

DOI:10.3724/SP.J.1008.2015.00607

• 专题报道 •

## 埃博拉病毒与天然免疫

张景熙<sup>1,2\*</sup>, 李成忠<sup>1,3</sup>, 白冲<sup>2</sup>

1. 中国人民解放军第二批援利医疗队
2. 第二军医大学长海医院呼吸内科, 上海 200433
3. 第二军医大学长海医院感染科, 上海 200433

**[摘要]** 埃博拉病毒(Ebola virus, EBOV)引起的埃博拉病毒病(Ebola virus disease, EVD)是迄今发现的最凶猛的烈性传染病之一。EVD传染性强、死亡率高,目前尚无特效治疗方法。EBOV感染后能够引起机体出现一系列免疫反应,宿主出现特异性及非特异性抗病毒免疫缺陷是EVD致死的重要原因。本文就EBOV对人体天然免疫功能的影响及其相应对策的研究进展作一综述。

**[关键词]** 埃博拉病毒;天然免疫;干扰素类;紧密连接部;树突细胞;细胞因子风暴

**[中图分类号]** R 373.9 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2015)06-0607-05

### Ebola virus and innate immunity

ZHANG Jing-xi<sup>1,2\*</sup>, LI Cheng-zhong<sup>1,3</sup>, BAI Chong<sup>2</sup>

1. The Second Medical Team of the Chinese People's Liberation Army to Liberia
2. Department of Respiratory Medicine, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China
3. Department of Infectious Diseases, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

**[Abstract]** Ebola virus disease (EVD) caused by Ebola virus (EBOV) is one of the most violent infectious disease so far. It is so highly infective and fatal that there has been no effective treatment until now. Ebola viral infection can cause a series of immune responses. Specific and nonspecific antiviral innate immune deficiency in the hosts is a recognized important reason for EVD associated death. This paper reviews the influence of EBOV on innate immune reaction of humans and the corresponding countermeasures.

**[Key words]** Ebola virus; natural immunity; interferons; tight junctions; dendritic cells; cytokine storm

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2015, 36(6): 607-611]

埃博拉病毒(Ebola virus, EBOV)引起的埃博拉病毒病(Ebola virus disease, EVD)是迄今发现的最凶猛的烈性传染病之一<sup>[1]</sup>。此次自2014年3月起在西非地区暴发的大规模疫情已造成超过1万名患者死亡;确诊、可能与疑似病例则高达24 350人<sup>[2]</sup>。EBOV感染性极强,可通过直接接触感染者的血液、分泌物(唾液、精液等)、排泄物(粪便、尿液)、体液或其他感染组织、皮肤溃破伤口和被患者体液污染的物品(衣物、床单等)多种途径传播。病毒感染细胞后的快速繁殖播散可导致机体广泛出血、凝血功能障碍,并出现休克综合征、重要脏器功能衰竭等,危及生命,然而目前尚无特效治疗方法。

EBOV感染后能够引起机体出现一系列免疫反应,对宿主出现特异性及非特异性抗病毒免疫反应的缺陷<sup>[3-4]</sup>是EVD致死的重要原因。本文就EBOV对人体天然免疫功能的影响及其相应对策的研究进展作一综述。

### 1 EBOV生物学特征

1.1 形态与分类 EBOV属于丝状病毒科(Filoviridae)中埃博拉病毒属(Ebola virus)成员。根据EBOV基因组差异及宿主谱不同可分为5个亚型<sup>[5]</sup>,即:扎伊尔埃博拉病毒(Zaire-EBOV)、苏丹埃博拉病毒(Sudan-EBOV)、本迪布焦埃博拉病

**[收稿日期]** 2015-03-22 **[接受日期]** 2015-04-04

**[作者简介]** 张景熙,博士,副教授、副主任医师。

\* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-31161315, E-mail: jingxizhang2000@126.com

毒(Bundibugyo-EBOV)、塔伊森林埃博拉病毒(Tai Forest-EBOV)和莱斯顿埃博拉病毒(Reston-EBOV)。不同亚型 EBOV 的毒力差异较大,其中 Zaire-EBOV 的毒力最强,曾引起多次暴发流行,2014 年暴发流行于西非的 EVD 即为该种病毒所致<sup>[6]</sup>。

