

陈永方, 金文静, 杨妍梅, 等. DExD/H-box 家族 RNA 解旋酶调控宿主天然免疫作用的研究进展[J]. 江苏农业学报, 2026, 42(7): 1501-1512.

doi: 10.3969/j.issn.1000-4440.2026.07.021

DExD/H-box 家族 RNA 解旋酶调控宿主天然免疫作用的研究进展

陈永方^{1,2,3}, 金文静^{1,2,3}, 杨妍梅^{1,4}, 冯若飞^{1,2,3}

(1.西北民族大学生物医学研究中心/细胞基质疫苗关键技术与产业化教育部工程研究中心, 甘肃 兰州 730030; 2.西北民族大学生物医学研究中心生物工程与技术国家民委重点实验室, 甘肃 兰州 730030; 3.西北民族大学生物工程学院, 甘肃 兰州 730030; 4.西北民族大学生命科学与工程学院, 甘肃 兰州 730030)

摘要: DExD/H-box 家族 RNA 解旋酶是宿主细胞内参与转录、RNA 代谢及翻译调控的关键蛋白质, 在调控宿主天然免疫中发挥重要作用。DExD/H-box 家族 RNA 解旋酶通过识别病原相关分子模式(PAMP)或调控免疫信号通路, 成为连接病原识别与免疫应答的关键因子, 在天然免疫应答中形成复杂的平衡网络, 从而在抗病毒、抗细菌及抗炎反应中起到关键作用。本文综述 DExD/H-box 家族 RNA 解旋酶调控宿主天然免疫作用的最新研究进展, 旨在揭示其在免疫网络中的多层次调控机制, 为其作为靶点开发抗感染或免疫调节药物提供理论依据。

关键词: DExD/H-box 家族 RNA 解旋酶; 病原; 天然免疫; 信号通路

中图分类号: Q55 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-4440(2026)07-1501-12

Research progress on the regulation of host innate immunity by DExD/H-box family RNA helicases

CHEN Yongfang^{1,2,3}, JIN Wenjing^{1,2,3}, YANG Yanmei^{1,4}, FENG Ruofei^{1,2,3}

(1. Biomedical Research Center, Engineering Research Center of Key Technology and Industrialization of Cell-based Vaccine, Ministry of Education, Northwest Minzu University, Lanzhou 730030, China; 2. Key Laboratory of Biotechnology and Bioengineering of State Ethnic Affairs Commission, Biomedical Research Center, Northwest Minzu University, Lanzhou 730030, China; 3. School of Bioengineering, Northwest Minzu University, Lanzhou 730030, China; 4. School of Life Sciences and Engineering, Northwest Minzu University, Lanzhou 730030, China)

Abstract: DExD/H-box family RNA helicases are key proteins in host cells involved in transcription, RNA metabolism and translation regulation, and play important roles in regulating host innate immunity. By identifying pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) or regulating immune signaling pathways, DExD/H-box family RNA helicases serve as key factors connecting pathogen recognition and immune responses. They form a complex equilibrium network in the innate immune response, thus playing critical roles in antiviral, antibacterial and anti-inflammatory responses. This article reviews the latest research progress on the regulation of host innate immunity by DExD/H-box family RNA helicases, aiming

to reveal the multi-level regulatory mechanism of DExD/H-box helicases in the immune network and provide a theoretical basis for the development of anti-infection or immunomodulatory drugs targeting these helicases.

Key words: DExD/H-box family RNA helicases; pathogeny; innate immunity; signaling pathways

收稿日期: 2025-09-22

基金项目: 国家自然科学基金地区科学基金项目(32260037); 西北民族大学中央高校基本科研业务费资金项目(31920250053); 甘肃省高校研究生“创新之星”项目(2025CXZX-242)

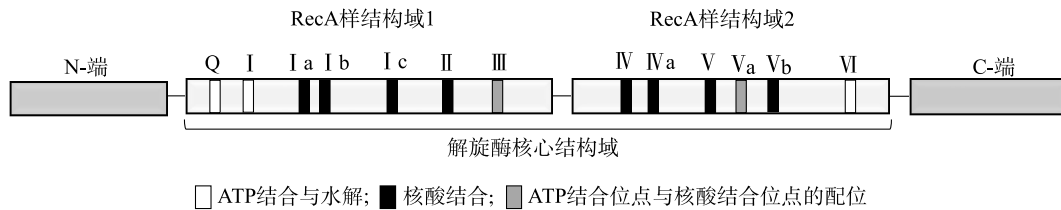
作者简介: 陈永方(1997-), 男, 四川宜宾人, 硕士研究生, 主要从事病原生物学与基因工程研究。(E-mail) 15283556685@163.com

通讯作者: 冯若飞, (E-mail) fengruofei@xbmu.edu.cn

DExD/H-box 家族蛋白是超家族 2(SF2) RNA 解旋酶的重要成员, 具有核苷三磷酸酶活性, 广泛存

在于真核生物和原核生物中^[1]。该家族以保守的基序为特征,可分为 DEAD-box、DEAH-box、DExH-box 和 DExD-box 等亚家族,其中 DEAD-box 为最大亚家族^[2]。高度保守的 SF2 解旋酶核心结构域由 2 个串联的 RecA 样折叠构成,两侧分别为 N 端与 C 端,该结构域包含至少 13 个保守基序参与三磷酸腺苷(ATP)结合、水解及 RNA 结合过程^[3-4]。因此,DExD/H-box 家族 RNA 解旋酶与 RNA 的结合通常不具有严格的序列特异性,而是呈现结构依赖性^[5](图 1)。由于具备特殊的结构特征,这类解旋酶在先天免疫中发挥重要作用:它们可作为核酸传感器

识别病原体,通过调控维甲酸诱导基因 I 样受体(RLR)、Toll 样受体(TLR)和 NOD 样受体(NLR)等模式识别受体(PRR),激活 I 型干扰素(IFN- I)^[6]与炎性细胞因子的产生,进而诱导抗病毒免疫应答^[7]。近年来,其在抗菌免疫应答中的作用也逐渐被揭示:这些解旋酶可通过识别细菌核酸或代谢产物激活天然免疫信号通路,或通过调控炎症反应参与抗菌免疫。此外,DExD/H-box 家族 RNA 解旋酶在动植物应对病原体感染的过程中同样具有重要调控功能,相关研究结果为病原体感染的预防和控制提供了理论基础。



Q、I、Ia、Ib、Ic、II、III、IV、IVa、V、Va、Vb、VI 为保守序列基序。

图 1 超家族 2(SF2)解旋酶基序

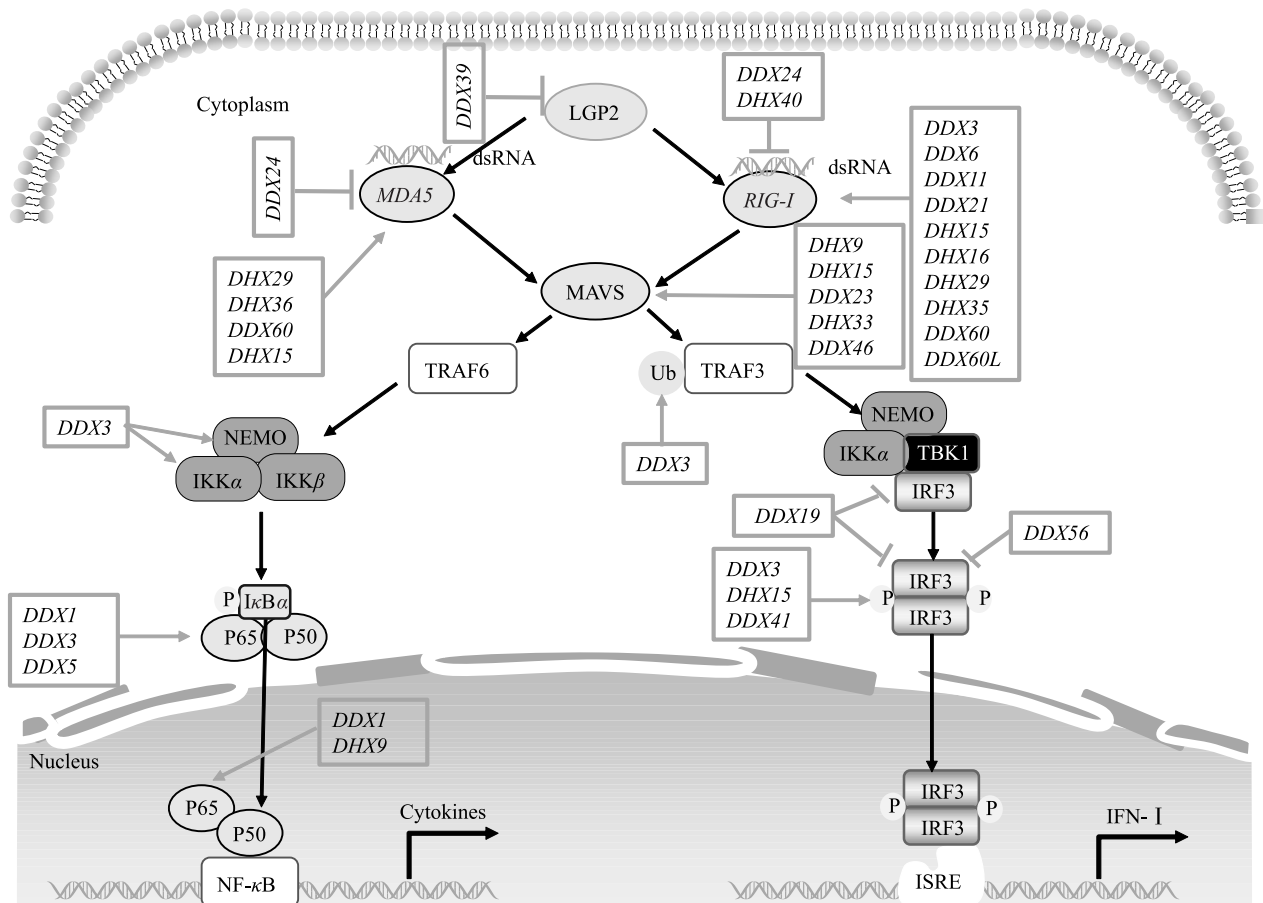
Fig.1 Superfamily 2 (SF2) helicase motifs

