

褚贝贝, 马英先, 王江, 等. PRRSV通过代谢重编程逃避宿主免疫应答研究进展[J]. 山西农业科学, 2025, 53(6):20-29.

CHU B B, MA Y X, WANG J, et al. Research advances in PRRSV evasion of host immune response through metabolic reprogramming[J]. Journal of Shanxi Agricultural Sciences, 2025, 53(6):20-29.

doi:10.26942/j.cnki.issn.1002-2481.2025.06.03

PRRSV通过代谢重编程逃避宿主免疫应答研究进展

褚贝贝^{1,2,3}, 马英先^{1,2,3}, 王江^{1,2,3}, 曾磊^{1,2,3}, 明胜利^{1,2,3}

(1.河南农业大学 动物医学院, 河南 郑州 450046; 2.河南农业大学 农业农村部动物生化与营养重点开放实验室, 河南 郑州 450046; 3.河南农业大学 河南省动物生长发育调控重点实验室, 河南 郑州 450046)

摘要:猪繁殖与呼吸综合征病毒(PRRSV)感染可导致母猪繁殖障碍、仔猪呼吸道疾病以及公猪精液质量下降, 对全球养猪业造成重大经济损失。该病毒具有高度变异性和免疫抑制特性, 能够通过多种机制逃避宿主天然免疫应答, 从而在猪群中建立持续性感染。这种持续感染状态不仅加大了临床防控的难度, 也使得传统疫苗免疫策略面临效果不稳定的挑战。作为一种严格依赖宿主细胞完成复制过程的病毒, PRRSV本身缺乏独立的生物合成系统, 其基因组的复制、转录及病毒颗粒的组装、释放等各个环节, 均高度依赖宿主细胞提供的代谢资源和能量支持。近年来研究表明, 病毒通过重编程宿主细胞的代谢通路, 包括糖类、脂质及氨基酸代谢, 以满足其复制所需能量和生物前体, 这种病毒诱导的代谢重编程不仅为病毒复制营造了有利的胞内环境, 同时也能调控免疫应答, 实现免疫逃逸。这为理解PRRSV的致病机制提供了新视角, 也为抗病毒策略的开发指明了新方向。文章系统综述了PRRSV调控宿主细胞代谢重编程的机制, 重点探讨其如何通过干预糖酵解、脂质代谢及氨基酸利用, 影响宿主的免疫应答, 并对靶向代谢通路作为抗PRRSV策略的潜力进行展望。

关键词:猪繁殖与呼吸综合征病毒(PRRSV); 代谢重编程; 免疫逃逸; 糖酵解; 脂质代谢; 氨基酸代谢

中图分类号: S852.4 **文献标识码:** A **文章编号:** 1002-2481(2025)06-0020-10

Research Advances in PRRSV Evasion of Host Immune Response through Metabolic Reprogramming

CHU Beibei^{1,2,3}, MA Yingxian^{1,2,3}, WANG Jiang^{1,2,3}, ZENG Lei^{1,2,3}, MING Shengli^{1,2,3}

(1.College of Veterinary Medicine, Henan Agricultural University, Zhengzhou 450046, China; 2.Key Laboratory of Animal Biochemistry and Nutrition of the Ministry of Agriculture and Rural Affairs, Henan Agricultural University, Zhengzhou 450046, China; 3.Key Laboratory of Animal Growth and Development Regulation of Henan Province, Henan Agricultural University, Zhengzhou 450046, China)

