

综述

Jurkat 细胞模型在感染性疾病研究中的应用进展

陈经纶 综述 农光民 审校

(广西医科大学第一附属医院儿科, 广西南宁 530021)

[摘要] 感染性疾病可由多种病原体感染人体引起, 人体感染病原体后可产生特异性免疫反应。T 细胞产生的免疫应答是细胞免疫, 在人体抗感染中发挥重要作用, 可参与免疫防护及导致免疫病理。各种感染性疾病的转归与细胞免疫功能有密切关系, 尤其与 T 细胞的功能密切相关。Jurkat 细胞属于人急性 T 淋巴细胞白血病细胞系, Jurkat 细胞模型可模拟 T 淋巴细胞功能, 在 T 细胞信号转导、细胞因子和受体表达的体外研究中应用广泛, 对各类感染性疾病的治疗和机制研究也具有重要的参考和指导作用。Jurkat 细胞模型已广泛应用于病毒性疾病及非典型病原体的体外研究, 而使用 Jurkat 细胞模型的寄生虫感染研究目前仍少见。本文就 Jurkat 细胞模型在感染性疾病研究中的应用进展进行综述。 [中国当代儿科杂志, 2018, 20(3): 236-242]

[关键词] Jurkat 细胞; T 细胞; 细胞模型; 感染性疾病

Advances in application of Jurkat cell model in research on infectious diseases

CHEN Jing-Lun, NONG Guang-Min. Department of Pediatrics, First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China (Email: chankinglun@foxmail.com)

Abstract: Infectious diseases can be caused by multiple pathogens, which can produce specific immune response in human body. The immune response produced by T cells is cellular immunity, which plays an important role in the anti-infection process of human body, and can participate in immunological protection and cause immunopathology. The outcome of various infectious diseases is closely related to cellular immune function, especially the function of T cells. Jurkat cells belong to the human acute T lymphocyte leukemia cell line. Jurkat cell model can simulate the function T lymphocytes, so it is widely used in the *in vitro* studies of T cell signal transduction, cytokines, and receptor expression, and can provide reference and guidance for the treatment of various infectious diseases and the research on their pathogenesis. The Jurkat cell model has been widely used in the *in vitro* studies of viral diseases and atypical pathogens, but parasitic infection studies using the Jurkat cell model are still rare. This article reviews advances in the application of Jurkat cell model in the research on infectious diseases. [Chin J Contemp Pediatr, 2018, 20(3): 236-242]

Key words: Jurkat cell; T cell; Cell model; Infectious disease

感染性疾病是临床常见疾病之一, 可由多种病原体通过不同方式感染人体并出现临床症状。常见的病原体包括微生物(病毒、衣原体、支原体、立克次体、细菌、螺旋体和真菌等)和寄生虫等。以病毒感染为例, 人体感染病毒后可产生特异性免疫反应。由于病毒是细胞内寄生的微生物, 特异性抗体不能直接进入细胞内, 病毒感染引起的细胞免疫反应可通过 T 细胞直接溶解和破坏感染病毒的细胞以消除病毒; 或通过释放淋巴因子,

增强 T 细胞及其他免疫活性细胞如巨噬细胞、B 淋巴细胞等对病毒的免疫反应。T 细胞产生的免疫应答是细胞免疫, 在人体抗感染中发挥重要作用, 既参与免疫防护, 又是导致免疫病理的重要因素。各种感染性疾病的转归与细胞免疫功能有密切关系, 尤其与 T 细胞的功能密切相关。Jurkat 细胞属于人急性 T 淋巴细胞白血病细胞系, 其细胞特性稳定, 培养方法简单。Jurkat 细胞模型已广泛应用于病毒性疾病及非典型病原体如肺炎衣原体和沙

[收稿日期] 2017-12-09; [接受日期] 2018-02-05

[基金项目] 国家自然科学基金(81460251); 广西壮族自治区手足口病防治研究资金(2014249)。

[作者简介] 陈经纶, 女, 硕士研究生。

眼衣原体的体外研究,尤其在人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)和人类嗜T细胞病毒(human T-cell leukemia virus, HTLV)感染的机制和信号调节等研究中应用较多;而寄生虫感染常通过建立动物模型进行体外研究,使用Jurkat细胞模型的寄生虫感染研究目前仍少见。本文就Jurkat细胞模型在感染性疾病研究中的应用进展进行综述。