1 DExD/H-box 家族 RNA 解旋酶对 RLR 信号通路的调节作用

RLR 信号通路是机体识别病毒感染、抑制并清除病毒的重要信号通路,也是 RNA 病毒感知及诱导干扰素 β (IFN- β)介导抗病毒应答的核心通路。目前 RLR 家族成员包括遗传学与生理学实验室蛋白 2(LGP2,也称 DHX58)、维甲酸诱导基因 I 蛋白(RIG-I,也称 DDX58)和黑色素瘤分化相关蛋白 5(MDA5)^[8],三者均具有中心 DExD/H-box 家族 RNA 解旋酶结构域和 C 末端调节结构域。其中 RIG-I 和 MDA5 还含有 2 个额外的 N 末端串联脱天蛋白酶募集结构域(CARD),而 LGP2 因氨基末端缺乏 CARD 结构域,被认为是 RIG-I 和 MDA5 信号的调节器。识别 RNA 病毒后,这些受体发出信号激活下游的线粒体抗病毒信号蛋白(MAVS)^[9],使其招募肿瘤坏死因子受体相关因子(TRAF),进而激活核因子 κ B 抑制蛋白激酶,触发信号级联并激活干扰素调节因子(IRF)和核因子 κ B(NF- κ B),促使二者进入细胞核,诱导 IFN- I 基因和炎性细胞因子基

因的表达,发挥抗病毒免疫作用^[10]。在该通路中,DExD/H-box 家族 RNA 解旋酶兼具双重功能:既作为模式识别受体直接结合病毒 RNA,又可通过正向或负向调控维持免疫应答的精准度(图 2)。

在 DExD/H-box 解旋酶家族中,DDX3、DDX60 和 DDX60L 已被证实 RLR 信号通路激活中发挥重要作用。Oshiumi 等^[11]的研究结果表明,DDX3 与 MAVS 相互作用,可增强 RIG I-MAVS 复合物的活性,即在感染水泡性口炎病毒(VSV)和脊髓灰质炎病毒(Polio)的早期阶段,DDX3 作为 RLR 初始 RNA 传感的增强子。此外,DDX3 被描述为树突状细胞中人类免疫缺陷病毒(HIV)RNA 的传感器,可诱导 MAVS 活化和抗病毒应答,以逃避免疫监视^[12]。另有研究结果表明,DDX3 还可通过与 TANK 结合激酶 1(TBK1)/I κ B 激酶 ϵ (IKK ϵ)结合,激活 IRF3 或 IRF7 信号,进而调节乙型肝炎病毒(HBV)和仙台病毒(SeV)感染宿主细胞的先天免疫应答^[13]。研究结果还表明,DDX3 在登革热病毒(DENV)早期感染中通过诱导干扰素 β (IFN- β)的产生发挥抗病毒作用^[14]。



Cytoplasm: 细胞质; Nucleus: 细胞核; dsRNA: 双链 RNA; MDA5: 黑色素瘤分化相关基因 5; LGP2: 遗传学与生理学实验室蛋白 2; RIG-I: 视黄酸诱导基因 I; MAVS: 线粒体抗病毒信号蛋白; TRAF3: 肿瘤坏死因子受体相关因子 3; TRAF6: 肿瘤坏死因子受体相关因子 6; Ub: 泛素; NEMO: NF- κ B 必需调节蛋白; IKK α : I κ B 激酶 α ; IKK β : I κ B 激酶 β ; I κ B α : 核因子 κ B 抑制蛋白 α ; P: 磷酸化修饰; TBK1: TANK 结合激酶 1; IRF3: 干扰素调节因子 3; P65: NF- κ B 亚基 p65; P50: NF- κ B 亚基 p50; NF- κ B: 核因子 κ B; ISRE: 干扰素刺激应答元件; IFN- I : I 型干扰素; Cytokines: 细胞因子; DDX1、DDX3、DDX5、DDX6、DDX11、DDX19、DDX21、DDX23、DDX24、DHX33、DHX35、DDX39、DDX41、DDX46、DDX56、DDX60、DDX60L、DHX9、DHX15、DHX16、DHX29、DHX36、DHX40; DExH/H-box 家族 RNA 解旋酶成员。灰色/T 形箭头表示 DExH/H-box 家族 RNA 解旋酶和衔接子之间的相互作用,并促进/抑制信号传导。

图 2 DExH/H-box 家族 RNA 解旋酶调节 RLR 信号通路示意图

Fig.2 Schematic diagram of the regulation of the RLR signaling pathway by DExH/H-box family RNA helicases

Miyashita 等^[15]研究发现,在感染 SeV、VSV、Polio 或人类免疫缺陷病毒 I 型时,敲低 DDX60 会导致细胞中干扰素 β 产生和干扰素刺激基因 (ISG) 表达受损;DDX60L 同样有助于 RIG-I 依赖性先天免疫的激活^[16]。其中,DDX6、DHX15、DHX16、DHX29 和 DHX35 作为辅因子,是 RLR 介导的抗 RNA 病毒应答所必需的。在 B 型流感病毒研究中,研究者发现 DDX6 作为 RNA 共传感器,可增强 RIG-I 蛋白介导的 IFN- β 诱导表达^[17];DHX15 通过与 RIG-I 的 CARD 结构域相互作用并促进信号传导至 MAVS,从而增强对 RNA 病毒感染的抗病毒防御,敲低 DHX15 会增强对包括 SeV、VSV 和脑心肌炎病毒

(EMCV) 在内的不同属 RNA 病毒感染的敏感性^[18];在感染甲型流感病毒 (IAV) 后,DDX16 同样可促进 RIG-I 与 MAVS 相互作用,介导 IFN- I 的产生,且此过程以 RNA 依赖性方式发生^[19];DDX16 还能识别特定病毒 RNA,如寨卡病毒 (ZIKV) 和严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 型 (SARS-CoV2),从而触发 RIG-I 蛋白依赖的先天抗病毒免疫^[20]。DHX35 与 RIG-I 蛋白相互作用,增强 RIG-I 蛋白与 poly(I:C)、poly(dA:dT) 的结合亲和力,促进 RIG-I 与 MAVS 形成信号体,激活 IRF3、NF- κ B-p65 信号通路,这些结果表明,DHX35 不仅作为细胞质核酸传感器,还与 RIG-I 蛋白协同作用,增强人呼吸道上

皮细胞对 SARS-CoV2、流感病毒和 VSV 的免疫应答^[21]; *DDX29* 优先在 EMCV 感染的细胞中增强 MDA5 依赖性抗病毒信号传导^[22], 在人呼吸道上皮细胞和成纤维细胞中, *DDX29* 被鉴定为共传感器^[23]。相反, *DDX24* 作为负调节因子, 通过与 RIG-I 蛋白竞争结合 VSV 感染细胞中的病毒 RNA, 从而增强病毒复制^[24]; 类似研究发现, 草鱼的非 RLR 解旋酶 *DHX40* 是草鱼呼肠孤病毒(ReV)感染和 RLR 介导的 IFN- β 产生的负调节剂, 它通过靶向宿主 RLR 解旋酶和病毒非结构蛋白 NS38, 抑制 RIG-I 介导的 IFN- β 产生^[25]。