Abstract: Porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV) infection leads to reproductive disorders in sows, respiratory diseases in piglets, and reduced semen quality in boars, causing substantial economic losses to the global swine industry. PRRSV is characterized by high genetic variability and strong immunosuppressive properties, enabling it to evade the host's innate immune responses through multiple mechanisms and establish persistent infection within pig populations. This persistent infection not only complicates clinical prevention and control but also results in inconsistent efficacy of conventional vaccination strategies. As a virus that lacks an autonomous biosynthetic system, PRRSV relies heavily on host cell to accomplish its replication process. Its all stages of the replication and transcription of genomy, and assembly and release of viral particles are all dependent on the host's metabolic resources and energetic support. Recent studies have revealed that PRRSV reprograms host cell metabolism—including carbohydrate, lipid, and amino acid pathways—to fulfill its energetic and biological precursor demands for replication. This virus-induced metabolic reprogramming not only creates a favorable intracellular

收稿日期: 2025-10-10

基金项目: 国家自然科学基金(32573380)

作者简介: 褚贝贝, 教授, 博士生导师, 主要从事动物生物化学与分子生物学研究, E-mail: chubeibei@henau.edu.cn。褚贝贝、马英先为同等贡献作者

environment for viral replication but also modulates immune responses, facilitating immune evasion. Such findings provide new insights into the pathogenic mechanisms of PRRSV and highlight potential directions for antiviral strategy development. In this review, the mechanisms by which PRRSV regulates host cell metabolic reprogramming was systematically reviewed, with a focus on how the virus interferes with glycolysis, lipid metabolism, and amino acid utilization to influence host immune responses, and the potential of targeting metabolic pathways as a novel antiviral approach against PRRSV was discussed.

Keywords: porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV); metabolic reprogramming; immune evasion; glycolysis; lipid metabolism; amino acid metabolism

猪繁殖与呼吸综合征 (Porcine reproductive and respiratory syndrome, PRRS) 是由猪繁殖与呼吸综合征病毒 (Porcine reproductive and respiratory syndrome virus, PRRSV) 引起的一种高度传染性疾病, 主要会导致各年龄段猪只出现呼吸困难、妊娠母猪发生繁殖障碍 (包括流产、死胎和木乃伊胎) 以及公猪精液质量下降^[1-2]。PRRSV 属于套式病毒目 (Nidovirales) 动脉炎病毒科 (Arteriviridae) 动脉炎病毒属 (*Porartevirus*), 为有囊膜的单股正链 RNA 病毒, 其基因组全长约 15 kb, 包含 5' 和 3' 非编码区以及至少 11 个开放阅读框 (Open reading frames, ORFs)^[3]。其中, ORF1a 和 ORF1b 编码 2 个大型多聚蛋白 pp1a 和 pp1ab, 后者经蛋白酶切割可产生至少 16 种非结构蛋白 (Nonstructural proteins, Nsps)^[4]; ORF2a、ORF2b、ORF3~ORF7 及 ORF5a 则分别编码 GP2、E、GP3、GP4、GP5、M、N、GP5a 等 8 种结构蛋白^[5]。根据国际病毒分类委员会的最新分类, PRRSV 可分为欧洲型 (PRRSV-1) 和北美型 (PRRSV-2), 二者所诱导的宿主免疫应答存在显著差异^[6]。该病自 1987 年在美国首次报道以来, 已在全球范围内广泛传播, 对养猪业造成巨大的经济损失。2006 年, 我国出现高致病性 PRRSV (Highly pathogenic PRRSV, HP-PRRSV) 毒株的暴发流行, 引发严重的临床症状和高死亡率, 使该病的防控面临愈发严峻的挑战^[7-8]。目前, 尚无针对 PRRSV 的特效抗病毒药物, 现有商业疫苗的保护效果亦有限, 加之病毒持续变异与重组, 使得深入研究 PRRSV 的感染机制及防治策略成为当前迫切的任务。

天然免疫是宿主抵抗病毒入侵的第 1 道防线。通过模式识别受体 (Pattern recognition receptors, PRRs) 识别病原体相关分子模式 (Pathogen-associated molecular patterns, PAMPs) 或危险相关分子模式 (Damage-associated molecular patterns, DAMPs), 天然免疫系统可诱导 I 型、III 型干扰素 (Interferons, IFNs) 和促炎细胞因子的产生、调控