1 Jurkat 细胞的特征

Jurkat细胞属于人急性T淋巴细胞白血病细胞/人淋巴瘤细胞,是一类永生化的T淋巴细胞系,在20世纪70年代末从一名14岁的T淋巴细胞白血病男性患者的周围血中分离出来。Jurkat细胞保留了人周围血T淋巴细胞的特性,经佛波酯和外源凝集素或抗T3单克隆抗体诱导后可产生大量白细胞介素-2(interleukin-2, IL-2)。IL-2又名T细胞生长因子,是所有T细胞亚群的生长因子,并可促进活化B细胞增殖,是调控免疫应答的重要因子,也参与抗体反应、造血和肿瘤监视。Jurkat细胞悬浮生长,细胞状态比较稳定,培养方式相对简单,生长速度较快,较易获得足够用于实验的细胞数量。其细胞形态为淋巴母细胞样,显微镜下观察,正常细胞状态为圆润透亮,似鱼卵。在T淋巴细胞免疫研究领域应用最广泛的是Jurkat E6-1细胞株,该细胞株克服了Jurkat细胞系建立初期易被支原体污染的缺点。

2 Jurkat 细胞模型在感染性疾病研究中的应用

2.1 Jurkat 细胞模型在 HIV 感染研究中的应用

HIV是获得性免疫缺陷综合征病毒,可特异性侵犯CD4⁺T淋巴细胞,引起CD4⁺T细胞数量进行性减少和功能进行性破坏,以及全身异常的免疫激活,从而导致机会性感染和肿瘤。

Fas相关性死亡结构域蛋白样白细胞介素1 β 转变酶抑制蛋白(Fas associated death domain like IL-1 β convening enzyme inhibitory protein, FLIP)是一种含有死亡结构域的蛋白质,c-FLIPL是其亚型之一,可竞争性结合Fas相关死亡结构域(Fas

associated death domain, FADD)发挥凋亡抑制作用。c-FLIPL通过激活蛋白-2来调节蛋白激酶C,以抑制在Jurkat细胞中由HIV-1 gp120引起的由Bax介导的细胞凋亡,进一步证实了gp120在分子例如c-FLIPL的参与下,在由HIV-1感染引起的凋亡细胞死亡中起着重要的作用^[1]。Tan等^[2]使用易感的Jurkat细胞系研究FLIP表达抑制HIV-1复制的机制,结果表明,c-FLIPL可能在多个环节中抑制HIV-1复制周期,包括病毒核糖核酸(ribonucleic acid, RNA)释放、转录、运输和集合。Wang等^[3]研究了在感染HIV-1和HIV-2的Jurkat细胞中与细胞凋亡相关蛋白水平的变化,在Jurkat细胞中Bcl-xL或FLIP的表达可导致对HIV病毒复制的显著抑制。HTLV-2的反义蛋白可正向调节HIV-1的复制^[4]。FADD是一个接头蛋白,其在死亡受体Fas等介导的细胞凋亡通路中具有重要的信号传导作用。Wang等^[5]研究在Jurkat细胞中敲除FADD对HIV-1复制的抑制作用,结果表明FADD作为宿主促凋亡蛋白,对调节HIV-1复制和繁殖有重要作用,凋亡通路的抑制可减少HIV-1复制和繁殖。

在HIV-1感染的Jurkat细胞中,HIV-1潜伏感染的复制可被甲型流感病毒激活,并通过细胞凋亡通路诱导细胞坏死的发生^[6]。Ren等^[7]通过用HIV-1潜伏感染的Jurkat细胞与树突细胞共培养,或用获得性免疫缺陷综合征相关病原体刺激树突细胞使之成熟,其分泌的肿瘤坏死因子- α 可使潜伏感染的HIV-1再活化。Lu等^[8]通过Jurkat细胞模型研究发现,溴结构域和末端外结构域抑制剂OTX15可通过正性转录延伸因子b重新激活潜伏感染的HIV-1,其可能是抗HIV-1潜伏感染治疗的一种候选药物。

Dahabieh等^[9]使用Jurkat细胞模型研究发现在感染期间,细胞的激活状态和核转录因子- κ B的活动可引起直接的非分泌性的HIV-1感染。在Jurkat细胞和外周血淋巴细胞中,IL-1 β 和IL-18可抑制HIV-1的复制,可能是通过细胞凋亡的信号参与了cap-3酶活性失活的作用^[10]。HIV-1 Tat在细胞质中的分布增加了Jurkat细胞对磺胺甲恶唑诱导的细胞死亡的敏感性^[11]。Amet等^[12]通过使用Jurkat细胞模型研究发现,HIV-1病毒粒子可从细胞表面获取补体激活调节因子来逃脱补体介导的细胞溶解,并确保病毒的传染性。糖基磷脂酰

肌醇的缺乏可降低传染性 HIV-1 的产量, 并使病毒粒子对补体的攻击敏感。Do 等^[13]使用 Jurkat 细胞模型研究发现, HIV-1 病毒学突触的三维成像显示了参与病毒传播的膜性结构, 这些结构与感染过程早期 HIV 快速传播有关, 有选择性的破坏这种膜的延伸极化和形成机制可能减少病毒的传播。

