

· 综 述 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2026.01.023

三基序蛋白家族蛋白在抗病毒免疫反应中的研究进展*

汪 晓¹综述,孙大康^{2△}审校

滨州医学院附属医院:1. 检验科;2. 医学研究中心,山东滨州 256600

摘要:三基序蛋白家族(TRIM)作为重要的 E3 泛素连接酶,广泛参与宿主的抗病毒免疫反应,通过其独特的 RBCC 结构域,TRIM 蛋白在抗病毒、细胞信号传导、免疫调控等多个生物学过程中发挥重要作用。该文探讨了 TRIM 蛋白通过泛素化修饰、免疫信号通路调控及自噬反应等机制在抗病毒中的重要功能,并讨论了病毒逃逸机制对 TRIM 蛋白作为药物靶点的影响,提出可能的优化方向,为 TRIM 蛋白作为抗病毒靶点的临床应用和药物开发提供新思路与参考。

关键词:三基序蛋白家族; E3 泛素连接酶; 流感病毒; 乙型肝炎病毒; 单纯疱疹病毒; EB 病毒; 丙型肝炎病毒

中图法分类号:R512.62;R446

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2026)01-0139-06

Research progress of three-motif protein family proteins in antiviral immune response*

WANG Xiao¹, SUN Dakang^{2△}

1. Department of Clinical Laboratory; 2. Medical Research Center, Affiliated Hospital of Binzhou Medical University, Binzhou, Shandong 256600, China

Abstract: Three-motif protein family (TRIM), as an important E3 ubiquitin ligase, is widely involved in the host antiviral immune response. Through its unique RBCC domain, TRIM proteins play an important role in many biological processes such as antiviral, cell signaling, immune regulation and so on. This review discusses the important functions of TRIM protein in antiviral therapy through mechanisms such as ubiquitination, immune signaling pathway regulation and autophagy, and discusses the impact of viral escape mechanism on TRIM protein as a drug target, and proposes possible optimization directions, providing new ideas and references for the clinical application of TRIM protein as an antiviral target and drug development.

Key words: three-motif protein family; E3 ubiquitin ligase; influenza virus; hepatitis B virus; herpes simplex virus; epstein-barr virus; hepatitis C virus

三基序蛋白家族(TRIM)是重要的 E3 泛素连接酶,广泛存在于真核细胞中,其成员之一[非洲爪蟾核因子 7(xnf7)]最早被发现^[1],此后更多的 TRIM 家族成员被鉴定。TRIM 蛋白在真核生物中呈现进化保守性,其基因数量与物种进化复杂性呈正相关,在人类基因组中已鉴定出 80 余个成员,小鼠 64 个,秀丽隐杆线虫 20 个,黑腹果蝇仅发现 10 个^[2]。TRIM 蛋白参与调控天然免疫、细胞凋亡、蛋白质质量控制、细胞内信号传导、自噬和致癌等功能^[3]。有研究发现,TRIM 蛋白在病毒感染中发挥重要作用,目前已明确 TRIM 蛋白至少通过 4 种核心机制发挥抗病毒效应:(1)调控细胞因子依赖性天然免疫应答信号通路;(2)动态调控自噬依赖性抗病毒防御机制;(3)直接靶向病毒组分^[4];(4)通过重组微管对抗病毒^[5]。TRIM

成员在抗病毒免疫中扮演着重要角色,但部分病毒已通过进化逃避机体免疫应答反应,这些 TRIM 蛋白甚至被病毒利用以促进自身复制。本文对 TRIM 蛋白在对抗多种病毒复制中的作用及相关机制的研究进行综述。

1 TRIM

1.1 TRIM 蛋白的结构特征 TRIM 蛋白具有 3 个高度保守的结构域,从 N 端到 C 端依次是 RING 结构域,1 个或 2 个 B-box 结构域和 1 个卷曲螺旋结构域(CCD)^[6]。除上述 3 个典型结构域外,还有一个可变 C-末端,决定了其亚细胞定位、酶活性、蛋白质底物特异性或核酸结合能力。根据 TRIM 蛋白独特的 C 末端结构域,其进一步被细分为 11 个亚家族(CI-CXI)^[7]。

RING 结构域是由半胱氨酸、组氨酸及锌离子共

* 基金项目:山东省医药卫生科技发展计划项目(2018WS545)。

△ 通信作者,E-mail:sdkaaa@163.com。

引用格式:汪晓,孙大康.三基序蛋白家族蛋白在抗病毒免疫反应中的研究进展[J].检验医学与临床,2026,23(1):139-144.