细胞程序性死亡、促进树突状细胞成熟与共刺激分子表达, 从而增强抗原呈递效率。这一系列应答对于有效启动和调控适应性免疫至关重要^[9]。研究表明, PRRSV 采用多层面、多机制的协同策略以逃逸宿主免疫清除: 一是逃避适应性免疫, PRRSV 不仅损害树突状细胞功能^[10], 还可干扰猪白细胞抗原 I 类介导的抗原呈递途径^[11]; 二是抑制 IFN 应答, 多种非结构蛋白 (如 nspl α 、nspl β 、nsp2、nsp11) 通过切割宿主 mRNA、抑制 IRF3/7 核转位、阻断 NF- κ B 活化等机制, 在多个层面拮抗 I 型、III 型 IFN 的产生与信号转导, 从而削弱宿主的抗病毒天然免疫^[12-13]; 三是调控细胞凋亡, PRRSV 可诱导感染巨噬细胞 (其主要靶细胞) 发生凋亡, 这种非炎症性的死亡方式有利于病毒释放与传播, 同时避免强烈的免疫激活^[14]。然而, 尽管上述机制已得到广泛研究, 仍不足以完全解释 PRRSV 所呈现出的系统性、持久性免疫抑制特征。传统研究多集中于信号通路的调控, 而忽视了病毒重塑宿主细胞内代谢环境后所产生的关键代谢物, 这些代谢物很可能构成连接病毒复制与免疫逃逸的“隐形桥梁”。

病毒与宿主细胞之间的相互作用远不止于经典的信号通路调控和免疫应答对抗。近年来, 随着代谢组学等技术的飞速发展, 病毒代谢重编程已成为病毒学领域的研究前沿。大量研究表明, 多种病毒 (如流感病毒、丙型肝炎病毒 (Hepatitis C virus, HCV)、疱疹病毒等) 感染宿主后, 会主动劫持并重塑宿主细胞的代谢网络, 将其导向有利于病毒复制和传播的状态。这一重编程并非被动的宿主反应, 而是病毒为满足其高速复制对能量、大分子合成前体 (核苷酸、氨基酸、脂质) 及还原力需求的主动策略。例如, GONG 等^[15]使用液相色谱-质谱联用技术 (Liquid Chromatography-Mass Spectrometry, LC-MS) 研究发现, 新城疫病毒感染后其宿主代谢模式明显向糖酵解代谢方向转变; MUNGER 等^[16]采用 LC-MS/MS 检测了人巨细胞

病毒感染人类成纤维细胞后多个时间点内 63 种代谢物的水平,研究发现,随着感染的进展,参与糖酵解、柠檬酸循环和嘧啶核苷酸合成的代谢物水平显著升高且与相关代谢酶转录上调一致; MENG 等^[17]利用模型小鼠研究发现, HCV 非结构蛋白 5A 通过固醇调节元件结合蛋白(Sterol regulatory element binding protein, SREBPs)途径诱导肝脏脂质积累。YANG 等^[18]通过基于质谱的蛋白质组学方法,从含有 HCV 的细胞培养上清液中分离出了 175 种蛋白质,其中,脂肪酸合酶(Fatty acid synthetase, FASN)含量较高; CHOI 等^[19]通过代谢组学分析发现,卡波西肉瘤相关疱疹病毒可升高多种氨基酸的水平。由此可见,宿主细胞的代谢状态不再被视为静态背景,而是病毒成功复制的重要决定因素。