2.2 Jurkat 细胞模型在 HTLV 感染研究中的应用

HTLV 分为 I 型 (HTLV-I) 和 II 型 (HTLV-II), 分别是引起成人 T 细胞白血病和淋巴瘤的病原体, HTLV-I 可通过输血、注射或性接触等途径传播, 也可经胎盘、产道或哺乳等垂直传播。

Tax 蛋白可反式激活病毒的长末端重复序列 (long terminal repeat, LTR) 和宿主细胞基因的转录, 导致 T 细胞的增殖、转化, 在白血病致病机理中起重要作用。HTLV-1 Tax 蛋白可抑制无义介导的 mRNA 降解^[14]。Wang 等^[15]通过 Jurkat 细胞模型研究发现, HTLV-1 Tax 解除对自噬途径和 c-FLIP 表达的调控, 这两者均有助于抵抗死亡受体介导的细胞凋亡。由全反式维甲酸引起的 Tax 活化的人 Jurkat 白血病 T 细胞的生长抑制需要 c-Jun 氨基末端激酶 -1 的抑制, 表明 c-Jun 氨基末端激酶 -1 对 Tax 介导的 Jurkat 白血病细胞增殖是必需的^[16]。Alais 等^[17]使用 Jurkat LTR- 荧光素酶或 Jurkat LTR- 绿色荧光蛋白通讯细胞共同培养 HTLV-1 感染进行定量分析, 两者均反映 Tax 表达。Kusano 等^[18]使用 Jurkat 细胞及其他细胞系研究发现, MyoD 抑制素结构域蛋白可与 HTLV-1 Tax 特异性相互作用, 并通过改变亚细胞的分布和稳定性来负向调节 Tax 的反式激活功能。

HTLV-1 bZIP 因子是一种由基因组负链或互补链编码产生的病毒蛋白, 可抑制 Tax 介导的病毒基因表达和改变下游基因转录活性, 在 HTLV-1 致病机制上起着重要作用。Tanka-Nakanishi 等^[19]通过使用 Jurkat 细胞模型研究发现, HTLV-1 bZIP 因子通过扰乱叉头蛋白 O3A 的功能和改变其位置使 Bim 和 FasL 基因的转录受损, 阻断其细胞凋亡以促进 HTLV-1 感染的 T 细胞增殖。Takiuchi 等^[20]使用 Jurkat 细胞模型研究发现, HTLV-1 bZIP 因子通过减弱成人 T 细胞白血病细胞中核呼吸因子 -1 的功能来抑制酪氨酰 - 脱氧核糖核酸磷酸二酯酶 1 的表达, HTLV-1 bZIP/ 核呼吸因子 -1/ 酪氨酰 - 脱氧核糖核酸磷酸二酯酶 1 轴为成人 T 细胞白血病

提供了新的治疗靶点, 并可能解释了成人 T 细胞白血病致病机制中的基因组不稳定性。

Nakamura 等^[21]使用 Jurkat 细胞及其他细胞系研究发现, HTLV-1 直接感染唾液腺上皮细胞可改变其细胞功能, 并诱导出对干燥综合征患者唾液腺有利的小生态环境。Gross 等^[22]通过使用 Jurkat 细胞模型研究发现, HTLV-1 占据了宿主细胞因子的肌成束蛋白来促进病毒的释放和细胞间传播。

2.3 Jurkat 细胞模型在肠道病毒 71 型感染研究中的应用

肠道病毒 71 型 (enterovirus 71, EV71) 是引起婴幼儿手足口病的主要病原体之一, 还可引起严重的中枢神经系统疾病, 包括脊髓灰质炎样的麻痹、无菌性脑膜炎和脑干脑炎等。卫生部 2008 年已把手足口病规定为法定上报的传染病。杜伯雨等^[23]用 EV71 感染 Jurkat 细胞, 发现可引起 Jurkat 细胞的凋亡并导致 Jurkat 细胞分泌细胞因子 IL-2、干扰素 -1、IL-6 和 IL-10 的能力下降, 证明 EV71 病毒感染对机体免疫功能的影响是多方面的, 不但能诱导 T 细胞的凋亡, 还可引起 T 细胞分泌细胞因子的能力降低, 从而通过数量和功能影响参与免疫应答的 T 淋巴细胞。Chen 等^[24]用 EV71 感染 Jurkat 细胞发现可刺激促炎性细胞因子的产生, 如肿瘤坏死因子 - α 和巨噬细胞迁徙抑制因子, 并诱导巨噬细胞迁徙抑制因子 mRNA 的从头合成和释放, 研究结果认为, 由 EV71 感染的免疫细胞诱导的肿瘤坏死因子 - α 和巨噬细胞迁徙抑制因子的产生, 可能在 EV71 感染期间引起促炎性细胞因子的暴发。Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLR) 在获得性免疫中具有识别作用, 可调控获得性免疫应答类型。荏静等^[25]通过使用 Jurkat 细胞模型研究 TLR 在 EV71 感染人 T 细胞中的表达情况, 阐明其在 EV71 致炎症反应机制中的作用。研究发现, EV71 感染 Jurkat 细胞后 TLR7 mRNA 和 MyD88 蛋白的表达均增加, 说明 EV71 主要通过 TLR7 被免疫活性细胞识别, TLR7 下游信号通路被激活, 启动机体抗病毒免疫, 诱导产生大量促炎因子参与感染致炎症反应的病理过程。