**1.2 EBOV 分子结构** EBOV 为一种线形管状单股负链 RNA 病毒,长约 300~1500 nm,直径约 80 nm。病毒常呈分枝状,毒力强的病毒通常呈现中等长度<sup>[7]</sup>。EBOV 基因组全长约 18.9 kb,编码 7 种病毒特异性结构蛋白<sup>[8]</sup>,基因顺序为 3-NP-VP35-VP40-GP-VP30-VP24-L-5<sup>[9]</sup>。VP35 和 VP30 为 2 种核糖核蛋白,结合在由 2 种核糖核蛋白及 1 条呈螺旋状线性负链 RNA 分子构成的病毒核心上,与病毒复制和转录有关。RNA 聚合酶结构蛋白 L 同样结合在病毒核心。核衣壳蛋白 NP 形成核壳体包裹病毒核心,对病毒 RNA 起保护作用<sup>[10]</sup>。VP24 和 VP40 2 种基质蛋白位于核衣壳与病毒包膜之间,较小的基质蛋白 VP24 参与 EBOV 核衣壳形成,较大的 VP40 帮助成熟病毒样颗粒(virus-like particles, VLPs)从感染细胞出芽并释放<sup>[11]</sup>。病毒最外层被病毒包膜包裹,此类包膜来源于宿主细胞膜,在包膜上有糖蛋白刺突,称为 GP 蛋白,是一种跨膜蛋白,相对分子质量为 $(150\sim 170)\times 10^3$ ,其主要功能是识别靶细胞上的病毒受体并促进 EBOV 与靶细胞膜融合感染宿主细胞,同时诱导机体产生中和抗体,是目前研制 EVD 疫苗的重要候选靶点<sup>[12]</sup>;在 EBOV 复制过程中,会释放一种可溶性蛋白称为 sGP,相对分子质量为 $(60\sim 70)\times 10^3$ ,可能参与 EBOV 的致病性<sup>[13-14]</sup>。

## 2 EBOV 对天然免疫功能的影响与治疗策略

**2.1 抑制干扰素表达与相关对策** 干扰素(interferon, IFN)表达系统是机体天然免疫抵抗病毒感染的一个重要组成部分。系统的信使分子识别病毒结构,激活信号通路,促进 IFN 表达。病毒感染细胞后,单链病毒 RNA 和 EBOV 转录过程中生成的双链 RNA(dsRNA)中间体分别被病原识别受体视黄酸诱导基因 I(retinoic acid-inducible gene I, RIG-I)/黑素瘤分化相关基因 5(melanoma differentiation-associated gene 5, MDA-5)识别和

Toll 样受体 7/8 识别,在 TANK 结合激酶(TANK-binding kinase 1, TBK-1)和 I $\kappa$ B 激酶(I $\kappa$ B kinase epsilon, IKKe)等细胞内激酶作用下,磷酸化转录因子 IRF-3/7 形成二聚体,向核内转移,激活 IFN 基因(IFN-stimulated genes, ISG)转录并产生 IFN。dsRNA 的存在被有助于 RNA 降解的内在 RNA 干扰机制识别从而抑制病毒复制。感染细胞产生的 IFN 与未受感染细胞上的 IFN 受体结合,激活信号转导转录活化子(signal transducer and activator of transcription, STAT)1/2 依赖的信号通路,引起细胞表达刺激 ISG,促进 IFN 等抗病毒蛋白表达发挥作用<sup>[15-16]</sup>。Wauquier 等<sup>[17]</sup>研究发现,EBOV 感染死亡患者血清中 IFN $\alpha$ 2 未见表达,较存活组明显降低。IFN 表达缺陷导致机体失去 IFN 抗病毒的保护作用。EBOV 的一些结构蛋白被认为参与这一过程。结构蛋白 VP24 通过破坏 STAT1 的核转移、抑制 ISGs 表达,阻碍 IFN- $\alpha/\beta$  和 IFN- $\gamma$  合成产生<sup>[18]</sup>。VP35 蛋白通过干扰 RIG-I 识别 dsRNA、形成 RNA 沉默复合物抑制病毒基因的降解、与 TBK-1 和 IKK 结合干扰 IRF-3 的磷酸化和核转移过程等多种机制抑制干扰素产生<sup>[19-20]</sup>。另外,VP35 通过与 IRF-7 和活化 STAT 蛋白抑制剂 1(protein inhibitor of activated STAT, PIAS1)形成复合物修饰转录因子 IRF-7 蛋白质,干扰其二聚体化和核转移<sup>[21]</sup>,通过抑制或逆转 dsRNA 蛋白激酶干扰 dsRNA 中间体与 RIG-I 的结合<sup>[22]</sup>。