基于对 PRRSV 免疫逃逸与持续感染复杂性的深入认识,以及病毒代谢重编程研究的前沿进展,文章提出以下核心观点: PRRSV 对宿主细胞代谢的重编程并非孤立事件,而是一种协同性病毒策略,它同时满足病毒生物合成需求并塑造免疫抑制微环境,从而共同促进免疫逃逸和持续感染。传统研究中,病毒复制与免疫逃逸多被视作相对独立的范畴,而本文旨在阐明代谢重编程是连接这 2 大过程的枢纽,将系统总结 PRRSV 通过调控宿主糖类、脂质及氨基酸代谢,一方面为病毒颗粒组装提供能量和物质基础,另一方面通过改变关键代谢物水平直接或间接抑制天然免疫功能的最新机制。通过构建这一整合性框架,期望为全面理解 PRRSV 的致病机制提供新视角,并揭示靶向宿主代谢作为克服现有防控策略瓶颈的新方向。

1 PRRSV 感染对宿主细胞代谢途径的重编程作用

1.1 糖酵解代谢的重编程

病毒感染宿主细胞后,一项显著的代谢改变是对中心碳代谢尤其是糖酵解途径的重编程。病毒倾向于将宿主细胞的能量代谢方式从高效的氧化磷酸化转变为效率较低但速率更高的有氧糖酵解(即 Warburg 效应),从而为其快速复制创造更有利的细胞内环境。多种病毒已被证实通过调控宿主细胞的葡萄糖代谢以促进自身复制。例如, RAMIÈRE 等^[20]利用免疫共沉淀发现, HCV 的

NS5A 蛋白通过与己糖激酶 2(Hexokinase 2, HK2)结合,显著增强细胞的葡萄糖摄取与糖酵解活性; XIAO 等^[21]利用代谢组学方法发现, EB 病毒的潜伏膜蛋白 1 通过上调糖酵解关键酶的表达以驱动该代谢进程; THAKER 等^[22]研究发现,寨卡病毒感染通过重塑宿主葡萄糖代谢,增强三羧酸循环中的葡萄糖通量; ICARD 等^[23]研究表明,新型冠状病毒的复制也严格依赖宿主细胞葡萄糖代谢的重编程。

PANG 等^[24]研究证明了 PRRSV 感染可显著增强细胞对葡萄糖的摄取能力,而剥夺葡萄糖则明显抑制病毒复制。同时,段滇宁等^[25]研究发现, PRRSV 感染后,糖酵解通路中的多个关键限速酶表达显著上调,包括 HK2、6-磷酸果糖-2-激酶/果糖-2,6-二磷酸酶 3 和丙酮酸激酶 M2 型。抑制糖酵解可显著降低 PRRSV 的蛋白表达及病毒滴度。此外,毛健等^[26]证明了 PRRSV 感染以剂量依赖方式上调糖酵解关键酶乳酸脱氢酶 A 的表达,并促进乳酸生成。ZHANG 等^[27]使用针对 HK2 和乳酸脱氢酶 A 的抑制剂可有效抑制 PRRSV 复制。值得注意的是, LIU 等^[28]研究发现, PRRSV 的 GP5 蛋白在胞质内与甘油醛-3-磷酸脱氢酶发生相互作用,不仅阻碍甘油醛-3-磷酸脱氢酶的核转位,还增强其糖酵解活性,从而显著促进病毒复制(图 1)。

PRRSV 诱导有氧糖酵解具有重要的生物学意义。首先,尽管糖酵解单位葡萄糖产生的 ATP 较少,但其速率极高,可满足病毒复制早期急剧增加的能量需求。其次,活跃的糖酵解过程能够生成大量生物合成前体物质,例如中间产物 6-磷酸葡萄糖可进入磷酸戊糖途径,为病毒 RNA 基因组的合成提供核糖核苷酸;另一中间产物 3-磷酸甘油酸则可用于合成丝氨酸、甘氨酸等非必需氨基酸,作为病毒蛋白翻译的原料^[29-30]。因此,糖酵解重编程不仅满足病毒复制的能量需求,还为其提供必需生物合成前体,是 PRRSV 实现高效复制的关键代谢基础。