此外, *DDX39A* 和 LGP2 协同抑制 SeV 诱导的 IFN- β 启动子活性, *DDX39A* 与 LGP2 相互作用下调 RLR 介导的免疫应答^[26], *DDX39A* 还优先结合 MAVS、TRAF3 和 TRAF6 的转录本并抑制其核输出^[27]。*DDX39B* 直接与 LGP2 相互作用, 并以 MAVS/TRIF 依赖性方式发挥抑制作用^[28]。Zhang 等^[29]通过过表达 *DDX5*, 抑制鲤春病毒血症病毒(SVCV)和 poly(I:C)诱导的 IFN 产生, 并通过靶向 RLR 信号通路的关键元件 MAVS 增强病毒复制。

DEXD/H-box 家族 RNA 解旋酶可通过与 MAVS 相互作用调节抗病毒先天免疫, 如 *DDX3*、*DHX9*、*DHX15*、*DDX23*、*DHX33* 和 *DDX46*。Gu 等^[30]发现, *DDX3* 除了作为 RIG-I-MAVS 复合物初始 RNA 传感的增强因子外, 在感染 SeV 后还参与形成 MAVS-TRAF3 复合物。已知 TRAF3 的 K63 连接泛素化是诱导 IFN- β 所必需的, 敲除 *DDX3* 可降低 TRAF3 泛素化, 表明 *DDX3* 是 TRAF3 泛素化所必需的。*DDX6* 也通过增强 RIG-I 介导的 IFN- β 反应, 表现出抗肠道病毒 71 活性^[31]; 此外, *DDX6* 结合病毒 RNA 形成 RNA-蛋白质复合物, 正向调节 RIG-I 介导的干扰素反应。*DHX9* 是髓样树突状细胞中的重要传感器, 能与 MAVS 配对, 触发不依赖 RIG-I 的早期 IFN 产生^[32]。此外, 有研究揭示了 *DDX11* 在调控 RIG-I-MAVS 介导的抗病毒反应中的新作用; 通过与核酸、RIG-I 和 MAVS 特异性相互作用, 增强 RIG-I 与 RNA、RIG-I 与 MAVS 的结合亲和力, 从而正向调节 RIG-I-MAVS 介导的 IFN 信号传导, 抑制猪急性腹泻综合征冠状病毒和 VSV 的感染^[33]。*DHX15* 也是 poly(I:C)诱导和 MAVS 介导的细胞凋亡所必需的^[34]。另有研究发现, RIG-I 和 *DHX15* 是识别 SARS-CoV-2 和在肠上皮细胞中诱导 MAVS 信号介导的细胞免疫反应所必需

的^[35]。敲低 *DDX23* 可增强 VSV 复制, 并减少 NF- κ B 和 IRF3 的激活; *DDX23* 从细胞核转移到细胞质, 与 TRIF 或 MAVS 形成复合物以启动下游信号传导^[36]。研究发现, *DDX21* 敲除可增强 SeV 诱导的 IFN- β 产生和 ISG 表达; 机制上, *DDX21* 与 RIG-I 竞争结合 dsRNA, 从而减弱 RIG-I 介导的 IFN- β 产生^[37]。此外, 青鱼(*Mylopharyngodon piceus*)的 *DDX23* 基因在先天免疫激活中负向调节 MAVS 介导的抗 SVCV 病毒信号^[38]。*DHX33* 与 MAVS 相互作用并通过 MAVS 发出信号, 而不依赖于 RIG-I/MDA5, 这是启动抗病毒先天免疫应答的一种新方式^[39]。Zheng 等^[40]鉴定出 *DDX46* 基因是响应病毒感染的 IFN- β 产生的负调节因子, 可使相关转录本滞留于细胞核, 从而阻止其翻译并抑制 IFN 产生。Xu 等^[41]发现, *DDX56* 通过靶向 EMCV 触发的 MDA5 信号激活级联中的 KPNA3 和 KPNA4, 阻断 IFN- β 产生并中断 IRF3 磷酸化及其核易位。过表达 *DDX56* 可通过破坏 IRF3 与核转运蛋白 IPO5 的结合, 阻止 IRF3 进入细胞核, 减少口蹄疫病毒(FMDV)引起的 IFN- β 产生^[42]。进一步研究发现, *DDX19* 通过破坏 *TBK1*-IRF3 复合物形成, 抑制 IRF3 磷酸化, 促进 *TBK1* 和 *IKK ϵ* 降解, 最终抑制 IFN- β 产生以及 EMCV 复制^[43]。以上研究结果表明, 这些解旋酶在动物病原体感染中具有重要调控作用。

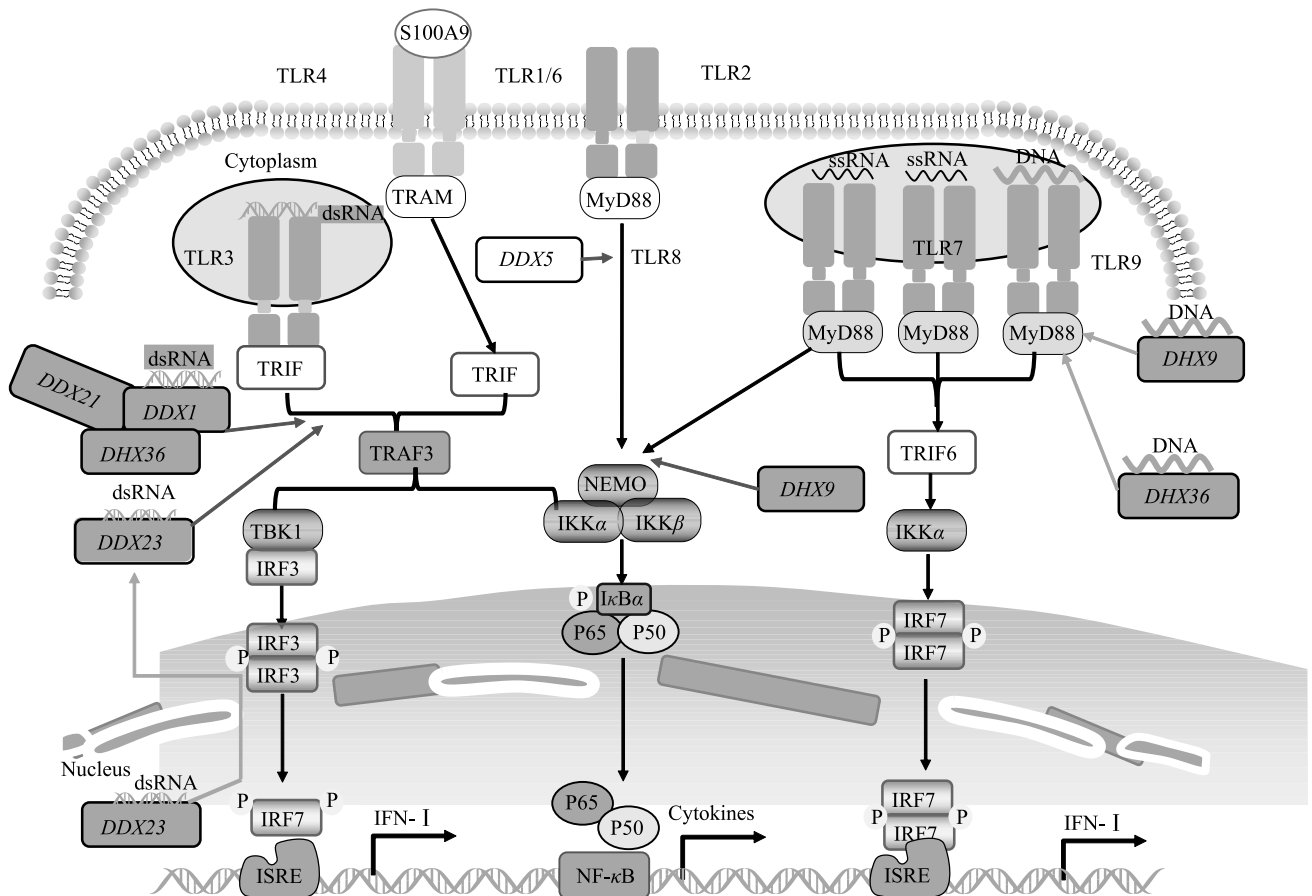
此外, *DDX1* 与细胞核中的 p65 相关, 并作为共激活因子增强 NF- κ B 介导的转录激活^[44]。Zhou 等^[45]在猪传染性胃肠炎病毒(TGEV)研究中发现, *DDX1* 与 TGEV 非结构蛋白 nsp14 共同作用, 作为 IFN- β 的共激活因子, 增强 NF- κ B 诱导的 IFN- β 产生; *DDX1* 也可通过与 FMDV 3D 蛋白结合促进 IFN- β 产生^[46]。相反, *DDX3* 与 p65 相互作用并抑制 p65/p50 介导的转录活性^[47]。*DHX9* 与细胞核中的 p65 相互作用, 但不与细胞质中的 p65 相互作用^[48]。此外, *DDX5* 通过与二酰基甘油激酶 ζ 相互作用, 促进 p65 亚基的磷酸化^[49]。综上, 部分 DEXD/H-box 家族 RNA 解旋酶在参与 RLR 途径的调节及抵抗多种病毒感染中发挥重要调控作用, 为人和动物疫苗的开发提供了新靶点。