同构成的锌指模体,该结构域赋予 TRIM 蛋白成员 E3 泛素连接酶活性。RING 结构域通过特异性结合 E2 泛素偶联酶,催化靶蛋白的泛素化修饰,从而调控修饰蛋白的功能(如蛋白酶体降解或信号转导)^[8]。值得注意的是,部分 TRIM 蛋白不具备 RING 结构域,如 TRIM20 N 端对应位置是 PYRIN 结构域,作为支架蛋白与其他 TRIM 成员形成复合体,以非经典方式参与靶蛋白的调控^[3]。

TRIM 蛋白的 B-box 结构域也包含与 RING 结构域类似的锌指结构,通过与锌离子的配位进而维持其结构稳定,通常包含多个半胱氨酸和组氨酸残基。根据序列和结构的差异,可将 B-box 结构域进一步分为 B-box1 和 B-box2 2 种类型^[9]。B-box1 结构域在折叠方式上与某些 E3 泛素连接酶的 RING 结构域相似,推测 B-box1 结构域本身具有 E3 泛素连接酶的活性,或者协同增强其他类型(例如 RING 结构域)E3 泛素连接酶的活性。B-box2 结构域能够调节 TRIM 内部蛋白质之间的相互作用,影响它们形成寡聚体蛋白质的能力^[10]。有研究表明,B-box 结构域参与了某些 TRIM 蛋白对病毒的识别过程,是 TRIM 蛋白重要的分子识别标记^[11]。

CCD 具有保守的支架功能,在调节 TRIM 蛋白的整体架构和功能方面发挥多种作用。CCD 可形成反平行的同源或异源二聚体,这些组装过程对 TRIM 蛋白的抗病毒活性至关重要^[12]。CCD 还被认为可以促进蛋白质寡聚化,或与其他 TRIM 蛋白形成异源寡聚复合物,并协调其他结构域(如 RING 和 PRY-SPRY)促进 TRIM 蛋白介导的底物修饰^[13]。

1.2 泛素化修饰 泛素是由 76 个氨基酸组成的保守多肽,其介导的泛素化修饰是一种基本且多功能的翻译后修饰过程,通过泛素-蛋白酶体途径介导底物蛋白的靶向降解。通过 E1、E2 和 E3 的级联反应将泛素 C 端甘氨酸残基的羧基与底物蛋白赖氨酸残基的 ε-氨基共价结合,形成异肽键实现底物的泛素化修饰^[4]。蛋白质泛素化修饰在抗病毒固有免疫中发挥重要作用。例如在 HEK293T 细胞中过表达 TRIM7 明显降低了新型冠状病毒的病毒滴度和病毒 RNA 水平。有研究表明,TRIM7 通过泛素化新型冠状病毒的膜(M)蛋白的 K14 位点抑制病毒复制^[14]。有研究表明,TRIM25 是应激颗粒的重要标志。TRIM25 通过液相分离并以 dsRNA 依赖性方式与 SG 核心蛋白 G3BP1 共凝聚,从而增强多种抗病毒蛋白的泛素化活性,这种共同凝聚对激活维甲酸诱导基因 I(RIG-I)信号通路至关重要,从而抑制 RNA 病毒感染^[15]。TRIM 蛋白介导的泛素化影响机体生命活动的各个方面,可以调节细胞内靶蛋白水平和稳定性,对维持细胞的正常运转具有重要意义。TRIM 蛋白的泛素化可为了解疾病的发生机制提供帮助。