2.4 Jurkat 细胞模型在 EB 病毒感染研究中的应用

EB 病毒 (Epstein-Barr virus, EBV) 感染是多种恶性肿瘤如鼻咽癌的病因之一, 主要感染人类口咽部的上皮细胞和 B 淋巴细胞。EBV 感染人体

后能导致 T 淋巴细胞亚群出现各种改变。目前已公认在活动性 EBV 感染患者中 CD8⁺T 细胞的比例增高,尤其是 CD8⁺CD38⁺ 激活亚群明显增高。Siddiquey 等^[26]使用 Jurkat 细胞及其他细胞系研究伏立诺他的抗肿瘤作用,发现伏立诺他通过诱导细胞凋亡或细胞周期阻滞,对 EBV 相关的 T 细胞和自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)淋巴瘤有显著的抑制作用,并可能成为治疗方案的另一种选择。Kawada 等^[27]使用 Jurkat 细胞及其他细胞系研究发现哺乳动物中,西罗莫司靶蛋白抑制剂在 EBV 相关的 T 细胞和 NK 细胞淋巴瘤细胞中可诱导细胞周期阻滞并抑制肿瘤生长,是一种很有前景的改良治疗新方法。Huang 等^[28]通过 Jurkat 细胞模型研究发现,EBV 编码的 miR-BART20-5p 和 miR-BART8 通过抑制 γ -干扰素(interferon- γ , IFN- γ) STAT1 通路引起鼻 NK 细胞淋巴瘤的病程进展。Chen 等^[29]使用 Jurkat 细胞模型研究发现,miRNA-150 的再表达可通过 c-Myb 的体外调节来诱导 EBV 阳性伯基特淋巴瘤的分化。

2.5 Jurkat 细胞模型在痢疾阿米巴感染研究中的应用

痢疾阿米巴根据形态变化可分为滋养体期、包裹前期和包裹期,主要寄生于结肠内,引起阿米巴痢疾或阿米巴结肠炎,在一定条件下可扩延至肝、肺、脑、泌尿生殖系及其他部位,形成溃疡和脓肿。Teixeira 等^[30]通过 Jurkat 细胞模型研究由肠道原生动物痢疾阿米巴引起的细胞凋亡宿主细胞的 C1q 和胶原凝集素依赖的吞噬作用,表示 C1q 和甘露糖结合凝集素可以作为凋亡细胞的噬菌素,刺激痢疾阿米巴的吞噬作用,至少在一定程度上是由胶原凝集素尾域所引起的。阿米巴磷脂酸肌醇-3-激酶和蛋白激酶 C 在由痢疾阿米巴引起的细胞凋亡蛋白酶非依赖性的 Jurkat 细胞凋亡中有重要作用^[31]。

2.6 Jurkat 细胞模型在丙型肝炎病毒感染研究中的应用

丙型肝炎由丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)主要通过血液传播,机体免疫难以有效清除病毒。HCV 核心蛋白可影响宿主细胞凋亡和免疫系统的功能,在 HCV 感染的病理发生、慢性化以及宿主细胞的恶性转化等过程中起重要作用。HCV 核心蛋白足够引起活化 T 细胞核因子核转位和细胞周期进展减慢,通过使用全基因组芯片,

可确定在表达 HCV 核心蛋白的 Jurkat 细胞中新的基因的上调^[32]。Dominguez-Villar 等^[33]研究在表达 HCV 核心蛋白的 CD4⁺ Jurkat 细胞中叉头盒蛋白 3 的上调和抑制功能的诱导,发现表达 HCV 核心蛋白的 Jurkat 细胞中可见叉头盒蛋白 3 和细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原 4 的上调,并可抑制 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞对抗 CD3 抗 CD28 刺激的反应。Park 等^[34]通过 Jurkat 细胞模型研究发现, T 细胞表达的 HIV-1 Nef 可通过导管转移到肝细胞并增强 HCV 的复制, HIV-1 Nef 是加速肝脏发病进程的关键因素,通过增强 HCV 复制和调节关键的细胞内和细胞外分子来进行肝脏的衰变。