2 DEXD/H-box 家族 RNA 解旋酶对 TLR 信号通路的调节作用

TLR 作为识别病原相关分子模式(PAMP)的关键受体, 通过激活下游信号通路触发炎症因子释放和适

应性免疫应答。人体内已鉴定出 10 种 TLR,其中 TLR1、TLR2、TLR4、TLR5、TLR6 定位于细胞膜,主要识别细菌脂质或蛋白质,TLR3、TLR7、TLR8、TLR9 分布于内体,特异性识别病原体核酸,除 TLR3 外,其他 TLR 主要通过髓样分化因子 88(MyD88)传递信号,而 TLR3 和 TLR4 可依赖 TIR 结构域衔接蛋白诱导 IFN- β ,共同启动先天免疫防御^[50-51]。如图 3 所示,在 DExH/H-box 家族 RNA 解旋酶中,Dempsey 等^[52]研究发现,*DDX9* 参与 TLR2 与 TLR8 依赖的细胞因子诱导过程。TLR2 可与细胞膜表面的 TLR1 或 TLR6 形成复合物识别病毒组分,而 TLR8 主要识别单链 RNA(ssRNA)^[53]。敲低 *DDX9* 可显著抑制 TLR2、TLR8 激活所诱导的白细胞介素-6(IL-6)表达,同时也能降低 TLR8 介导的其他细胞

因子分泌。进一步的研究结果表明,*DDX9* 能够增强 NF- κ B 依赖性启动子的转录激活,这可能是其促进 IL-6 表达的重要机制。Kim 等^[54]的研究结果则证实,*DDX9* 可作为胞质核酸传感器,以 MyD88 为下游接头蛋白发挥作用。在铜绿假单胞菌或金黄色葡萄球菌感染模型中,*DDX5* 以 MyD88 依赖的方式被招募至内质网,并与泛素连接酶相互作用,经泛素-蛋白酶体途径降解。这一过程破坏了 *DDX5* 参与的 N6-甲基腺苷(m6A)复合物组装,导致 TLR2 与 TLR4 mRNA 的 m6A 修饰水平降低,进而抑制其降解,最终使 TLR2 和 TLR4 表达上调,并增强下游 NF- κ B 信号。上述结果表明,*DDX5* 可作为分子开关,在细菌感染过程中精准调控炎症反应^[55]。



Cytoplasm、Nucleus、P、P65、P50、NF- κ B、ISRE、IFN- I、Cytokines、dsRNA、IKK α 、IKK β 、I κ B α 、TBK1、NEMO、IRF3、TRAF3 见图 2 注。TLR3、TLR4、TLR1/6、TLR2、TLR7、TLR8、TLR9: Toll 样受体; S100A9: 钙结合蛋白 S100A9; TRAM: TRIF 相关接头分子; MyD88: 髓样分化因子 88; TRIF: 含 TIR 结构域的接头分子诱导 IFN- β ; TRIF6: 含 TIR 结构域的接头分子; IRF7: 干扰素调节因子 7; *DDX1*、*DDX5*、*DDX21*、*DDX23*、*DDX9*、*DDX36*: DExH/H-box 家族 RNA 解旋酶成员; ssRNA: 单链 RNA; DNA: 脱氧核糖核酸。灰色箭头表示 DExH/H-box 家族 RNA 解旋酶和衔接子之间的相互作用,并促进信号传导。

图 3 DExH/H-box 家族 RNA 解旋酶调节 TLR 信号通路示意图

Fig.3 Schematic diagram of the regulation of the TLR signaling pathway by DExH/H-box family RNA helicases

此外,多种 DExD/H-box 家族 RNA 解旋酶可作为 TRIF 的增强子,启动下游抗病毒信号传导。在骨髓来源的树突状细胞中,*DDX1*、*DDX21* 和 *DHX36* 被鉴定为病毒 RNA 传感器。其中,*DDX1* 直接结合 poly(I:C),而 *DDX21* 和 *DHX36* 则充当桥梁分子,与 TRIF 相互作用。在 IAV 和 ReV 等病毒感染时,敲低上述解旋酶或 TRIF 会导致髓样树突状细胞响应 poly(I:C) 的能力下降,IFN-Ⅰ 和炎性细胞因子的产生显著减少^[55]。在 IAV 感染期间,*DDX21*-TRIF 通路还参与调控 S100A9(一种内源性损伤相关分子模式)的表达与分泌,进而激活 TLR4/MyD88 通路,诱导先天性抗病毒应答^[56]。此外,该机制也参与细菌 RNA 的识别,通过激活 TLR3 非依赖的天然免疫通路,促进促炎因子的分泌。

Ruan 等^[36]在文昌鱼中鉴定 *DDX23* 为 dsRNA 传感器,并证实其可通过与 MAVS 形成复合物启动先天性抗病毒免疫应答。另有研究发现^[54],MyD88 是 *DHX36* 和 *DHX9* 的关键衔接分子。*DHX36* 和 *DHX9* 分别被鉴定为识别 CpG-A 和 CpG-B 型寡脱氧核苷酸的病毒 DNA 传感器,能够与 TLR9 协同作用,直接激活免疫细胞,引发免疫应答。当 *DHX36* 或 *DHX9* 被敲低后,在单纯疱疹病毒(HSV)感染时,IFN-Ⅰ 或 TNF- α 的应答水平显著降低。此外,敲低 *DHX9* 还会导致细胞对 poly(I:C)及 RNA 病毒(VSV 和 IAV)刺激的 IFN- α 或 IFN- β 产生减少^[32]。

3 DExD/H-box 家族 RNA 解旋酶对 NLR 信号通路的调节作用

NLR 是一类分布于胞质的 PRR,通过识别 PAMP 触发炎性小体组装,启动天然免疫应答。炎性小体的核心组装复合体包括传感器蛋白(如 NLR 家族成员、IFI16、AIM2)、接头蛋白(如 ASC)及效应酶(如 Caspase-1)^[57],其中 NLR 家族 Pyrin 域蛋白 3(NLRP3)炎性小体在抗病毒感染中作用显著^[58]。病毒感染激活 Caspase-1,切割 pro-IL-1 β /pro-IL-18 产生成熟炎症因子,同时诱导细胞程序性死亡以清除受损宿主细胞。

如图 4 所示,多种 DExD/H-box 家族 RNA 解旋酶参与调控 NLR 信号通路。*DDX3X* 与 NLRP3 相互作用,并组装和激活 NLRP3 炎性小体,增强对 IAV 感染的促炎反应^[59],另有数据显示,NLRP11 可通过

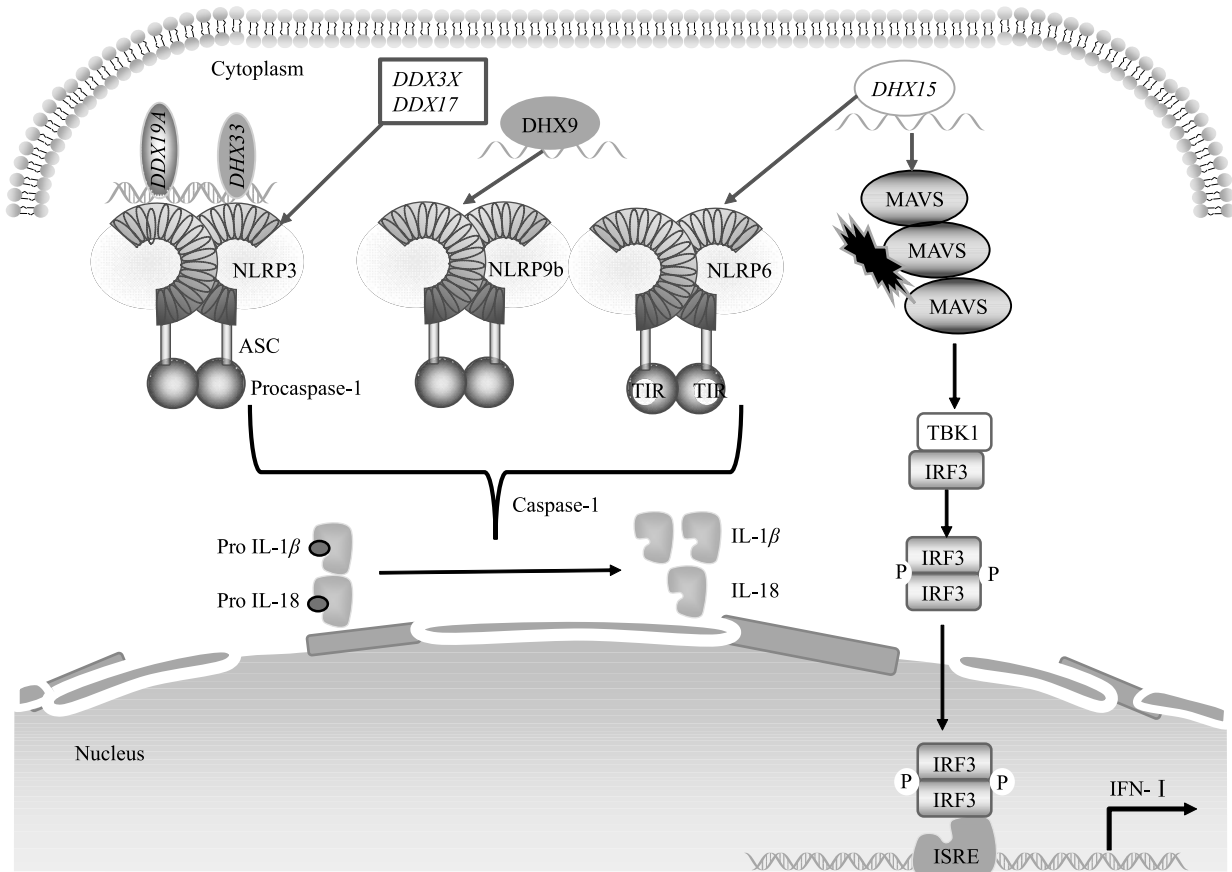
靶向 *DDX3X*,调控 I 型干扰素(IFN-Ⅰ)的产生与 NLRP3 炎性小体活化^[60],此外,*DDX3X* 在先天抗菌免疫中也发挥重要作用。小鼠造血细胞中 *DDX3X* 的缺失会导致其对单核细胞增生李斯特菌的抵抗力显著下降,这与其增强多种抗菌基因表达的功能有关,同时伴随 IL-12、IFN- γ 等关键细胞因子的产生减少^[61]。