目前已有研究报道了应对 EBOV 引起的 IFN 功能表达缺陷的干预措施。Smith 等<sup>[23]</sup>在动物模型中发现外源性给予 IFN- $\beta$  能够延长恒河猴 EVD 模型的生存时间。作为 I 型 IFN 诱导的细胞因子,tetherin 能够限制 EBOV VLPs 的释放和病毒颗粒的形成,避免病毒感染健康细胞。Kühl 等<sup>[24]</sup>发现 tetherin 能够轻度抑制 EBOV 在非人类哺乳动物的病毒播散,但在人体中的效果尚缺乏研究。干扰素诱导跨膜蛋白(interferon-induced transmembrane, IFTIM)家族具有阻止人类免疫缺陷病毒(HIV)、流感病毒、SARS 冠状病毒(SARS-CoV)等多种病毒侵入细胞的作用,被认为是细胞病毒防御的第一道防线<sup>[25]</sup>,在人体细胞广泛表达。其独特的预防病毒感染的作用正受到研究者的关注。Huang 等<sup>[26]</sup>发现 IFTIM1 对 EBOV 在细胞内的复制抑制作用

最强,IFTIM3 作用较弱,相关机制尚不明确,推测可能 IFTIM 通过影响组织蛋白酶 B 或溶菌酶活性发挥作用。

**2.2 破坏细胞间连接与相关对策** 细胞间紧密连接是内皮细胞或上皮细胞形成的一道物理屏障,具有抵御病原体侵袭细胞或侵犯深层组织结构的重要作用。病毒可通过两种方式侵袭黏膜或内皮层及黏膜/内皮下组织<sup>[27]</sup>: HIV 直接破坏构成紧密连接的不同蛋白引起连接不紧密、渗漏性增加,病毒经过细胞旁间隙趁虚而入直接与细胞基底膜受体结合引起感染并直接侵入间质及血管;丙型肝炎病毒(HCV)则与紧密连接蛋白 claudin-1 直接结合形成病毒连接蛋白复合物,经内陷而感染细胞。Baskerville 等<sup>[28]</sup>在病理研究中发现,EBOV 在内皮细胞复制可导致局部坏死和紧密连接分离,认为上述病理改变与水肿和出血有关。Wahl-Jensen 等<sup>[29]</sup>发现,EBOV 引起的严重血管渗漏(vascular leakage)与 RhoA/ROCK 信号通路激活后血管内皮细胞连接蛋白、整合素、血管内皮钙黏蛋白的解聚及细胞骨架蛋白重排有关。异喹啉生物碱衍生物盐酸法舒地尔是一种 ROCK 抑制剂,被证实具有成功治疗蛛网膜下隙出血、加固内皮细胞连接并抑制 LPS 诱导的前炎性细胞因子 TNF- $\alpha$  表达的作用<sup>[30]</sup>,被认为对 EVD 引起的血管渗漏具有一定的治疗前景。研究发现,EVD 患者病程晚期出现细菌相关脓毒症样综合征(Ebola sepsis-like syndrome, ESLS),结肠上皮及内皮细胞间连接屏障破坏参与了 ESLS 的发生,导致肠道细菌入血<sup>[31-33]</sup>。微营养物质如 VitA、全反式维甲酸摄入可改善麻疹病毒感染预后、具有增强视网膜色素上皮细胞、口腔角质细胞间紧密连接功能<sup>[34-36]</sup>。因此通过微营养或新型药物调控紧密连接蛋白功能以增强屏障防御、定期净化肠道或预防性使用抗生素将成为减缓 EBOV 复制、控制感染、减轻血管渗漏综合征和 ESLS 的新治疗靶点与治疗策略。

**2.3 干扰免疫细胞功能与相关对策** 有研究表明在 EBOV 感染晚期患者脾脏和淋巴结中可检测到大量的淋巴细胞凋亡,推测 EBOV 感染可直接攻击免疫细胞,导致其凋亡,是产生免疫抑制效应的重要基础之一。淋巴细胞凋亡可能与 EBOV 特异性蛋白的作用有关,如 VP40、GP 等可通过上调肿瘤坏