2.7 Jurkat 细胞模型在其他感染性疾病研究中的应用

2.7.1 麻疹病毒

麻疹病毒是麻疹的病原体,麻疹是儿童常见的一种急性传染病,其传染性很强,以皮丘疹、发热及呼吸道症状为特征。麻疹病后人体可获得终生免疫力。麻疹病毒通过抑制淋巴细胞增殖引起长期的免疫抑制。Parrula 等^[35]使用 Jurkat 细胞及其他细胞系研究发现, I 型干扰素的分泌与肿瘤细胞对 I 型干扰素反应能力的缺失有密切关系,根据 I 型干扰素筛选肿瘤细胞可为麻疹病毒疗法选择候选病人提供依据。Achard 等^[36]研究发现,溶瘤性麻疹病毒通过刺激人骨髓和血浆树突细胞可诱导 Jurkat 细胞发生由肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体介导的细胞凋亡,结果表明血浆树突细胞有细胞毒性作用并可能参与抗肿瘤免疫反应。

2.7.2 埃博拉病毒

埃博拉病毒能引起人类和灵长类动物产生埃博拉出血热的烈性传染病,其病死率在 50%~90%,致死原因主要为中风、心肌梗塞、低血容量休克或多发性器官衰竭。埃博拉病毒的毒性主要来自其表面的糖蛋白,糖蛋白在病毒侵入宿主及发挥毒性中起关键作用。Wolf 等^[37]使用 Jurkat 细胞模型研究埃博拉病毒可溶糖蛋白调节淋巴细胞凋亡的能力和淋巴细胞对活化内皮细胞的黏附能力。研究发现,重组可溶糖蛋白单独作用或与肿瘤坏死因子- α 、死亡受体肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体、死亡受体联合作用均不会增加或减少 Jurkat 细胞的凋亡。此外, Jurkat 细胞对原始或活化的人脐静脉内皮细胞的黏附能力也不受可溶糖蛋白的影响。

2.7.3 柯萨奇病毒B型 柯萨奇病毒是一种肠病毒,分为A和B两类,为单股正链小RNA病毒。柯萨奇病毒B型感染可引起特征性传染性胸痛,可合并脑膜脑炎、心肌炎、发热、吉兰-巴雷综合征、肝炎、溶血性贫血和肺炎。柯萨奇病毒感染机体后引起的细胞免疫反应可造成心肌的炎症反应和免疫损伤。Shim等^[38]通过Jurkat细胞模型研究发现,柯萨奇病毒B组3型可通过cAMP/Rap1通路激活T细胞表面表达的淋巴细胞功能相关抗原-1,调节T细胞对心肌组织的浸润,提出VP2-cAMP-Rap1-淋巴细胞功能相关抗原-1轴可能是治疗柯萨奇病毒B组3型感染诱发心肌炎的一个潜在治疗靶点。

2.7.4 牛痘病毒 牛痘病毒是一种可引起牛产生轻微牛痘病灶的病毒,人若感染该病毒,只会产生轻微不适,并产生抗牛痘病毒的抵抗力。由于牛痘病毒与引起人类天花病的天花病毒具有相同抗原性质,人接种牛痘苗后,也可以同时获得抗天花病毒的免疫力。Melana等^[39]研究用牛痘病毒突变型Vp811持续感染Jurkat细胞的分子特征,结果发现IL-2、IL-2R α 和IL-6的表达增加,而IL-1 β 和IFN- γ 则无增长,并可引起HIV-1 LTR基因的转录激活,核转录因子- κ B和活化T细胞核因子也被激活,表明突变体中存在病毒基因参与的持久性和分子细胞的改变。

2.7.5 肺炎衣原体 肺炎衣原体可分为TwAR、考拉和马3个生物变种。TwAR对呼吸系统有致病性,最突出的是引起急性或慢性支气管炎和肺炎。肺炎衣原体感染后多引起以I型辅助T细胞型细胞免疫反应为主的特异性免疫,多呈慢性或持续状态。Kobayashi等^[40]探讨了在蛋白多糖低表达的人淋巴Jurkat细胞中肺炎衣原体的黏附和感染的机制。此外,肺炎衣原体感染可抑制Jurkat细胞增殖,伴有宿主细胞p70S6K的Thr389磷酸化衰减^[41]。IFN- γ 可调节免疫反应、清除病原体和影响预后等,是独立的保护因子。Ishida等^[42]认为肺炎衣原体在人Jurkat细胞中不受干扰素的控制,IFN- γ 并不从淋巴细胞中消除肺炎衣原体,而可能是为肺炎衣原体提供了一个庇护所来逃避固有免疫反应,该研究结果有直接的临床意义。