此外,*DHX33* 和 *DDX19A* 已被鉴定为 NLRP3 炎性小体的重要组分,其中,*DDX19A* 被认为是猪繁殖与呼吸综合征病毒(PRRSV)感染的 RNA 传感器,并作为病毒 dsRNA 传感器而介导 NLRP3 炎性小体形成与活化^[62-63]。*DDX17* 则参与对内源性短散布核元件的识别,并与含有 NLRP3 和 NOD 样受体家族 C4 型蛋白质的炎性小体的组装相关,从而驱动 IL-18 等炎性细胞因子释放^[64]。

在小鼠原代肠上皮细胞中,NLRP6 与 *DHX15* 特异性相互作用,形成病毒感应复合物,并以 MAVS 作为下游衔接分子诱导干扰素产生,从而抑制 EMCV 的肠道感染^[65]。Xing 等^[66]进一步研究发现,*DHX15* 一方面可与 NLRP6 相互作用,招募 MAVS 以诱导 IFN-Ⅰ 和 IFN-Ⅲ 的产生;另一方面,*DHX15* 还可利用 NLRP6 与下游 ASC/Caspase-1 相互作用,激活 NLRP6 炎性小体,促进成熟 IL-18 的分泌。该研究结果表明,*DHX15* 是控制乳鼠肠道 RNA 病毒(轮状病毒)及成年小鼠体内呼肠孤病毒所致肠道炎症的关键分子。此外,NLRP9b 作为一种新型 NLR,其激活依赖于 *DHX9*,*DHX9* 通过感应 dsRNA 激活 NLRP9b 炎性小体,响应肠上皮细胞中的轮状病毒感染,随后与 ASC 和 Caspase-1 结合,完成炎性小体的组装,进而启动抗病毒信号传导^[67]。这些研究结果揭示了 DExD/H-box 家族 RNA 解旋酶在调节 NLR 信号通路中的不同作用。

4 DExD/H-box 家族 RNA 解旋酶对其他信号通路的调节作用

除在上述 3 类经典信号通路中发挥重要作用外,DExD/H-box 家族 RNA 解旋酶还可参与胞质 DNA 传感器[如环鸟苷酸-腺苷酸合成酶(*cGAS*)、IFI16、AIM2 及 *DDX41*]介导的信号通路,并通过内质网干扰素基因刺激因子(STING)激活 NF- κ B 与 *TBK1*-IRF3 通路,在抗 DNA 病毒天然免疫应答中发挥核心作用^[68-69]。



Cytoplasm、Nucleus、P、ISRE、IFN- I、IRF3、TBK1、MAVS 见图 2 注。NLRP3、NLRP9b、NLRP6: NOD 样受体家族含 pyrin 结构域蛋白; ASC: 凋亡相关斑点样蛋白; Procaspase-1: 半胱天冬酶-1 前体; Caspase-1: 半胱天冬酶-1; TIR: Toll/白介素-1 受体结构域; Pro IL-1 β : 白介素-1 β 前体; IL-1 β : 白介素-1 β ; Pro IL-18: 白介素-18 前体; IL-18: 白介素-18; DDX19A、DHX33、DDX3X、DDX17、DHX9、DHX15: DExD/H-box 家族 RNA 解旋酶成员。灰色箭头表示 DExD/H-box 家族 RNA 解旋酶与衔接子之间的相互作用, 并促进信号传导。

图 4 DExD/H-box 家族 RNA 解旋酶调节 NLR 信号通路示意图

Fig.4 Schematic diagram of the regulation of the NLR signaling pathway by DExD/H-box family RNA helicases

DDX1 被鉴定为 *cGAS* 结合蛋白, 可通过调控 *cGAS*-STING 通路促进 TBK1 与 IRF3 活化, 在 HSV-1 感染中作为正向免疫调控分子发挥作用^[70]。*DDX41* 则作为早期传感器启动 STING 信号, 并在 HSV 和 IAV 等病毒感染晚期诱导干扰素诱导蛋白 16 (IFI16) 以 *DDX41* 依赖性方式上调, 形成 *DDX41*-STING-IFI16 复合物, 构成正反馈调控^[68]。研究结果显示, *DDX41* 敲除细胞在 DNA 病毒感染后 IFN-I 产生量减少, 证实 *DDX41* 对 *cGAS*-STING 通路高效激活与抗 DNA 病毒免疫至关重要^[71]。此外, 流感病毒或 EMCV 感染可经 MAVS 依赖性方式触发线粒体 DNA 易位至胞质, 进而刺激 *cGAS* 和 *DDX41* 依赖性先天免疫反应^[72]。

DDX41 还被证实是宿主细胞内重要的细菌

DNA 传感器, 能够识别胞质内的细菌 dsDNA 及细菌代谢产物环二核苷酸 (如 c-di-GMP、c-di-AMP), 通过与 STING 结合激活 TBK1-IRF3 通路, 促进 IFN- β 生成, 启动抗细菌免疫。例如, 在牙髓组织研究中发现, *DDX41* 表达于成牙本质细胞, 可能通过 STING 通路在牙髓局部免疫中抵御细菌感染 (如龋病相关病原体)^[73]。斑马鱼 *DrDDX41* 敲低会降低其在嗜水气单胞菌、迟缓爱德华氏菌感染后的存活率^[74]。研究结果表明, 鱼类 *DDX41* 通过 STING 依赖的信号通路激活先天免疫, 为理解病毒侵染时宿主免疫激活机制提供了新见解^[75]。

此外, *DDX3X* 与 *cGAS* 在胞质中存在相互作用, 在 VSV 和 HSV-1 刺激下可影响 IFN- β 表达, 证明其在天然抗病毒免疫中具有正调节作用^[76]。*DDX56*

则通过上调 *cGAS*-*STING* 诱导的 *IFN- β* 表达,抑制伪狂犬病毒(*PRV*)的增殖^[77]。

TBK1 作为多种 *IFN* 诱导通路的交汇点,被激活的 *TBK1* 可直接磷酸化 *IRF3*,促使其同源二聚化并易位至细胞核,驱动 *IFN- I* 产生^[78]。多种 *DEXD/H-box* 家族 RNA 解旋酶通过调控 *TBK1* 活性影响抗病毒免疫。*DDX5* 可直接与 *TBK1* 相互作用,促进其自噬介导的降解,同时阻断 *TRAF3* 与 *TBK1* 的互作,防止 *IRF3* 核易位^[30]。相反,*DDX20* 通过协助 *TBK1* 与 *IRF3* 相互作用,增强外界刺激诱发的 *IRF3* 磷酸化,促进 *IFN- β* 表达,敲除 *DDX20* 则会促进 *VSV* 和 *HSV-1* 复制^[79]。*DDX46* 在新城疫病毒感染中负调控干扰素通路,促进病毒复制^[80]。*DDX25* 通过干扰登革病毒(*DENV*)诱导的 *IRF3* 和 *NF- κ B* 核移位,促进 RNA 病毒感染并抑制 *IFN* 抗病毒应答^[81]。*DDX50* 参与调控 *IRF3/NF- κ B* 驱动的抗病毒基因表达,能够增强 *IRF3* 活化与抗病毒信号传导,进而抑制牛痘病毒、*HSV-1* 及 *ZIKV* 等多种病毒的增殖^[82]。