2 TRIM 蛋白在病毒免疫中的作用

2.1 乙型肝炎病毒(HBV) HBV 感染是全球持续关注的重要公共健康问题之一。HBV 基因组为部分松弛环状 DNA,全长约为 3.2 kb^[16],其共价闭环状 DNA(cccDNA)位于细胞核中,是所有 HBV RNA 的转录模板。HBV X 蛋白(HBx)能够激活以 cccDNA 微染色体形式存在的 HBV 基因组的转录和复制^[17]。有研究显示,TRIM21、TRIM5γ 和 TRIM31 通过促进 HBx 的泛素化进而经蛋白酶体途径降解,抑制 HBV 的复制进程,其中 TRIM21 还能靶向 HBV 聚合酶,并通过 K48 连接的泛素蛋白酶体途径诱导其蛋白酶体降解^[18]。作为宿主天然免疫的关键限制因子,TRIM65 可抑制 HBV EnII/Cp、SP1 及 SP2 启动子活性明显降低病毒转录水平。应用 CRISPR 基因编辑技术敲除 HepG2-NTCP 细胞中的 TRIM65 基因后,HBV 感染率明显提高^[19]。通过构建过表达或敲除 TRIM25 的 HepG2 或 HepG2-NTCP 细胞模型,可观察 TRIM25 介导的 HBx 蛋白降解情况。TRIM25 与 HBx 相互作用,促进 HBx 的 K90 位点发生泛素化修饰,这一修饰过程导致 HBx 降解,进而抑制 HBV 的复制,最终发挥抗 HBV 的作用^[20]。

2.2 单纯疱疹病毒(HSV) HSV 属于双链 DNA 病毒,基因长度为 152 kb,共 34 个基因,能编码 70 多种多肽,主要引起皮肤和黏膜损伤,表现为口唇疱疹、疱疹性皮炎、生殖器疱疹等^[21-22]。HSV 侵入宿主细胞后,DNA 病毒通过宿主蛋白酶体降解释放至细胞质,随即被模式识别受体 cGAS 识别并催化生成第 2 信使 cGAMP,激活 STING-TBK1-IRF3 信号轴,最终诱导 I 型干扰素(IFN)-α/β 产生^[23],值得注意的是,TRIM 蛋白通过泛素化修饰精确调控此过程。TRIM56 介导 STING 的 K63 泛素化以促进其二聚化及 TBK1 募集^[24];而 TRIM23 则通过 K27 连接的自身泛素化激活三磷酸腺苷活性,驱动 TBK1 多聚化及自磷酸化,进而磷酸化自噬受体 p62(S403 位点),触发选择性自噬降解病毒成分(如 ICP0),限制 HSV-1 复制^[21]。此外 TRIM22 作为 TRIM 蛋白的一员,通过增加组蛋白 H3 在 HSV-1 IE 基因启动子区域的占有率,并引入异染色质标记(如 H3K9me3 和 H3K27me3),使 DNA 病毒变得更加紧密而抑制其转录活性。TRIM22 通过表观遗传沉默机制抑制 HSV-1 的即刻早期(IE)基因表达,进而影响后续早期基因(E 基因)的表达、病毒 DNA 的合成及晚期基因(L 基因)的表达,最终抑制病毒的整个生命周期^[25]。

2.3 EB 病毒 EB 病毒是一种 DNA 病毒,属于疱疹病毒科,又被称为人疱疹病毒 IV 型,与多种淋巴瘤及上皮细胞癌有关。EB 病毒感染全球 95% 以上的成年人,在中国 17% 可归因于感染的肿瘤患者中 EB 病毒是第 4 大病原体^[26]。TRIM26 通过 E3 泛素连接酶活

性促进 HSP90 β 的 K48 泛素化及其在蛋白酶体的降解,破坏 HSP90/EphA2 复合物稳定性,从而阻断 EB 病毒借助 EphA2 内吞入侵鼻咽上皮细胞^[27]。TRIM24 和 TRIM33 为细胞抵御 EB 病毒裂解感染的重要抗病毒因子,通过抑制 BZLF1 基因表达来阻止 EB 病毒再激活。而 BZLF1 与 TRIM 蛋白的相互作用,导致 TRIM24 在 EB 病毒感染时迅速降解及 TRIM33 磷酸化和 SUMO 化,从而解除对病毒复制的抑制作用^[28]。