2.7.6 沙眼衣原体 沙眼衣原体是一类在细胞内寄生的微生物,其感染可引起沙眼、包涵体包

膜炎、泌尿生殖道感染和性病淋巴肉芽肿等疾病。沙眼衣原体可通过Jurkat细胞中免疫介质的衰减介导人巨噬细胞的抗炎作用^[43]。Kubo等^[44]用人淋巴Jurkat细胞建立沙眼衣原体L2血清型感染模型,为研究沙眼衣原体通过淋巴细胞运动向组织传播提供了新方法。

3 讨论

Jurkat细胞模型可模拟T淋巴细胞功能,具有易培养和低成本等优点,可减少实验动物和人体标本的使用,严格控制实验条件可增加组间可比性。然而,由于组织和细胞离体后独立生存在人工培养环境中,与体内环境相比仍有较大差异,因此我们在体外培养细胞用作实验对象时,对所得实验结果应尽量作出分析性的结论,而不应把实验结果外推至体内,轻易作出概括性的与体内等同的结论,否则将可能导致对结果的过度解释并得出错误结论。此外,使用Jurkat细胞模型研究感染性疾病时应考虑到,各种已建成的肿瘤细胞系或细胞株在长期传代中是否有发生遗传性改变的可能。长期传代的细胞系的染色体核型常常是不稳定的,也有可能发生基因突变、基因易位或缺失等变化,其结果可能导致细胞产生生物学性状上的变动。综上所述,Jurkat细胞模型已广泛应用于T细胞信号转导、细胞因子和受体的表达,以及各类感染性疾病的治疗和机制研究中,其实实验结果可作为人周围血淋巴细胞培养实验的基础研究和前期实验,对后续实验方向具有参考和指导作用。

[参 考 文 献]

- [1] Wang X, Zhao J, Tang S, et al. c-FLIPL regulates PKC via AP-2 to inhibit Bax-mediated apoptosis induced by HIV-1 gp120 in Jurkat cells[J]. Mol Cell Biochem, 2009, 330(1-2): 23-29.
- [2] Tan J, Wang X, Devadas K, et al. Some mechanisms of FLIP expression in inhibition of HIV-1 replication in Jurkat cells, CD4⁺ T cells and PBMCs[J]. J Cell Physiol, 2013, 228(12): 2305-2313.
- [3] Wang X, Viswanath R, Zhao J, et al. Changes in the level of apoptosis-related proteins in Jurkat cells infected with HIV-1 versus HIV-2[J]. Mol Cell Biochem, 2010, 337(1-2): 175-183.
- [4] Torresilla C, Carmo SD, Larocque E, et al. The antisense protein of HTLV-2 positively modulates HIV-1 replication[J]. Retrovirology, 2014, 11(Suppl 1): 118.