1.2 脂质代谢的重编程

除糖酵解途径外,病毒对宿主脂质代谢的重编程是其实现高效复制的另一关键策略。脂质作为生物膜、信号分子和能量物质的重要来源,在病毒生命周期的多个环节中发挥不可或缺的作用^[31-32]。具体而言,脂质是构成细胞膜及病毒囊膜的主要成分,为病毒进入细胞提供必要条件;通过脂修饰(如棕榈酰化)可调控病毒蛋白的成熟与功

能,影响包膜病毒粒子的传染性。此外,脂肪酸 β -氧化可为病毒复制提供能量支持。

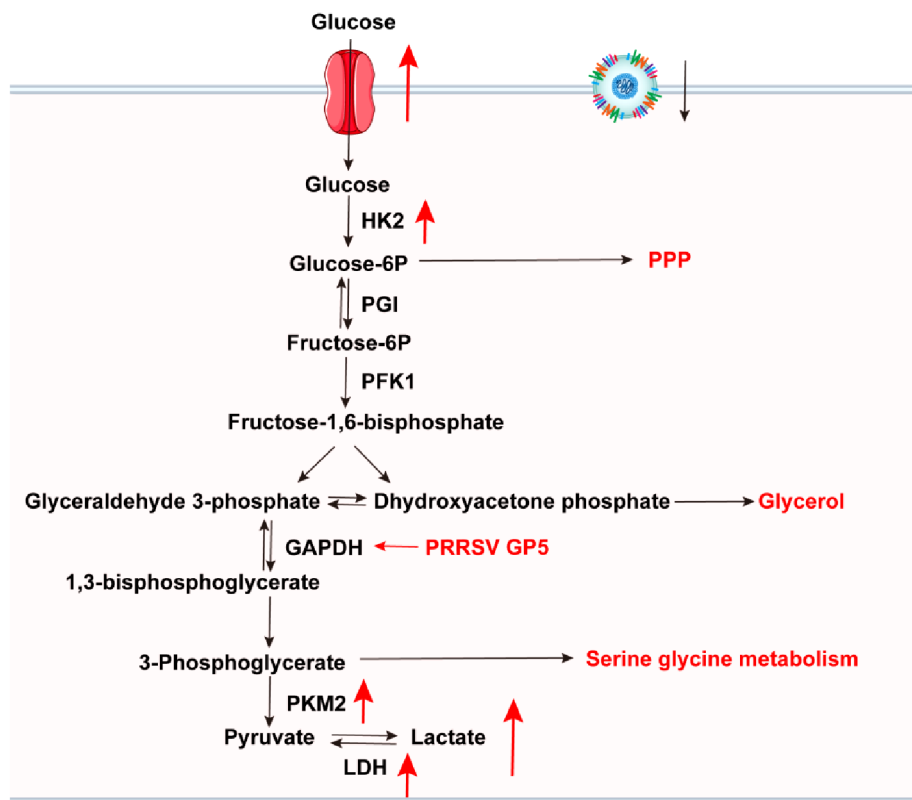


图1 PRRSV 感染重编程糖酵解

Fig.1 PRRSV infection reprograms glycolysis

多种病毒能够通过调控宿主脂质合成机制以促进自身复制。例如,MENG等^[17]研究发现,HCV感染可上调FASN的表达并激活SREBPs,从而显著增强脂质合成。登革热病毒同样依赖该通路,HEATON等^[33]和 TONGLUAN等^[34]利用针对性的siRNA分析或药物抑制剂进行验证发现,抑制FASN可有效抑制病毒复制。RASHEED等^[35]利用质谱技术发现,人类免疫缺陷病毒感染也可引起脂肪酸合成途径中多种关键酶的表达上调,并同时促进脂质转运与代谢相关蛋白的表达,进一步重塑宿主脂质代谢环境以利于病毒增殖。