2.4 丙型肝炎病毒(HCV) HCV 是一种具有脂膜包裹的单股正链 RNA 病毒。HCV 感染慢性化率高,易发展为肝纤维化和肝硬化,是肝细胞癌(HCC)的主要病因之一^[29]。在感染 HCV 的细胞中,NS5A 和其他病毒复制酶蛋白定位在病毒核衣壳包被的脂滴上,在 HCV 复制过程中发挥重要作用。TRIM14 和 TRIM22 通过靶向 NS5A 并介导其泛素化降解,从而抑制 HCV 复制。TRIM22 能够识别 NS5A 并催化其泛素化修饰,最终通过蛋白酶体依赖性途径完成降解;而 TRIM14 则依赖其 SPRY 结构域与 NS5A 相互作用,并通过形成 K48 连接的多聚泛素链标记靶蛋白完成降解^[30]。此外,TRIM26 通过与 RNA 病毒依赖的 RNA 聚合酶 NS5B 相互作用,催化该蛋白第 51 位赖氨酸(K51)发生 K27 位点连接的泛素化修饰。这种特定位点的翻译后修饰不仅增强了 NS5B 与 NS5A 的相互作用,而且还通过调节宿主抗病毒信号通路影响免疫应答进程^[31]。TRIM25 通过抑制 HBV 核心启动子(CP)的活性来抑制前基因组 RNA 生成,在病毒生命周期的关键阶段发挥负调控作用。值得关注的是,TRIM25 同时具有双重功能,还可以介导病毒感受器 RIG-I 泛素化修饰与活化,RIG-I 的泛素化激活是启动细胞内抗病毒反应的重要步骤^[32]。

2.5 流感病毒 流感病毒属于正黏病毒科,为单股

负链、分节段 RNA 病毒,根据流感病毒核蛋白(NP)和基质蛋白(MP)不同分为甲、乙、丙 3 种类型^[33]。TRIM14 通过其 PRY-SPRY 结构域特异性识别 NP,介导 NP 的 K48 位多聚泛素化修饰及其在蛋白酶体的降解,该作用导致新合成的 NP 迅速降解,从而有效阻断 NP 从细胞质到细胞核的转运,最终抑制甲型流感病毒在宿主细胞间的传播^[34]。类似的,TRIM41 作为组成性表达的抗病毒因子,其 SPRY 结构域与甲型流感病毒的 NP 发生特异性结合,并通过靶向 NP 的泛素化降解途径限制病毒颗粒的成熟与释放^[35]。

TRIM35 则通过双重分子机制调控流感病毒复制:一方面,TRIM35 蛋白通过对 RIG-I 信号通路关键接头分子 TRAF3 进行 K63 位泛素化修饰,促进 VISA-TBK1 信号复合体组装,从而增强 I 型 IFN 的合成及其抗病毒效应;另一方面,通过催化流感病毒 PB2 蛋白第 736 位赖氨酸的 K48 位泛素化修饰,诱导该病毒聚合酶亚基的蛋白酶体依赖性降解,进而破坏病毒核糖核蛋白复合体的装配及基因组复制过程^[36]。

TRIM 蛋白在抗病毒免疫中发挥了明显作用,本文总结了 TRIM 蛋白成员经多种抗病毒途径抑制病毒的功能,见表 1。TRIM 蛋白在抗病毒免疫中的共性机制主要通过泛素化修饰病毒蛋白,促进其降解或抑制其活性。泛素化修饰不仅直接影响病毒蛋白的稳定性和功能,而且还通过调控宿主免疫信号通路和自噬反应增强抗病毒能力。特别是 TRIM5 γ 、TRIM21、TRIM31 和 TRIM25 等在病毒蛋白降解和复制抑制方面发挥了关键作用。然而,病毒通过进化逃逸机制,如流感病毒对 TRIM22 的耐受性,逐渐逃避了 TRIM 蛋白的免疫监视,为 TRIM 蛋白作为药物靶点的应用带来了挑战。未来的研究应聚焦于如何规避病毒逃逸机制,提升 TRIM 蛋白在抗病毒治疗中的应用潜力。