- [5] Wang X, Tan J, Zhao J, et al. Some findings of FADD knockdown in inhibition of HIV-1 replication in Jurkat cells and PBMCs[J]. *Mol Cell Biochem*, 2014, 393(1-2): 181-190.
- [6] Wang X, Tan J, Biswas S, et al. Pandemic influenza A (H1N1) virus infection increases apoptosis and HIV-1 replication in HIV-1 infected Jurkat cells[J]. *Viruses*, 2016, 8(2). pii: E33.
- [7] Ren XX, Ma L, Sun WW, et al. Dendritic cells matured by co-culturing with HIV-1 latently infected Jurkat T cells or stimulating with AIDS-associated pathogens secrete TNF- α to reactivate HIV-1 from latency[J]. *Virulence*, 2017, 8(8): 1732-1743.
- [8] Lu P, Qu X, Shen Y, et al. The BET inhibitor OTX015 reactivates latent HIV-1 through P-TEFb[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 24100.
- [9] Dahabieh MS, Ooms M, Brumme C, et al. Direct non-productive HIV-1 infection in a T-cell line is driven by cellular activation state and NF κ B[J]. *Retrovirology*, 2014, 11: 17.
- [10] Wang X, Mbondji-Wonje C, Zhao J, et al. IL-1 β and IL-18 inhibition of HIV-1 replication in Jurkat cells and PBMCs[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 473(4): 926-930.
- [11] Adeyanju K, Dekaban GA, Rieder MJ. Cytoplasmic distribution of HIV-1 tat sensitizes Jurkat T cells to sulphamethoxazole-hydroxylamine induced toxicity[J]. *HIV Curr Res*, 2016, 1(1): 1000105.
- [12] Amet T, Lan J, Shepherd N, et al. Glycosylphosphatidylinositol anchor deficiency attenuates the production of infectious HIV-1 and renders virions sensitive to complement attack[J]. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2016, 32(10-11): 1100-1112.
- [13] Do T, Murphy G, Earl LA, et al. Three-dimensional imaging of HIV-1 virological synapses reveals membrane architectures involved in virus transmission[J]. *J Virol*, 2014, 88(18): 10327-10339.
- [14] Mocquet V, Neusiedler J, Rende F, et al. Nonsense-mediated mRNA decay inhibition by HTLV-1 Tax protein[J]. *Retrovirology*, 2014, 11(Suppl 1): O61.
- [15] Wang W, Zhou J, Shi J, et al. Human T-cell leukemia virus type 1 Tax-deregulated autophagy pathway and c-FLIP expression contribute to resistance against death receptor-mediated apoptosis[J]. *J Virol*, 2014, 88(5): 2786-2798.
- [16] Parra E, Gutiérrez L. Growth inhibition of Tax-activated human Jurkat leukemia T cells by all-trans retinoic acid requires JNK-1 inhibition[J]. *Oncol Rep*, 2013, 29(1): 387-393.
- [17] Alais S, Dutartre H, Mahieux R. Quantitative analysis of human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) infection using co-culture with Jurkat LTR-luciferase or Jurkat LTR-GFP reporter cells[J]. *Methods Mol Biol*, 2017, 1582: 47-55.
- [18] Kusano S, Yoshimitsu M, Hachiman M, et al. I-mfa domain proteins specifically interact with HTLV-1 Tax and repress its transactivating functions[J]. *Virology*, 2015, 486: 219-227.
- [19] Tanaka-Nakanishi A, Yasunaga J, Takai K, et al. HTLV-1 bZIP factor suppresses apoptosis by attenuating the function of FoxO3a and altering its localization[J]. *Cancer Res*, 2014, 74(1): 188-200.
- [20] Takiuchi Y, Kobayashi M, Tada K, et al. HTLV-1 bZIP factor suppresses TDP1 expression through inhibition of NRF-1 in adult T-cell leukemia[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 12849.
- [21] Nakamura H, Takahashi Y, Yamamoto-Fukuda T, et al. Direct infection of primary salivary gland epithelial cells by human T lymphotropic virus type I in patients with Sjögren's syndrome[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2015, 67(4): 1096-1106.
- [22] Gross C, Wiesmann V, Millen S, et al. The Tax-inducible actin-bundling protein fascin is crucial for release and cell-to-cell transmission of human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) [J]. *PLoS Pathog*, 2016, 12(10): e1005916.
- [23] 杜伯雨, 白璐, 沈岩, 等. 肠道病毒 EV71 感染对 T 细胞免疫功能影响的研究 [J]. *医学研究杂志*, 2010, 39(8): 50-53.
- [24] Chen LC, Yeh TM. Enterovirus 71 infection of human immune cells induces the production of proinflammatory cytokines[J]. *J Biomed Lab Sci*, 2009, 21(3): 82-89.
- [25] 茆静, 何雅青, 余光清, 等. Toll 样受体 7 在肠道病毒 71 型感染人 Jurkat T 细胞诱导炎症因子中的作用 [J]. *中华预防医学杂志*, 2016, 50(3): 266-269.
- [26] Siddiquey MN, Nakagawa H, Iwata S, et al. Anti-tumor effects of suberoylanilide hydroxamic acid on Epstein-Barr virus-associated T cell and natural killer cell lymphoma[J]. *Cancer Sci*, 2014, 105(6): 713-722.
- [27] Kawada J, Ito Y, Iwata S, et al. mTOR inhibitors induce cell-cycle arrest and inhibit tumor growth in Epstein-Barr virus-associated T and natural killer cell lymphoma cells[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(21): 5412-5422.
- [28] Huang WT, Lin CW. EBV-encoded miR-BART20-5p and miR-BART8 inhibit the IFN- γ -STAT1 pathway associated with disease progression in nasal NK-cell lymphoma[J]. *Am J Pathol*, 2014, 184(4): 1185-1197.
- [29] Chen S, Wang Z, Dai X, et al. Re-expression of microRNA-150 induces EBV-positive Burkitt lymphoma differentiation by modulating c-Myb in vitro[J]. *Cancer Sci*, 2013, 104(7): 826-834.
- [30] Teixeira JE, Heron BT, Huston CD. C1q- and collectin-dependent phagocytosis of apoptotic host cells by the intestinal protozoan *Entamoeba histolytica*[J]. *J Infect Dis*, 2008, 198(7): 1062-1070.
- [31] Lee YA, Kim KA, Min A, et al. Amoebic PI3K and PKC is required for Jurkat T cell death induced by *Entamoeba histolytica*[J]. *Korean J Parasitol*, 2014, 52(4): 355-365.
- [32] Dominguez-Villar M, Muñoz-Suano A, Anaya-Baz B, et al. Hepatitis C virus core protein up-regulates anergy-related genes and a new set of genes, which affects T cell homeostasis[J]. *J Leukoc Biol*, 2007, 82(5): 1301-1310.
- [33] Dominguez-Villar M, Fernandez-Ponce C, Munoz-Suano A, et al. Up-regulation of FOXP3 and induction of suppressive function in CD4⁺ Jurkat T-cells expressing hepatitis C virus core protein[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2012, 123(1): 15-27.
- [34] Park IW, Fan Y, Luo X, et al. HIV-1 Nef is transferred from expressing T cells to hepatocytic cells through conduits and enhances HCV replication[J]. *PLoS One*, 2014, 9(6): e99545.
- [35] Parrula C, Fernandez SA, Landes K, et al. Success of measles virotherapy in ATL depends on type I interferon secretion and responsiveness[J]. *Virus Res*, 2014, 189: 206-213.
- [36] Achard C, Guillerme JB, Bruni D, et al. Oncolytic measles virus induces tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)-mediated cytotoxicity by human myeloid and