DEXD/H-box 家族 RNA 解旋酶还参与调节干扰素刺激基因(*ISG*)的激活。*IFN- I* 通过 *JAK/STAT* 信号通路激活下游抗病毒效应。*IFN- I* 与受体 *I* 型干扰素受体(*IFNAR*)结合后,激活 *JAK* 激酶并磷酸化 *STAT* 蛋白,形成 *STAT1/STAT2* 异二聚体;该二聚体进一步与 *IRF9* 结合形成 *ISGF3* 复合物,转入细胞核内结合干扰素刺激元件(*ISRE*),进而诱导 *ISG* 表达,最终使宿主细胞呈抗病毒状态^[83]。多种解旋酶通过调控该通路影响抗病毒免疫。*DDX10* 通过结合猪圆环病毒 3 型(*PCV3*)衣壳蛋白并激活 *IFN* 信号,拮抗 *PCV3* 复制^[84];而 *DDX21* 则负向调控 *IFN- β* 和 *ISG* 水平,促进 *PCV3* 复制^[85]。在猪繁殖与呼吸综合征病毒(*PRRSV*)感染中,*DDX21* 和 *DDX10* 均可通过激活 *IFN* 产生抑制病毒增殖,但 *PRRSV* 编码的 *E* 蛋白可通过诱导 *DDX10* 核质迁移并通过自噬溶酶体途径降解 *DDX10*,实现免疫逃逸^[86]。*DDX27* 则通过介导选择性自噬途径促进病毒结构蛋白 *GP2a* 降解,并激活 *IFN- β* 产生,抑制 *PRRSV* 复制^[87]。

值得注意的是,部分 *DEXD/H-box* 家族 RNA 解旋酶本身为 *ISG*,如 *DDX60* 和 *DDX60L*;而另一些则作为抑制剂阻断 *ISG* 异常活化,如 *DDX6*^[88]。在 *IFN* 刺激下,*DHX9* 可与 *STAT1* 直接结合,招募 RNA

聚合酶 II,促进 *ISG* 转录激活,这一机制独立于其胞质 RNA 识别功能,拓展了解旋酶在核免疫调控中的作用^[89]。在蛋白激酶 R 信号通路(*PKR*)中,*DHX36* 促进病毒诱导的 *PKR* 磷酸化和 *IFN- I* 生成^[90]。此外,Wu 等^[90]发现,病毒感染激活的 *Caspase3* 和 *Caspase6* 可使 *DDX21* 发生自体切割,进而负向调节 *IFN- β* 。

DEXD/H-box 家族 RNA 解旋酶在农业和水产养殖病害控制中也展现出重要价值。稻瘟病病菌 *DEXD/H-box* 家族编码基因 *VAD1* 已被鉴定为致病关键因子,通过设计靶向 *VAD1* 的 dsRNA 分子(如 ds*VAD1-5*),利用喷雾诱导基因沉默技术,可抑制稻瘟病病菌孢子萌发和致病性,为水稻抗病提供非转基因解决方案^[91]。在水产领域,尼罗罗非鱼(*Oreochromis niloticus*)*DDX43* (*OnDDX43*)已被成功鉴定,其可通过与 *TRIF* 相互作用正向调控 *IFN- β* 的表达,为鱼类疫病防治提供了新的潜在研究靶点^[92]。

综上所述,*DEXD/H-box* 家族 RNA 解旋酶通过多维度、多层次的调控机制,形成精细的天然免疫平衡网络,在抗病毒、抗细菌免疫及农业病害防治中均发挥重要作用。

5 展 望

本文系统阐述了 *DEXD/H-box* 家族 RNA 解旋酶在天然免疫调控中的动态平衡机制。该类解旋酶既能识别病原核酸,激活 *RLR*、*TLR*、*NLR* 等介导的天然免疫信号通路以增强免疫应答,也可通过负反馈调节或翻译后修饰防止过度炎症,维持免疫反应的时空特异性。这一双重调控功能使得 *DEXD/H-box* 家族 RNA 解旋酶成为连接病原识别与免疫效应的重要枢纽,其多维度调控机制为深入理解宿主防御提供了新视角。

目前,大多数研究集中于 *DEXD/H-box* 家族 RNA 解旋酶的抗病毒作用,但最新研究进展表明,部分 DNA 传感解旋酶同样可通过生化检测感染细胞胞质中释放的细菌 DNA,交叉调控 *NF- κ B*、丝裂原活化蛋白激酶(*MAPK*)等信号通路,协调促炎因子与抗菌肽的合成,并参与自噬溶酶体途径以清除胞内病原体。这种功能可塑性为靶向干预提供了独特机遇:小分子激动剂(如激活 *RIG-I* 用于抗肿瘤治疗)与抑制剂(如靶向 *DDX3* 用于抗病毒治疗)已进入临床验证阶段;而联合疗法(如 *DDX41-*STING** 轴

联用抗生素)有望突破耐药菌治疗的瓶颈。

未来研究需进一步整合 DEXD/H-box 家族 RNA 解旋酶在感染、炎症及组织修复中的多重角色,深入解析其在亚细胞定位、翻译后修饰(如泛素化、磷酸化)及与其他信号分子互作中的动态调控网络。结合多学科研究手段,从分子机制到临床转化全面突破,为感染性疾病、癌症及自身免疫病的治疗开辟新路径,并为新型抗病毒及抗菌策略提供坚实的理论依据。

参考文献:

- [1] Zhang Z Q, Kim T, Bao M S, et al. *DDX1, DDX21, and DHX36* helicases form a complex with the adaptor molecule TRIF to sense dsRNA in dendritic cells[J]. *Immunity*, 2011, 34(6):866-878.
- [2] Fullam A, Schröder M. DEXD/H-box RNA helicases as mediators of anti-viral innate immunity and essential host factors for viral replication[J]. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Gene Regulatory Mechanisms*, 2013, 1829(8):854-865.
- [3] De Bortoli F, Espinosa S, Zhao R. DEAH-box RNA helicases in pre-mRNA splicing[J]. *Trends in Biochemical Sciences*, 2021, 46(3):225-238.
- [4] Linder P, Jankowsky E. From unwinding to clamping: the DEAD box RNA helicase family[J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2011, 12(8):505-516.
- [5] Shen L, Pelletier J. General and target-specific DEXD/H RNA helicases in eukaryotic translation initiation[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(12):4402.
- [6] Liu J, Qian C, Cao X T. Post-translational modification control of innate immunity[J]. *Immunity*, 2016, 45(1):15-30.
- [7] Liu G Q, Gack M U. Distinct and orchestrated functions of RNA sensors in innate immunity[J]. *Immunity*, 2020, 53(1):26-42.
- [8] Brisse M, Ly H. Comparative structure and function analysis of the RIG-I-like receptors: RIG-I and MDA5[J]. *Frontiers in Immunology*, 2019, 10:1586.
- [9] Rehwinkel J, Gack M U. RIG-I-like receptors: their regulation and roles in RNA sensing[J]. *Nature Reviews Immunology*, 2020, 20(9):537-551.
- [10] Ablasser A, Hur S. Regulation of cGAS- and RLR-mediated immunity to nucleic acids[J]. *Nature Immunology*, 2020, 21(1):17-29.
- [11] Oshiumi H, Sakai K, Matsumoto M, et al. DEAD/H BOX 3 (*DDX3*) helicase binds the RIG-I adaptor IPS-1 to up-regulate IFN-beta-inducing potential[J]. *European Journal of Immunology*, 2010, 40(4):940-948.
- [12] Gringhuis S I, Hertoghs N, Kaptein T M, et al. HIV-1 blocks the signaling adaptor MAVS to evade antiviral host defense after sensing of abortive HIV-1 RNA by the host helicase *DDX3*[J]. *Nature Immunology*, 2017, 18(2):225-235.
- [13] Schröder M, Baran M, Bowie A G. Viral targeting of DEAD box protein 3 reveals its role in TBK1/IKKepsilon-mediated IRF activation[J]. *The EMBO Journal*, 2008, 27(15):2147-2157.
- [14] Li G H, Feng T T, Pan W, et al. DEAD-box RNA helicase *DDX3X* inhibits DENV replication via regulating type one interferon pathway[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2015, 456(1):327-332.
- [15] Miyashita M, Oshiumi H, Matsumoto M, et al. *DDX60*, a DEXD/H box helicase, is a novel antiviral factor promoting RIG-I-like receptor-mediated signaling[J]. *Molecular and Cellular Biology*, 2011, 31(18):3802-3819.
- [16] Grünvogel O, Esser-Nobis K, Reustle A, et al. *DDX60L* is an interferon-stimulated gene product restricting hepatitis C virus replication in cell culture[J]. *Journal of Virology*, 2015, 89(20):10548-10568.
- [17] Núñez R D, Budt M, Saenger S, et al. The RNA helicase *DDX6* associates with RIG-I to augment induction of antiviral signaling[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2018, 19(7):1877.
- [18] Patabhi S, Knoll M L, Gale M, et al. *DHX15* is a coreceptor for RLR signaling that promotes antiviral defense against RNA virus infection[J]. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, 2019, 39(6):331-346.
- [19] Hage A, Bharaj P, Van Tol S, et al. Regulation of RIG-I antiviral function by the RNA helicase *DHX16* and unanchored polyubiquitin chains[J]. *The Journal of Immunology*, 2020, 204(1):7010.
- [20] Hage A, Bharaj P, Van Tol S, et al. The RNA helicase *DHX16* recognizes specific viral RNA to trigger RIG-I-dependent innate antiviral immunity[J]. *Cell Reports*, 2022, 38(10):110434.
- [21] Qiao Y, Zhu S, Yang N, et al. The RNA helicase *DHX35* functions as a co-sensor for RIG-I-mediated innate immunity[J]. *PLoS Pathogens*, 2024, 20(7):1012379.
- [22] Zhu Q Y, Tan P, Li Y Y, et al. *DHX29* functions as an RNA co-sensor for MDA5-mediated EMCV-specific antiviral immunity[J]. *PLoS Pathogens*, 2018, 14(2):1006886.
- [23] Sugimoto N, Mitoma H, Kim T, et al. Helicase proteins *DHX29* and RIG-I cosense cytosolic nucleic acids in the human airway system[J]. *PNAS*, 2014, 111(21):7747-7752.
- [24] Ma Z, Moore R, Xu X X, et al. *DDX24* negatively regulates cytosolic RNA-mediated innate immune signaling[J]. *PLoS Pathogens*, 2013, 9(10):1003721.
- [25] Liu W J, Chen Y, Liu Y, et al. The DEXD/H-box helicase *DHX40* is a novel negative regulator during GCRV infection via targeting the host RLR helicases and viral nonstructural protein NS38[J]. *Fish & Shellfish Immunology*, 2024, 151:109730.
- [26] Stone A E L, Thompson A B, Jamieson A W, et al. *DDX39A* interacts with LCP2 to inhibit RLR responses[J]. *The Journal of Immunology*, 2020, 204(1_Supplement):683.
- [27] Shi P D, Guo Y Y, Su Y X, et al. SUMOylation of *DDX39A* alters binding and export of antiviral transcripts to control innate immuni-