表 1 TRIM 蛋白成员的抗病毒途径

作用机制	TRIM 蛋白成员	调控作用	参考文献
泛素化修饰	TRIM5 γ	介导 HBV DNA 聚合酶泛素化降解	[17]
	TRIM14	靶向 HCV NS5A 和流感病毒 NP,介导 K48 泛素化降解	[29]
	TRIM21	介导 HBV DNA 聚合酶泛素化降解	[17]
	TRIM22	催化 HCV NS5A 泛素化降解	[29]
	TRIM31	促进 HBx 泛素化降解	[17]
	TRIM35	诱导病毒聚合酶亚基 PB2 泛素化降解	[38]
	TRIM41	介导流感病毒 NP 泛素化降解	[34]
	信号通路调控	TRIM25	抑制 HBV 核心启动子活性;激活 RIG-I 泛素化,启动抗病毒信号
TRIM26		破坏 EBV 入侵所需的 HSP90/EphA2 复合物;催化 HCV NS5B K51 泛素化调节宿主信号	[26]
TRIM56		介导 STING 的 K63 泛素化,促进 TBK1 募集和 IFN 产生	[23]
自噬调控	TRIM23	通过 K27 泛素化激活三磷酸腺苷,促进 TBK1 自磷酸化,触发 p62 介导的选择性自噬降解病毒成分	[20]
表观遗传调控	TRIM22	增加组蛋白 H3 在病毒基因启动子的异染色质标记,沉默基因表达	[2]

3 TRIM 蛋白与病毒免疫逃逸

在宿主和病毒的长期共同进化过程中,病毒进化了各种免疫逃逸机制以逃避宿主的免疫应答。宿主通过泛素化病毒蛋白将其作为防御机制,但病毒也能够利用宿主 TRIM 蛋白的泛素化系统负向调控先天免疫途径来促进其自身复制^[37]。有研究表明,部分 TRIM 蛋白可促进病毒复制,TRIM28 可以通过抑制 IFN JAK-STAT1 信号通路促进 HBV 复制,表明 HBV 可能通过上调 TRIM28 的表达来实现免疫逃逸^[38-39]。Isabel 团队进一步研究发现,2009 年新型 H1N1 流行株及 1933—1934 年分离的经典 H1N1 毒株对 TRIM22 介导的抗病毒效应均表现出一定的耐受性,这一现象提示流感病毒在长期进化过程中可能通过基因漂移或适应性突变,发展出逃避 TRIM 蛋白介导的抗病毒机制^[40]。狂犬病病毒的 N 蛋白通过抑制 TRIM25-RIG-I 通路逃逸天然免疫^[41]。TRIM21 在弓形虫感染中通过激活核因子- κ B 信号通路来抑制寄生虫的增殖,其作用机制依赖于与 I κ B- α 的相互作用。然而,弓形虫通过其效应蛋白 ROP18i 靶向 TRIM21 的 PRY-SPRY 结构域,诱导其磷酸化并促进其通过溶酶体途径降解,从而实现免疫逃逸^[42]。深入研究 TRIM 蛋白与病毒相互作用和病毒逃逸宿主免疫反应机制,将有利于病毒感染后临床治疗方法的开发及为其他相关疾病的研究提供借鉴。

线粒体抗病毒信号蛋白(MAVS)是抗病毒先天免疫中的关键接头蛋白,需受到严格调控以维持免疫稳态。有研究表明,鸭的 TRIM13 分子可作为新型负调节因子,调控 MAVS 介导的抗病毒先天免疫反应。感染 RNA 病毒后,TRIM13 表达增加,TRIM 结构域特异性结合 MAVS,并通过 E3 连接酶非依赖性方式促进 MAVS 降解。进一步研究发现,TRIM13 能够招募自噬货物受体 p62,促进其与 MAVS 的相互作用,通过选择性自噬途径介导 MAVS 降解,负向调控 I 型 IFN 产生^[43]。

4 总结与展望

4.1 研究现状 TRIM 蛋白通过泛素化修饰、调控天然免疫信号通路(如 RIG-I、cGAS-STING 通路)及直接靶向病毒关键蛋白(如 HBx、NS5A、NP 等)等多种分子机制,在抑制病毒复制、限制病毒入侵及调控宿主免疫应答中发挥核心作用。病毒也通过进化逃逸(如流感病毒对 TRIM22 的耐受)、劫持特定 TRIM 成员(如 HBV 利用 TRIM28 抑制 IFN 通路)等逃避 TRIM 蛋白介导的免疫监视。然而,TRIM 蛋白成员众多,在病毒感染中的具体作用机制仍有待进一步探索和阐明。

