修饰(STAT1-K525me1),从而促进 IFN 效应信号的活化,诱导出更高水平的抗病毒蛋白,发挥更强的抗病毒效应^[28]。

2.2 HCV 蛋白与 IFN 抵抗

在 IFN- α 抑制 HCV 感染的同时,病毒可通过多种途径影响 IFN 的产生及削弱其抗病毒效应。

如 HCV core 蛋白可通过作用于 STAT3 抑制 JAK/STAT 通路活化,作用于 STAT1 干扰 ISG 转录;HCV core 蛋白可抑制 IRF3 影响 IFN 产生,也可下调 ISGF3 表达^[29]。HCV NS3/4 蛋白可抑制 IRF3 的激活以减少 IFN 产生^[30]。HCV E2 和 NS5A 蛋白可抑制 PKR 的活性^[31]。NS5A 蛋白还可降低 pSTAT1 表达水平、ISG 转录及 ISRE 信号传递,诱导能抑制 IFN- α 的 IL-8 的表达^[32]。

2.3 SOCS3 表达与抗 HCV 治疗

有研究报道,IFN/RBV 治疗后的丙型肝炎患者中,SOCS3 的表达在达 SVR 者中升高了 2.275 倍,在无应答者中升高了 3.72 倍^[2]。另有研究报道,SOCS3 的表达在 IFN 治疗后无应答的丙型肝炎患者中比应答者中明显升高^[33]。近期一项研究比较了采用两种治疗策略(IFN 治疗组和 DAA 治疗组)的丙型肝炎患者中 SOCS3 表达,发现相较于未接受治疗的患者,IFN 治疗组和 DAA 治疗组 SOCS3 的表达分别升高 3.7 倍和 2 倍^[23]。

3 结语

近年来,随着对 SOCS3 广泛而深入的研究,人们对其生物学功能有了更加全面的了解。SOCS3 与多种临床疾病密切相关,在 HCV 感染过程中发挥着重要作用,还可反映丙型肝炎患者在经典联合疗法抗 HCV 后对治疗的反应性。尽管目前 DAA 在抗 HCV 治疗方面有很大的发展,但由于应用时间不长,对其可能存在的一些潜在风险尚需进一步评估。近年来靶向治疗研究有了突破性进展,给肿瘤患者带来了福音,一些学者也在尝试将靶向治疗应用于抗 HCV 研究。SOCS3 是 HCV 感染的重要宿主因子,在 HCV 感染和治疗中发挥重要作用,未来可探索基于 HCV 感染相关宿主因子的治疗方法。

参考文献

- [1] AASLD/IDSA HCV Guidance Panel. Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus [J]. *Hepatology*, 2015, 62(3): 932-954.
- [2] Aslam R, Raza SM, Naemi H, Mubarak B, Afzal N, Khaliq S. SOCS3 mRNA expression and polymorphisms as pretreatment predictor of response to HCV genotype 3a IFN-based treatment [J]. *Springerplus*, 2016, 5(1): 1826. doi: 10.1186/s40064-016-3506-5.
- [3] Babon JJ, Sabo JK, Zhang JG, Nicola NA, Norton RS. The SOCS box encodes a hierarchy of affinities for Cullin5:

- implications for ubiquitin ligase formation and cytokine signalling suppression [J]. *J Mol Biol*, 2009, 387(1): 162-174.
- [4] Ilangumaran S, Ramanathan S, Rottapel R. Regulation of the immune system by SOCS family adaptor proteins [J]. *Semin Immunol*, 2004, 16(6): 351-365.
- [5] Greenhalgh CJ, Hilton DJ. Negative regulation of cytokine signaling [J]. *J Leukoc Biol*, 2001, 70(3): 348-356.
- [6] Kershaw NJ, Murphy JM, Lucet IS, Nicola NA, Babon JJ. Regulation of Janus kinases by SOCS proteins [J]. *Biochem Soc Trans*, 2013, 41(4): 1042-1047.
- [7] Mahony R, Ahmed S, Diskin C, Stevenson NJ. SOCS3 revisited: a broad regulator of disease, now ready for therapeutic use? [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2016, 73(17): 3323-3336.
- [8] Babon JJ, Kershaw NJ, Murphy JM, Varghese LN, Laktyushin A, Young SN, Lucet IS, Norton RS, Nicola NA. Suppression of cytokine signaling by SOCS3: characterization of the mode of inhibition and the basis of its specificity [J]. *Immunity*, 2012, 36(2): 239-250.
- [9] Bergamin E, Wu J, Hubbard SR. Structural basis for phosphotyrosine recognition by suppressor of cytokine signaling-3 [J]. *Structure*, 2006, 14(8): 1285-1292.
- [10] Lau NC, Lim LP, Weinstein EG, Bartel DP. An abundant class of tiny RNAs with probable regulatory roles in *Caenorhabditis elegans* [J]. *Science*, 2001, 294(5543): 858-862.
- [11] Wang B, Love TM, Call ME, Doench JG, Novina CD. Recapitulation of short RNA-directed translational gene silencing in vitro [J]. *Mol Cell*, 2006, 22(4): 553-560.
- [12] Yoshikawa T, Takata A, Otsuka M, Kishikawa T, Kojima K, Yoshida H, Koike K. Silencing of microRNA-122 enhances interferon-alpha signaling in the liver through regulating SOCS3 promoter methylation [J]. *Sci Rep*, 2012, 2: 637. doi: 10.1038/srep00637.
- [13] Xu G, Yang F, Ding CL, Wang J, Zhao P, Wang W, Ren H. MiR-221 accentuates IFN's anti-HCV effect by downregulating SOCS1 and SOCS3 [J]. *Virology*, 2014, 462-463: 343-350.
- [14] Bao L, Fu X, Si M, Wang Y, Ma R, Ren X, Lv H. MicroRNA-185 targets SOCS3 to inhibit beta-cell dysfunction in diabetes [J]. *PLoS One*, 2015, 10(2): e0116067.
- [15] Devhare PB, Sasaki R, Shrivastava S, Di Bisceglie AM, Ray R, Ray RB. Exosome-mediated intercellular communication between hepatitis C virus-infected hepatocytes and hepatic stellate cells [J]. *J Virol*, 2017. doi: 10.1128/JVI.02225-16.
- [16] Zhang X, Daucher M, Armistead D, Russell R, Kottlil S. MicroRNA expression profiling in HCV-infected human hepatoma cells identifies potential anti-viral targets induced by interferon-alpha [J]. *PLoS One*, 2013, 8(2): e55733.
- [17] Kim KA, Lin W, Tai AW, Shao RX, Weinberg E, De Sa Borges CB, Bhan AK, Zheng H, Kamegaya Y, Chung RT. Hepatic SOCS3 expression is strongly associated with non-response to therapy and race in HCV and HCV/HIV infection [J]. *J Hepatol*, 2009, 50(4): 705-711.
- [18] Angelo AL, Cavalcante LN, Abe-Sandes K, Machado TB, Lemaire DC, Malta F, Pinho JR, Lyra LG, Lyra AC. Myxovirus resistance, osteopontin and suppressor of cytokine signaling 3 polymorphisms predict hepatitis C virus therapy response in an admixed patient population: comparison with IL28B [J]. *Clinics (Sao Paulo)*, 2013, 68(10): 1325-1332.
- [19] Yu CF, Peng WM, Schlee M, Barchet W, Eis-Hübinger AM, Kolanus W, Geyer M, Schmitt S, Steinhagen F, Oldenburg J, Novak N. SOCS1 and SOCS3 target IRF7 degradation to suppress TLR7-mediated type I IFN production of human plasmacytoid dendritic cells [J]. *J Immunol*, 2018, 200(12): 4024-4035.
- [20] Zhao LJ, He SF, Wang W, Ren H, Qi ZT. Interferon alpha antagonizes STAT3 and SOCS3 signaling triggered by hepatitis C virus [J]. *Cytokine*, 2016, 80: 48-55.
- [21] Huang Y, Feld JJ, Sapp RK, Nanda S, Lin JH, Blatt LM, Fried MW, Murthy K, Liang TJ. Defective hepatic response to interferon and activation of suppressor of cytokine signaling 3 in chronic hepatitis C [J]. *Gastroenterology*, 2007, 132(2): 733-744.
- [22] Pedersen IM, Cheng G, Wieland S, Volinia S, Croce CM, Chisari FV, David M. Interferon modulation of cellular microRNAs as an antiviral mechanism [J]. *Nature*, 2007, 449(7164): 919-922.
- [23] Naz Z, Wahid B, Usman S, Saleem K, Rafique S, Ali A, Idrees M. Expression of SOCS1 and SOCS3 genes in interferon-treated and direct-acting antiviral drugs-treated hepatitis C patients [J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2018, 38(6): 255-260.
- [24] Kotenko SV, Gallagher G, Baurin VV, Lewis-Antes A, Shen M, Shah NK, Langer JA, Sheikh F, Dickensheets H, Donnelly RP. IFN-lambdas mediate antiviral protection through a distinct class II cytokine receptor complex [J]. *Nat Immunol*, 2003, 4(1): 69-77.
- [25] Zhao LJ, Wang W, Liu Y, Ren H, Qi ZT. Interference with ERK and STAT signaling pathways and inhibition of hepatitis C virus replication by ribavirin [J]. *Antiviral Res*, 2012, 96(2): 260-268.
- [26] Löchte S, Waichman S, Beutel O, You C, Pichler J. Live cell micropatterning reveals the dynamics of signaling complexes at the plasma membrane [J]. *J Cell Biol*, 2014, 207(3): 407-418.
- [27] Blaszczyk K, Nowicka H, Kostyrko K, Antonczyk A, Wesoly J, Bluysen HA. The unique role of STAT2 in constitutive and IFN-induced transcription and antiviral responses [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2016, 29:

- 71-81.
- [28] Chen K, Liu J, Liu S, Xia M, Zhang X, Han D, Jiang Y, Wang C, Cao X. Methyltransferase SETD2-mediated methylation of STAT1 is critical for interferon antiviral activity [J]. *Cell*, 2017, 170(3): 492-506.e14.
- [29] Zhu H, Nelson DR, Crawford JM, Liu C. Defective Jak-Stat activation in hepatoma cells is associated with hepatitis C viral IFN-alpha resistance [J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2005, 25(9): 528-539.
- [30] Gagné B, Tremblay N, Park AY, Baril M, Lamarre D. Importin beta 1 targeting by hepatitis C virus NS3/4A protein restricts IRF3 and NF-kappa B signaling of IFNB1 antiviral response [J]. *Traffic*, 2017, 18(6): 362-377.
- [31] Mohamed AA, Amin MA, Ragab MM, Ismail SA, Baki AA. Protein kinase expression as a predictive factor for interferon response in chronic hepatitis C patients [J]. *J Adv Res*, 2014, 5(1): 117-123.
- [32] Polyak SJ, Khabar KS, Paschal DM, Ezelle HJ, Duverlie G, Barber GN, Levy DE, Mukaida N, Gretch DR. Hepatitis C virus nonstructural 5A protein induces interleukin-8, leading to partial inhibition of the interferon-induced antiviral response [J]. *J Virol*, 2001, 75 (13): 6095-6106.
- [33] Walsh MJ, Jonsson JR, Richardson MM, Lipka GM, Purdie DM, Clouston AD, Powell EE. Non-response to antiviral therapy is associated with obesity and increased hepatic expression of suppressor of cytokine signalling 3 (SOCS-3) in patients with chronic hepatitis C, viral genotype 1 [J]. *Gut*, 2006, 55(4): 529-535.

(收稿日期:2018-07-09)