1.2.1 PRRSV与脂肪酸代谢 YU等^[36]通过实时荧光定量PCR发现,PRRSV感染可显著上调宿主细胞中多种脂肪酸合成关键酶(如乙酰辅酶A羧化酶、FASN及硬脂酰辅酶A去饱和酶1)的表达水平(图2)。这些酶的激活促进了细胞内新生脂肪酸的从头合成。研究表明,游离脂肪酸在PRRSV增殖过程中发挥重要作用, LONG等^[37]使用游离脂肪酸生物合成抑制剂可显著抑制病毒增殖。值

得注意的是,病毒GP5与M蛋白的棕榈酰化修饰为病毒组装与出芽所必需,而脂肪酸的供应直接影响该修饰过程。因此,脂肪酸通过调控病毒蛋白棕榈酰化,在PRRSV的组装与释放中起到关键作用,ZHANG等^[38]研究进一步表明,脂肪酸对PRRSV成功增殖至关重要。此外,BROMM等^[39]研究发现,在PRRSV暴发前于饲料中添加脂肪酸可提高仔猪生长性能,并可降低死亡率。

前列腺素 E_2 (Prostaglandin E_2 , PGE_2)是一种由花生四烯酸经限速酶环氧合酶1/2(Cyclooxygenase 1/2, COX-1/2)催化生成的关键脂质介质。BI等^[40]研究证明,HP-PRRSV能够通过ERK1/2-p-C/EBP- β 信号通路上调COX-1表达,从而促进 PGE_2 合成。此外,DU等^[41]研究发现,病毒编码的NSP2蛋白也可通过MEK1-ERK1/2-C/EBP- β 通路诱导COX-2表达,增强小胶质细胞中 PGE_2 的生成。

1.2.2 PRRSV与胆固醇代谢 YANG等^[42]证明了PRRSV的糖蛋白GP3与GP4在病毒侵入阶段与宿主细胞脂筏结构相关,破坏脂筏可有效抑制

PRRSV 侵入。胆固醇作为脂筏的关键结构成分,在此过程中发挥重要作用。SUN 等^[43]研究表明,使用甲基- β -环糊精预处理非洲绿猴肾细胞(African green monkey embryonic kidney cell line, MARC-145)以去除细胞膜胆固醇,能够以剂量依赖方式显著抑制 PRRSV 感染,而外源性胆固醇补充可部分逆转该抑制效应,证实膜胆固醇缺失是病毒感

染受阻的主要原因。进一步机制研究揭示,膜胆固醇减少主要影响病毒侵入早期阶段,特别是病毒的吸附与内化过程。HUANG 等^[44]研究结果也支持细胞膜胆固醇对 PRRSV 进入的关键作用。这些结果共同表明,细胞膜胆固醇是 PRRSV 成功感染的重要宿主因子。