4.2 展望 (1)克服病毒逃逸机制:针对病毒逃逸机

制的深入研究,将为开发新型抗病毒药物提供重要线索。通过精准分子设计,开发能够有效识别并抑制逃逸变异病毒株的 TRIM 蛋白激动剂或调节剂,有望扩大 TRIM 蛋白的抗病毒谱并提高其应用潜力。(2)多靶点协同干预策略:TRIM 蛋白通过泛素化修饰调控多个免疫信号节点,建立多靶点协同干预策略可能成为克服病毒逃逸机制的有效途径。例如,联合使用增强 TRIM 蛋白功能的化合物和免疫增强剂,或开发针对多个 TRIM 蛋白靶点的联合用药策略,可能明显提升抗病毒疗效。(3)机制研究与临床转化:深入阐明 TRIM 蛋白在病毒复制周期中的具体作用机制,不仅有助于揭示病毒与宿主免疫系统之间的复杂互动,而且还可为抗病毒药物开发提供坚实的理论基础。

参考文献

- [1] CAO J, YANG M, GUO D, TAO Z, HU X. Emerging roles of tripartite motif family proteins (TRIMs) in breast cancer [J]. *Cancer Med*, 2024, 13(14):e7472.
- [2] XIAO M, LI J, LIU Q, et al. Expression and role of TRIM2 in human diseases [J]. *BioMed Res Int*, 2022, 2022:9430509.
- [3] WEI Y, SONG J, ZHANG J, et al. Exploring TRIM proteins' role in antiviral defense against influenza A virus and respiratory coronaviruses [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2024, 14:1420854.
- [4] SHEN Z, WEI L, YU Z B, et al. The roles of TRIMs in antiviral innate immune signaling [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11:628275.
- [5] VADON C, MAGIERA M M, CIMARELLI A. TRIM Proteins and antiviral microtubule reorganization: a novel component in innate immune responses [J]. *Viruses*, 2024, 16(8):1328.
- [6] LU K, PAN Y, HUANG Z, et al. TRIM proteins in hepatocellular carcinoma [J]. *J Biomed Sci*, 2022, 29(1):69.
- [7] KOEPKE L, GACK M U, SPARRER K M. The antiviral activities of TRIM proteins [J]. *Curr Opin Microbiol*, 2021, 59:50-57.
- [8] GOYANI S, ROY M, SINGH R. TRIM-NHL as RNA binding ubiquitin E3 ligase (RBUL): implication in development and disease pathogenesis [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2021, 1867(7):166066.
- [9] 张雪莹, 彭楚, 凌虹, 等. TRIM21 的抗病毒作用研究进展 [J]. *国际免疫学杂志*, 2020, 43(1):56-