死因子相关性凋亡诱导配体(TNF-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL)的表达,进而激活单核吞噬细胞(mononuclear phagocyte, MP)、树突状细胞(dendritic cell, DC)等,经由 EVD 发病过程中持续存在的高水平 TNF- $\alpha$  的作用,引起细胞凋亡的发生,进而起到抵抗宿主免疫防御的作用<sup>[37]</sup>。这种对凋亡的调控可能也是 EBOV 免疫致病的重要机制。另外,VP35 通过与 RIG-I 样受体结合抑制树突状细胞的成熟,干扰适应性免疫反应及抗病毒抗体产生<sup>[38]</sup>。Melanson 等<sup>[39]</sup>发现 EBOV 尽管刺激 DC 表达趋化因子、主要组织相容性复合物(major histocompatibility complex, MHC) I 和 II 基因表达,但被感染的 DC 细胞在共刺激 T 细胞基因方面与未感染细胞无差别,趋化因子受体表达很少,无法促使 DC 向淋巴结迁移,提示 EBOV 可导致 DC 基因表达异常,无法完成正常的抗原递呈功能,深入了解其相关机制有助于调控 EBOV 引起的免疫反应。Jin 等<sup>[40]</sup>发现 TLR4 受体激动剂能够拮抗 VP35 引起的抑制作用,刺激 DC 细胞成熟,起到旁路激活适应性免疫发挥抗 EBOV 的作用。

**2.4 引起细胞因子风暴与相关对策** EBOV 感染机体后引起的细胞因子风暴参与了 EVD 的发病<sup>[41]</sup>。Wauquier 等<sup>[17]</sup>分析了 EBOV 感染患者血清中多种炎症介质,发现死亡患者组中大量前炎性细胞因子(IL-1 $\beta$ 、IL-1RA、IL-6、IL-8、IL-15 和 IL-16)、趋化因子和生长因子(MIP-1 $\alpha$ 、MIP-1 $\beta$ 、MCP-1、M-CSF、MIF、IP-10、GRO- $\alpha$  和 eotaxin)表达较非死亡组明显升高,但死亡组由 T 淋巴细胞产生的循环细胞因子(IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-9 和 IL-13)低水平表达,CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> 和 CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T 细胞数量明显下降,CD95<sup>+</sup> T 细胞升高,从临床上证实 EBOV 造成异常天然免疫反应以及对适应性免疫的全面抑制,提示 EVD 患者存在明显的细胞因子风暴以及 Fas/FasL 介导的 T 细胞凋亡。McElroy 等<sup>[42]</sup>分析了不同炎症介质与 EVD 预后的相关性,结果发现 55 个生物标记物中,血栓调节蛋白和铁蛋白的升高与死亡及出血相关,细胞内黏附分子表达升高与出血相关,存活者血清中人可溶性 CD40 配体(sCD40L)水平明显升高,病毒血症与血清中组织因子和组织型纤溶酶原激活物升高独立相关。EBOV 感染 IL-10 基因敲除小鼠后病毒滴度降低,病理改变较轻,

IL-2、IL-6、角质细胞衍生趋化因子(KC)和巨噬细胞炎性蛋白 $1\alpha$ 表达降低,IFN- $\gamma$ 表达升高,提示调节细胞因子IL-10表达可以作为预防致命性出血性病毒感染的一种方法<sup>[43]</sup>。动物实验证实静脉注射姜黄素具有抑制EBOV诱导IL-1、IL-6、TNF- $\alpha$ 等前炎性细胞因子表达的作用<sup>[44]</sup>,在患者中的作用尚需临床试验证实。

综上所述,埃博拉病毒能够通过多种途径破坏机体天然免疫功能,深入了解EBOV的分子机制,将有助于发现和研发治疗EVD的新的干预靶点与治疗药物,改善EVD预后、降低死亡率。