- plasmacytoid dendritic cells[J]. *Oncoimmunology*, 2016, 6(1): e1261240.
- [37] Wolf K, Beimforde N, Falzarano D, et al. The Ebola virus soluble glycoprotein (sGP) does not affect lymphocyte apoptosis and adhesion to activated endothelium[J]. *J Infect Dis*, 2011, 204 Suppl 3: S947-S952.
- [38] Shim SH, Kim DS, Cho W, et al. Coxsackievirus B3 regulates T-cell infiltration into the heart by lymphocyte function-associated antigen-1 activation via the cAMP/Rap1 axis[J]. *J Gen Virol*, 2014, 95(Pt 9): 2010-2018.
- [39] Melana SM, Pogo BG. Molecular characterization of Jurkat cells persistently infected with vaccinia virus mutant vp811[J]. *Intervirology*, 2005, 48(2-3): 89-96.
- [40] Kobayashi M, Ishida K, Matsuo J, et al. Chlamydia pneumoniae attachment and infection in low proteoglycan expressing human lymphoid Jurkat cells[J]. *Microb Pathog*, 2011, 51(3): 209-216.
- [41] Hirai I, Ebara M, Nakanishi S, et al. Jurkat cell proliferation is suppressed by Chlamydia (*Chlamydia*) pneumoniae infection accompanied with attenuation of phosphorylation at Thr389 of host cellular p70S6K[J]. *Immunobiology*, 2013, 218(4): 527-532.
- [42] Ishida K, Kubo T, Saeki A, et al. Chlamydia pneumoniae in human immortal Jurkat cells and primary lymphocytes uncontrolled by interferon- γ [J]. *Microbes infect*, 2013, 15(3): 192-200.
- [43] Azenabor AA, Cintrón-Cuevas J, Schmitt H, et al. Chlamydia trachomatis induces anti-inflammatory effect in human macrophages by attenuation of immune mediators in Jurkat T-cells[J]. *Immunobiology*, 2011, 216(12): 1248-1255.
- [44] Kubo T, Ishida K, Matsuo J, et al. Chlamydia trachomatis serovar L2 infection model using human lymphoid Jurkat cells[J]. *Microb Pathog*, 2012, 53(1): 1-11.

(本文编辑: 万静)

· 消息 ·

新生儿肺脏疾患临床管理与超声诊断学习班招生通知

使用超声诊断新生儿肺疾病是一个革命性的进展,可全面替代X线检查用于新生儿各种肺脏疾病的诊断和鉴别诊断,且具有更高的准确性和特异性。同时,可使患儿和广大医务工作者避免射线损害。不尽如此,在超声监测下指导新生儿肺疾病治疗,效果更显著。为了使这一技术惠及更多新生患儿,由中国医师协会新生儿科医师分会、新生儿科医师分会母源性疾病专业委员会主办、北京市朝阳区妇幼保健院承办的“新生儿肺脏疾患临床管理与超声诊断学习班”将于2018年4月6~8日在北京召开。重点内容包括:(1)新生儿常见肺部疾病的病因机制、临床特点及诊治进展;(2)超声基础及肺部超声基本原理;(3)新生儿各种肺脏疾病的超声诊断与鉴别诊断;(4)超声监测在新生儿肺部疾病治疗中的应用。本学习班适合新生儿科医师、儿科医师、重症医学科及超声科医师参加,即日起开始报名,研讨班限额280人。联系人:唐友池(电话:13311125996)。

中国医师协会新生儿科医师分会
新生儿科医师分会母源性疾病专业委员会
北京市朝阳区妇幼保健院
2018年1月19日