- 61.
- [10] LI X, YANG L, CHEN S, et al. Multiple roles of TRIM21 in virus infection[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(2):1683.
- [11] OH S, MANDELL M A. Regulation of mitochondria-derived immune activation by 'antiviral' TRIM proteins[J]. *Viruses*, 2024, 16(7):1161.
- [12] VAN GENT M, SPARRER K M J, GACK M U. TRIM proteins and their roles in antiviral host defenses[J]. *Annu Rev Virol*, 2018, 5(1):385-405.
- [13] WANG H T, HUR S. Substrate recognition by TRIM and TRIM-like proteins in innate immunity[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2021, 111:76-85.
- [14] GONZALEZ-OROZCO M, TSENG H C, HAGE A, et al. TRIM7 ubiquitinates SARS-CoV-2 membrane protein to limit apoptosis and viral replication[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1):10438.
- [15] SHANG Z, ZHANG S, WANG J, et al. TRIM25 predominately associates with anti-viral stress granules[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1):4127.
- [16] ASANDEM D A, SEGBEFIA S P, KUSI K A, et al. Hepatitis B virus infection: a mini review [J]. *Viruses*, 2024, 16(5):724.
- [17] LIU W, YAO Q, SU X, et al. Molecular insights into Spindlin1-HBx interplay and its impact on HBV transcription from cccDNA minichromosome[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1):4663.
- [18] MU T, ZHAO X, ZHU Y, et al. The E3 ubiquitin ligase TRIM21 promotes HBV DNA polymerase degradation[J]. *Viruses*, 2020, 12(3):346.
- [19] SHEN S, YAN R, XIE Z, et al. Tripartite motif-containing protein 65 (TRIM65) inhibits hepatitis B virus transcription [J]. *Viruses*, 2024, 16(6):890.
- [20] SONG H, XIAO Q, XU F, et al. TRIM25 inhibits HBV replication by promoting HBx degradation and the RIG-I-mediated pgRNA recognition[J]. *Chin Med J*, 2023, 136(7):799-806.
- [21] KRAWCZYK E, KANGAS C, HE B. HSV replication: triggering and repressing STING functionality[J]. *Viruses*, 2023, 15(1):226.
- [22] BURREL S, DÉSIÉ N, MARLET J, et al. Genetic diversity within alphaherpesviruses: characterization of a novel variant of herpes simplex virus 2[J]. *J Virol*, 2015, 89(24):12273-12283.
- [23] ZHU H, ZHENG C. The race between host antiviral innate immunity and the immune evasion strategies of herpes simplex virus 1[J]. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2020, 84(4):e00099-20.
- [24] LIU Y, CHEN Y, DING C, et al. TRIM56 positively regulates TNF α -induced NF- κ B signaling by enhancing the ubiquitination of TAK1[J]. *Int J Biol Macromol*, 2022, 219:571-578.
- [25] REDDI T S, MERKL P E, LIM S Y, et al. Tripartite motif 22 (TRIM22) protein restricts herpes simplex virus 1 by epigenetic silencing of viral immediate-early genes[J]. *PLoS Pathog*, 2021, 17(2):e1009281.
- [26] 马鹏程, 陈愉. EB 病毒与慢性呼吸系统疾病关系的研究进展[J]. *国际呼吸杂志*, 2023, 43(10):1236-1240.
- [27] ZHANG M, TAN H, GONG Y, et al. TRIM26 restricts Epstein-Barr virus infection in nasopharyngeal epithelial cells through K48-linked ubiquitination of HSP-90 β [J]. *FASEB J*, 2024, 38(1):e23345.
- [28] CRUZ-HERRERA C F, TATHAM M H, SIDDIQI U Z, et al. Changes in SUMO-modified proteins in Epstein-Barr virus infection identifies reciprocal regulation of TRIM24/28/33 complexes and the lytic switch BZLF1 [J]. *PLoS Pathog*, 2023, 19(7):e1011477.
- [29] ISMAIL M, FADUL M M, TAHA R, et al. Dynamic role of exosomal long non-coding RNA in liver diseases: pathogenesis and diagnostic aspects [J]. *Hepatol Int*, 2024, 18(6):1715-1730.
- [30] CAI D, LIU L, TIAN B, et al. Dual-role ubiquitination regulation shuttling the entire life cycle of the Flaviviridae[J]. *Front Microbiol*, 2022, 13:835344.
- [31] LIANG Y, ZHANG G, LI Q, et al. TRIM26 is a critical host factor for HCV replication and contributes to host tropism[J]. *Sci Adv*, 2021, 7(2):eabd9732.
- [32] CAO X, CHEN Y, CHEN Y, et al. The role of tripartite motif family proteins in chronic liver diseases: molecular mechanisms and therapeutic potential[J]. *Biomolecules*, 2024, 14(8):1038.