## [参考文献]

- [1] Rosenthal P J, Bausch D G. Perspectives on Ebola [J]. *Am Trop Med Hyg*, 2015, 92: 219-220.
- [2] World Health Organization (WHO): Ebola virus disease [R]. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs103/zh/>.
- [3] Wong G, Kobinger G P, Qiu X. Characterization of host immune responses in Ebola virus infections [J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2014, 10: 781-790.
- [4] 饶贤才. 埃博拉病毒病之病原学 [J]. *第三军医大学学报*, 2015, 37: 282-286.
- [5] Li Y H, Chen S P. Evolutionary history of Ebola virus [J]. *Epidemiol Infect*, 2014, 142: 1138-1145.
- [6] Baize S, Pannetier D, Oestereich L, Rieger T, Koivogui L, Magassouba N, et al. Emergence of Zaire Ebola virus disease in Guinea [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371: 1418-1425.
- [7] Olival K J, Hayman D T. Filoviruses in bats: current knowledge and future directions [J]. *Viruses*, 2014, 6: 1759-1788.
- [8] Kühl A, Pöhlmann S. How Ebola virus counters the interferon system [J]. *Zoonoses Public Health*, 2012, 59 Suppl 2: 116-131.
- [9] 徐庆强, 唐海琳, 戚中田. 埃博拉病毒的研究进展 [J]. *第二军医大学学报*, 2015, 36: 188-192.  
Xu Q Q, Tang H L, Qi Z T. Research progress on Ebola virus [J]. *Acad J Sec Mil Med Univ*, 2015, 36: 188-192.
- [10] Dolnik O, Kolesnikova L, Becker S. Filoviruses: interactions with the host cell [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2008, 65: 756-776.
- [11] Hartlieb B, Weissenhorn W. Filovirus assembly and budding [J]. *Virology*, 2006, 344: 64-70.
- [12] Kawaoka Y. How Ebola virus infects cells [J]. *N Engl J Med*, 2005, 352: 2645-2646.
- [13] Barrette R W, Xu L, Rowland J M, McIntosh M T. Current perspectives on the phylogeny of Filoviridae [J]. *Infect Genet Evol*, 2011, 11: 1514-1519.
- [14] Cristina J, Moreno P, Moratorio G, Musto H. Genome-wide analysis of codon usage bias in Ebolavirus [J]. *Virus Res*, 2015, 196: 87-93.
- [15] Sadler A J, Williams B R. Interferon-inducible antiviral effectors [J]. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8: 559-568.
- [16] Schindler C, Levy D E, Decker T. JAK-STAT signaling: from interferons to cytokines [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282: 20059-20063.
- [17] Wauquier N, Becquart P, Padilla C, Baize S, Leroy E M. Human fatal zaire ebola virus infection is associated with an aberrant innate immunity and with massive lymphocyte apoptosis [J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2010, 4 pii: e837.
- [18] Reid S P, Leung L W, Hartman A L, Martinez O, Shaw M L, Carbonnelle C, et al. Ebola virus VP24 binds karyopherin alpha1 and blocks STAT1 nuclear accumulation [J]. *J Virol*, 2006, 80: 5156-5167.
- [19] Prins K C, Cárdenas W B, Basler C F. Ebola virus protein VP35 impairs the function of interferon regulatory factor-activating kinases IKKepsilon and TBK-1 [J]. *J Virol*, 2009, 83: 3069-3077.
- [20] Basler C F, Wang X, Mühlberger E, Volchkov V, Paragas J, Klenk H D, et al. The Ebola virus VP35 protein functions as a type I IFN antagonist [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000, 97: 12289-12294.
- [21] Chang T H, Kubota T, Matsuoka M, Jones S, Bradfute S B, Bray M, et al. Ebola Zaire virus blocks type I interferon production by exploiting the host SUMO modification machinery [J]. *PLoS Pathog*, 2009, 5: e1000493.
- [22] Schumann M, Gantke T, Mühlberger E. Ebola virus VP35 antagonizes PKR activity through its C-terminal interferon inhibitory domain [J]. *J Virol*, 2009, 83: 8993-8997.
- [23] Smith L M, Hensley L E, Geisbert T W, Johnson J, Stossel A, Honko A, et al. Interferon- $\beta$  therapy prolongs survival in rhesus macaque models of Ebola and Marburg hemorrhagic fever [J]. *J Infect Dis*, 2013, 208: 310-318.