- ty[J]. Journal of Immunology, 2020, 205(1): 168-180.
- [28] Szymura S J, Bernal G M, Wu L T, et al. *DDX39B* interacts with the pattern recognition receptor pathway to inhibit NF- κ B and sensitize to alkylating chemotherapy[J]. BMC Biology, 2020, 18(1): 32.
- [29] Zhang Y W, Cen J, Yuan G L, et al. *DDX5* inhibits type I IFN production by promoting degradation of TBK1 and disrupting formation of TBK1-TRAF3 complex[J]. Cellular and Molecular Life Sciences, 2023, 80(8): 212.
- [30] Gu L L, Fullam A, McCormack N, et al. *DDX3* directly regulates TRAF3 ubiquitination and acts as a scaffold to co-ordinate assembly of signalling complexes downstream from MAVS[J]. The Biochemical Journal, 2017, 474(4): 571-587.
- [31] Zhang R, Cheng M, Liu B X, et al. DEAD-box helicase *DDX6* facilitated RIG-I-mediated type-I interferon response to EV71 infection[J]. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 2021, 11: 725392.
- [32] Zhang Z Q, Yuan B, Lu N, et al. *DHX9* pairs with IPS-1 to sense double-stranded RNA in myeloid dendritic cells[J]. Journal of Immunology, 2011, 187(9): 4501-4508.
- [33] Zhang J Y, Zhang L Y, Liu D K, et al. Helicase protein *DDX11* as a novel antiviral factor promoting RIG-I-MAVS-mediated signaling pathway[J]. mBio, 2024, 15(12): 202824.
- [34] Mosallanejad K, Sekine Y, Ishikura-Kinoshita S, et al. The DEAH-box RNA helicase *DHX15* activates NF- κ B and MAPK signaling downstream of MAVS during antiviral responses[J]. Science Signaling, 2014, 7(323): 40.
- [35] Zhang L J, Zhang Y Z, Wang R Q, et al. SARS-CoV-2 infection of intestinal epithelia cells sensed by RIG-I and *DHX15* evokes innate immune response and immune cross-talk[J]. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 2023, 12: 1035711.
- [36] Ruan J, Cao Y G, Ling T, et al. *DDX23*, an evolutionary conserved dsRNA sensor, participates in innate antiviral responses by pairing with TRIF or MAVS[J]. Frontiers in Immunology, 2019, 10: 2202.
- [37] Li J, Fang P X, Zhou Y R, et al. DEAD-box RNA helicase 21 negatively regulates cytosolic RNA-mediated innate immune signaling[J]. Frontiers in Immunology, 2022, 13: 956794.
- [38] Qin W, Liu Y K, Xiao J, et al. *DDX23* of black carp negatively regulates MAVS-mediated antiviral signaling in innate immune activation[J]. Developmental & Comparative Immunology, 2023, 146: 104727.
- [39] Liu Y, Lu N, Yuan B, et al. The interaction between the helicase *DHX33* and IPS-1 as a novel pathway to sense double-stranded RNA and RNA viruses in myeloid dendritic cells[J]. Cellular & Molecular Immunology, 2014, 11(1): 49-57.
- [40] Zheng Q L, Hou J, Zhou Y, et al. Corrigendum: the RNA helicase *DDX46* inhibits innate immunity by entrapping m(6)A-demethylated antiviral transcripts in the nucleus[J]. Nature Immunology, 2017, 18(12): 1361.
- [41] Xu S J, Xie J Y, Zhang X B, et al. *DDX56* antagonizes IFN- β production to enhance EMCV replication by inhibiting IRF3 nuclear translocation[J]. Veterinary Microbiology, 2022, 264: 109304.
- [42] Li D, Fu S Z, Wu Z Q, et al. *DDX56* inhibits type I interferon by disrupting assembly of IRF3-IPO5 to inhibit IRF3 nucleus import[J]. Journal of Cell Science, 2020, 133(4): 244681.
- [43] Zhang K L, Zhang Y F, Xue J, et al. *DDX19* inhibits type I interferon production by disrupting TBK1-IKK ϵ -IRF3 interactions and promoting TBK1 and IKK ϵ degradation[J]. Cell Reports, 2019, 26(5): 1258-1272.
- [44] Ishaq M, Ma L, Wu X Y, et al. The DEAD-box RNA helicase *DDX1* interacts with RelA and enhances nuclear factor kappaB-mediated transcription[J]. Journal of Cellular Biochemistry, 2009, 106(2): 296-305.
- [45] Zhou Y R, Wu W, Xie L L, et al. Cellular RNA helicase *DDX1* is involved in transmissible gastroenteritis virus nsp14-induced interferon-beta production[J]. Frontiers in Immunology, 2017, 8: 940.
- [46] Xue Q, Liu H S, Zeng Q Y, et al. The DEAD-box RNA helicase *DDX1* interacts with the viral protein 3D and inhibits foot-and-mouth disease virus replication[J]. Virologica Sinica, 2019, 34(6): 610-617.
- [47] Xiang N, He M, Ishaq M, et al. The DEAD-box RNA helicase *DDX3* interacts with NF- κ B subunit p65 and suppresses p65-mediated transcription[J]. PLoS One, 2016, 11(10): 164471.
- [48] Ng Y C, Chung W C, Kang H R, et al. A DNA-sensing-independent role of a nuclear RNA helicase, *DHX9*, in stimulation of NF- κ B-mediated innate immunity against DNA virus infection[J]. Nucleic Acids Research, 2018, 46(17): 9011-9026.
- [49] Tanaka K, Tanaka T, Nakano T, et al. Knockdown of DEAD-box RNA helicase *DDX5* selectively attenuates serine 311 phosphorylation of NF- κ B p65 subunit and expression level of anti-apoptotic factor Bcl-2[J]. Cellular Signalling, 2020, 65: 109428.
- [50] Fitzgerald K A, Kagan J C. Toll-like receptors and the control of immunity[J]. Cell, 2020, 180(6): 1044-1066.
- [51] Kawai T, Akira S. Toll-like receptors and their crosstalk with other innate receptors in infection and immunity[J]. Immunity, 2011, 34(5): 637-650.
- [52] Dempsey A, Keating S E, Carty M, et al. Poxviral protein E3-altered cytokine production reveals that DEXD/H-box helicase 9 controls Toll-like receptor-stimulated immune responses[J]. The Journal of Biological Chemistry, 2018, 293(39): 14989-15001.
- [53] Huang Z X, Ge J, Pang J K, et al. Aberrant expression and dysfunction of TLR2 and its soluble form in chronic HBV infection and its regulation by antiviral therapy[J]. Antiviral Research, 2015, 118: 10-19.
- [54] Kim T, Pazhoor S, Bao M S, et al. Aspartate-glutamate-alanine-histidine box motif (DEAH)/RNA helicase A helicases sense microbial DNA in human plasmacytoid dendritic cells[J]. PNAS, 2010, 107(34): 15181-15186.