- [33] WANG X,JIANG L,WANG G,et al. Influenza A virus use of BinCARD1 to facilitate the binding of viral NP to importin $\alpha 7$ is counteracted by TBK1-p62 axis-mediated autophagy[J]. Cell Mol Immunol,2022,19(10):1168-1184.
- [34] LEE H R,LEE M K,KIM C W,et al. TRIM proteins and their roles in the influenza virus life cycle [J]. Microorganisms, 2020, 8 (9): 1424.
- [35] PATIL G,ZHAO M,SONG K,et al. TRIM41-mediated ubiquitination of nucleoprotein limits influenza A virus infection[J]. J Virol,2018,92(16):e00905-18.
- [36] SUN N,JIANG L,YE M,et al. TRIM35 mediates protection against influenza infection by activating TRAF3 and degrading viral PB2[J]. Protein Cell,2020,11(12):894-914.
- [37] GIRALDO M I,XIA H,AGUILERA-AGUIRRE L,et al. Envelope protein ubiquitination drives entry and pathogenesis of Zika virus [J]. Nature,2020,585(7825):414-419.
- [38] 连一苇,郑小茹,吴宏伟,等. 干扰素刺激基因在乙型肝炎治疗中的研究进展[J]. 临床肝胆病杂志,2022,38(1):180-186.
- [39] CHABOT E,DURANTEL D,LUCIFORA J. TRIM proteins:a 'swiss army knife' of antiviral immunity [J]. PLoS Pathog, 2025, 21 (5): e1013147.
- [40] 杨栋梁,毕东林,杨小丽,等. TRIM 家族蛋白在病毒感染中的作用[J]. 微生物学报,2023,63(4):1356-1364.
- [41] YAO L,XU L,ZHOU L,et al. Toxoplasma gondii type-I ROP18 targeting human E3 ligase TRIM21 for immune escape[J]. Front Cell Dev Biol,2021,9:685913.
- [42] ZHANG B,CAI T,HE H,et al. TRIM25 suppresses rabies virus fixed HEP-flury strain production by activating RIG-1-mediated type I interferons[J]. Genes (Basel),2023,14(8):1555.
- [43] ZHOU P,ZHANG Q,YANG Y,et al. Avian TRIM13 attenuates antiviral innate immunity by targeting MAVS for autophagic degradation [J]. Autophagy,2025,21(4):754-770.

(收稿日期:2025-06-20 修回日期:2025-09-16)

(编辑:周晓凤)

(上接第 138 页)

- [44] PELLINI B,PEJOVIC N,FENG W,et al. ctDNA MRD detection and personalized oncogenomic analysis in oligometastatic colorectal cancer from plasma and urine[J]. JCO Precis Oncol,2021,5;PO. 20. 00276.
- [45] SU Y H,WANG M,BRENNER D E,et al. Detection of mutated K-ras DNA in urine, plasma, and serum of patients with colorectal carcinoma or adenomatous polyps [J]. Ann N Y Acad Sci,2008,1137(1):197-206.
- [46] YU H,HAN L,YUAN J,SUN Y. Circulating tumor cell free DNA from plasma and urine in the clinical management of colorectal cancer [J]. Cancer Biomark,2020,27(1):29-37.
- [47] DAI X F,REN T J,ZHANG Y X,et al. Methylation multiplicity and its clinical values in cancer[J]. Expert Rev Mol Med,2021,31:23.
- [48] ZOU G,SI P,WANG J,et al. Chemical modification coupled with isothermal CRISPR-based assay for sensitive detection of DNA hydroxymethylation [J]. ACS Sens,2025,10(3):2073-2079.
- [49] SKALSKA-BUGALA A,SIOMEK-GORECKA A,BANASZKIEWICZ Z,et al. Urinary measurement of epigenetic DNA modifications and 8-oxodG as possible noninvasive markers of colon cancer evolution[J]. Int J Mol Sci,2022,23(22):13826.
- [50] NEWELL M E,BABBRAH A,ARAVINDAN A,et al. DNA methylation in urine and feces indicative of eight major human cancer types globally[J]. Life (Basel),2025,15(3):482.
- [51] YOON H,KIM N E,PARK J,et al. Analysis of the gut microbiome using extracellular vesicles in the urine of patients with colorectal cancer [J]. Korean J Intern Med,2023,38(1):27-38.
- [52] MA L,YU H,ZHU Y,et al. Isolation and proteomic profiling of urinary exosomes from patients with colorectal cancer[J]. Proteome Sci, 2023,21(1):3.
- [53] TUTRONE R,LOWENTRITT B,NEUMAN B,et al. Correction to:ExoDx prostate test as a predictor of outcomes of high-grade prostate cancer-an interim analysis[J]. Prostate Cancer Prostatic Dis,2024,27(1):161.

(收稿日期:2025-06-22 修回日期:2025-09-16)

(编辑:陈晶)