- [24] Köhl A, Banning C, Marzi A, Votteler J, Steffen I, Bertram S, et al. The Ebola virus glycoprotein and HIV-1 Vpu employ different strategies to counteract the antiviral factor tetherin[J]. *J Infect Dis*, 2011, 204 (Suppl 3):S850-S860.
- [25] Bailey C C, Zhong G, Huang I C, Farzan M. IFITM-family proteins: the cell's first line of antiviral defense [J]. *Annu Rev Virol*, 2014, 1:261-283.
- [26] Huang I C, Bailey C C, Weyer J L, Radoshitzky S R, Becker M M, Chiang J J, et al. Distinct patterns of IFITM-mediated restriction of filoviruses, SARS coronavirus, and influenza A virus[J]. *PLoS Pathog*, 2011, 7:e1001258.
- [27] Mullin J M, Raines J, Livornese L L Jr. Retrofitting the battlements: tight junction remodeling as a novel antimicrobial approach[J]. *Future Med Chem*, 2015, 7: 9-13.
- [28] Baskerville A, Fisher-Hoch S P, Neild G H, Dowsett A B. Ultrastructural pathology of experimental Ebola haemorrhagic fever virus infection[J]. *J Pathol*, 198, 147:199-209.
- [29] Wahl-Jensen V M, Afanasieva T A, Seebach J, Ströher U, Feldmann H, Schnittler H J. Effects of Ebola virus glycoproteins on endothelial cell activation and barrier function[J]. *J Virol*, 2005, 79:10442-10450.
- [30] Suzuki Y, Shibuya M, Satoh S, Sugiyama H, Seto M, Takakura K. Safety and efficacy of fasudil monotherapy and fasudil-ozagrel combination therapy in patients with subarachnoid hemorrhage: sub-analysis of the post-marketing surveillance study [J]. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2008, 48:241-248.
- [31] Lynn L A. Combined endothelial and epithelial barrier disruption of the colon may be a contributing factor to the Ebola sepsis-like syndrome[J]. *Patient Saf Surg*, 2015, 9:1.
- [32] Kreuels B, Wichmann D, Emmerich P, Schmidt-Chanasit J, de Heer G, Kluge S, et al. A case of severe ebola virus infection complicated by gram-negative septicemia[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371: 2394-2401.
- [33] Feldmann H, Geisbert T W. Ebola haemorrhagic fever [J]. *Lancet*, 2011, 377:849-862.
- [34] Hussey G D, Klein M. A randomized, controlled trial of vitamin A in children with severe measles[J]. *N Engl J Med*, 1990, 323:160-164.
- [35] Rong J, Liu S. Effect of all-trans retinoic acid on the barrier function in human retinal pigment epithelial cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 407: 605-609.
- [36] Hatakeyama S, Ishida K, Takeda Y. Changes in cell characteristics due to retinoic acid; specifically, a decrease in the expression of claudin-1 and increase in claudin-4 within tight junctions in stratified oral keratinocytes[J]. *J Periodontal Res*, 2010, 45: 207-215.
- [37] Gupta M, Spiropoulou C, Rollin P E. Ebola virus infection of human PBMCs causes massive death of macrophages, CD4 and CD8 T cell sub-populations in vitro[J]. *Virology*, 2007, 364: 45-54.
- [38] Yen B, Mulder L C, Martinez O, Basler C F. Molecular basis for ebolavirus VP35 suppression of human dendritic cell maturation[J]. *J Virol*, 2014, 88: 12500-12510.
- [39] Melanson V R, Kalina W V, Williams P. Ebola virus infection induces irregular dendritic cell gene expression [J]. *Viral Immunol*, 2015, 28: 42-50.
- [40] Jin H, Yan Z, Prabhakar B S, Feng Z, Ma Y, Verpooten D, et al. The VP35 protein of Ebola virus impairs dendritic cell maturation induced by virus and lipopolysaccharide[J]. *J Gen Virol*, 2010, 91: 352-361.
- [41] Paessler S, Walker D H. Pathogenesis of the viral hemorrhagic fevers[J]. *Annu Rev Pathol*, 2013, 8: 411-440.
- [42] McElroy A K, Erickson B R, Flietstra T D, Rollin P E, Nichol S T, Towner J S, et al. Ebola hemorrhagic Fever: novel biomarker correlates of clinical outcome [J]. *J Infect Dis*, 2014, 210: 558-566.
- [43] Panchal R G, Mourich D V, Bradfute S, Hauck L L, Warfield K L, Iversen P L, et al. Induced IL-10 splice altering approach to antiviral drug discovery [J]. *Nucleic Acid Ther*, 2014, 24:179-185.
- [44] Sordillo P P, Helson L. Curcumin suppression of cytokine release and cytokine storm. A potential therapy for patients with Ebola and other severe viral infections[J]. *In Vivo*, 2015, 29:1-4.