- [55] Xu J, Liu L Y, Zhi F J, et al. *DDX5* inhibits inflammation by modulating m6A levels of TLR2/4 transcripts during bacterial infection[J]. *EMBO Reports*, 2024, 25(2):770-795.
- [56] Tsai S Y, Segovia J A, Chang T H, et al. DAMP molecule S100A9 acts as a molecular pattern to enhance inflammation during influenza A virus infection; role of DDX21-TRIF-TLR4-MyD88 pathway[J]. *PLoS Pathogens*, 2014, 10(1):1003848.
- [57] Malik A, Kanneganti T D. Inflammasome activation and assembly at a glance[J]. *Journal of Cell Science*, 2017, 130(23):3955-3963.
- [58] Liu D L, Zeng X, Li X, et al. Advances in the molecular mechanisms of NLRP3 inflammasome activators and inactivators[J]. *Biochemical Pharmacology*, 2020, 175:113863.
- [59] Samir P, Kesavardhana S, Patmore D M, et al. *DDX3X* acts as a live-or-die checkpoint in stressed cells by regulating NLRP3 inflammasome[J]. *Nature*, 2019, 573(7775):590-594.
- [60] Kienes I, Bauer S, Gottschild C, et al. *DDX3X* links NLRP11 to the regulation of type I interferon responses and NLRP3 inflammasome activation[J]. *Frontiers in Immunology*, 2021, 12:653883.
- [61] Szappanos D, Tschisnarov R, Perlot T, et al. The RNA helicase *DDX3X* is an essential mediator of innate antimicrobial immunity[J]. *PLoS Pathogens*, 2018, 14(11):1007397.
- [62] Mitoma H, Hanabuchi S, Kim T, et al. The *DHX33* RNA helicase senses cytosolic RNA and activates the NLRP3 inflammasome[J]. *Immunity*, 2013, 39(1):123-135.
- [63] Li J N, Hu L, Liu Y Y, et al. *DDX19A* senses viral RNA and mediates NLRP3-dependent inflammasome activation[J]. *Journal of Immunology*, 2015, 195(12):5732-5749.
- [64] Wang S B, Narendran S, Hirahara S, et al. *DDX17* is an essential mediator of sterile NLR4 inflammasome activation by retrotransposon RNAs[J]. *Science Immunology*, 2021, 6(66):4493.
- [65] Wang P H, Zhu S, Yang L, et al. Nlrp6 regulates intestinal antiviral innate immunity[J]. *Science*, 2015, 350(6262):826-830.
- [66] Xing J J, Zhou X J, Fang M L, et al. *DHX15* is required to control RNA virus-induced intestinal inflammation[J]. *Cell Reports*, 2021, 35(12):109205.
- [67] Zhu S, Ding S Y, Wang P H, et al. Nlrp9b inflammasome restricts rotavirus infection in intestinal epithelial cells[J]. *Nature*, 2017, 546(7660):667-670.
- [68] Parvatiyar K, Zhang Z Q, Teles R M, et al. The helicase *DDX41* recognizes the bacterial secondary messengers cyclic di-GMP and cyclic di-AMP to activate a type I interferon immune response[J]. *Nature Immunology*, 2012, 13(12):1155-1161.
- [69] Briard B, Place D E, Kanneganti T D. DNA sensing in the innate immune response[J]. *Physiology*, 2020, 35(2):112-124.
- [70] 吴旭坤. *DDX1* 调控 HSV-1 诱导的 I 型干扰素产生[D]. 昆明: 云南大学, 2023.
- [71] Singh R S, Vidhyasagar V, Yang S Z, et al. *DDX41* is required for cGAS-STING activation against DNA virus infection[J]. *Cell Reports*, 2022, 39(8):110856.
- [72] Moriyama M, Koshiba T, Ichinohe T. Influenza A virus M2 protein triggers mitochondrial DNA-mediated antiviral immune responses[J]. *Nature Communications*, 2019, 10:4624.
- [73] Yang X J, Hou J, Li X Z, et al. Expression of helicase *DDX41* in human dental pulp tissues and cells[J]. *Journal of Southern Medical University*, 2015, 35(4):587-590.
- [74] Ma J X, Li J Y, Fan D D, et al. Identification of DEAD-box RNA helicase *DDX41* as a trafficking protein that involves in multiple innate immune signaling pathways in a zebrafish model[J]. *Frontiers in Immunology*, 2018, 9:1327.
- [75] 胡霁欢. 鱼类 *DDX41* 和 *ZDHHC11* 通过 STING 依赖的信号通路启动先天免疫反应[D]. 南昌: 南昌大学, 2024.
- [76] 陈锐达. *DDX3X* 对抗病毒天然免疫的影响研究[D]. 昆明: 云南大学, 2023.
- [77] Xie J Y, Li X R, Yang S Y, et al. *DDX56* inhibits PRV replication through regulation of IFN- β signaling pathway by targeting cGAS[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2022, 13:932842.
- [78] Zhao C Y, Zhao W. TANK-binding kinase 1 as a novel therapeutic target for viral diseases[J]. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 2019, 23(5):437-446.
- [79] Chen Z Q, Zhang J Y, Feng T T, et al. *DDX20* positively regulates the interferon pathway to inhibit viral infection[J]. *Antiviral Research*, 2024, 225:105875.
- [80] 刘彦峰, 欧晓晴, 贺赛男, 等. RNA 解旋酶 *DDX46* 敲除对新城疫病毒复制和抗病毒免疫的影响[J]. *中国动物传染病学报*, 2025, 33(4):1-8.
- [81] Feng T T, Sun T, Li G H, et al. DEAD-box helicase *DDX25* is a negative regulator of type I interferon pathway and facilitates RNA virus infection[J]. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2017, 7:356.
- [82] Pallett M A, Lu Y X, Smith G L. *DDX50* is a viral restriction factor that enhances IRF3 activation[J]. *Viruses*, 2022, 14(2):316.
- [83] Raftery N, Stevenson N J. Advances in anti-viral immune defence: revealing the importance of the IFN JAK/STAT pathway[J]. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2017, 74(14):2525-2535.
- [84] Zhou J W, Zhu N, Dai Q H, et al. DEAD-box RNA helicase 10 inhibits porcine circovirus type 3 replication by interacting with the viral capsid protein and activating interferon responses[J]. *Journal of Virology*, 2025, 99(6):57625.
- [85] Sun H Y, Dai Q H, Zhou B Y, et al. *DDX21* promotes PCV3 replication by binding to cap protein and inhibiting interferon responses[J]. *Viruses*, 2025, 17(2):1-13.
- [86] 李佳. 解旋酶 *DDX21* 和 *DDX10* 对 PRRSV 增殖的影响及其作用机制[D]. 武汉: 华中农业大学, 2022.
- [87] Chen B H, Luo Y Y, Chen Y J, et al. The DEAD-box RNA helicase 27 negatively regulates the replication of porcine reproductive and respiratory syndrome virus by mediating GP2a autophagy degradation and inducing interferon- β production[J]. *Frontiers in Immunology*, 2025, 16:1587647.

- [88] Lumb J H, Li Q, Popov L M, et al. *DDX6* represses aberrant activation of interferon-stimulated genes [J]. *Cell Reports*, 2017, 20 (4):819-831.
- [89] Ren X X, Wang D C, Zhang G R, et al. Nucleic *DDX9* cooperates with *STAT1* to transcribe interferon-stimulated genes [J]. *Science Advances*, 2023, 9(5):eadd5005.
- [90] Wu W, Qu Y, Yu S Q, et al. Caspase-dependent cleavage of *DDX21* suppresses host innate immunity [J]. *mBio*, 2021, 12(3): 100521.
- [91] 王教瑜,路子琪,王 静,等. 一种靶向稻瘟病菌 *VAD1* 基因的 dsRNA 分子:CN117230064A [P]. 2023-12-15.
- [92] Zhou X, Gao F Y, Lu M X, et al. *DDX43* recruits TRIF or IPS-1 as an adaptor and activates the IFN- β pathway in Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*) [J]. *Molecular Immunology*, 2022, 143:7-16.

(责任编辑:黄克玲)