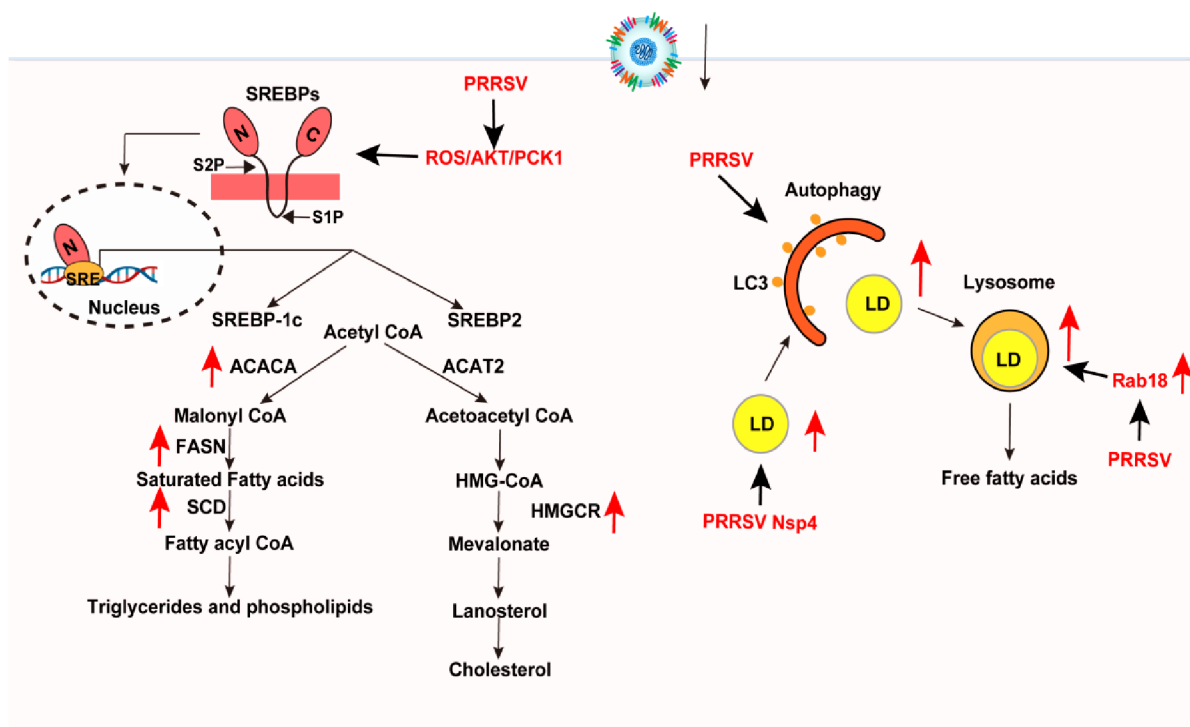


图2 PRRSV 感染重编程脂质代谢

Fig.2 PRRSV infection reprograms lipid metabolism

胆固醇 25-羟化酶(Cholesterol-25-hydroxylase, CH25H)可将胆固醇氧化为 25-羟基胆固醇(25-Hydroxycholesterol, 25HC)。DONG 等^[45]在体外试验中发现, 25HC 可通过阻碍病毒吸附与进入过程有效抑制 PRRSV 感染, 但不影响病毒基因组复制与病毒粒子释放。SONG 等^[46]研究发现, CH25H 通过阻断病毒进入显著抑制 PRRSV 感染, 即使其催化活性降低仍具备抗病毒功能。SONG 等^[47]进一步证实, 低剂量 25HC 即可显著抑制 PRRSV 在猪肺泡巨噬细胞(Porcine alveolar macrophages, PAMs)和 MARC-145 细胞中的复制, 并同时促进 PAMs 中白细胞介素 1β 与白细胞介素 8 的产生。

另一方面, PRRSV 也主动调控宿主胆固醇代谢以促进自身复制。KE 等^[48]研究发现, 病毒

通过降低蛋白磷酸酶 2 的磷酸化水平激活 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶(3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase, HMGCR), 从而增加细胞内胆固醇, 该过程主要由非结构蛋白 NSP4 介导。NSP4 还可通过调节胆固醇代谢抑制 I 型 IFN 产生。MA 等^[49]最新研究还表明, PRRSV 可通过 1 条依赖于活性氧的 AKT/PCK1/INSIG/SREBP 信号轴全面激活宿主细胞脂质合成(图 2)。

1.2.3 PRRSV 与脂滴代谢 YU 等^[36]研究证明了 PRRSV 通过促进宿主细胞脂质积累以支持其自身复制。XIE 等^[50]研究发现, 病毒非结构蛋白 Nsp4 可通过降解脂肪甘油三酯脂肪酶诱导细胞内甘油三酯蓄积与脂滴形成, 从而为病毒复制创造有利条件。YUAN 等^[51]利用转录组学和代谢组学

发现,PRRSV可通过下调金属还原酶家族成员STEAP3增强脂滴形成,进而促进病毒复制。YANG等^[52]利用药物抑制剂减少脂滴积累会显著抑制PRRSV复制。作为细胞内储存中性脂质的细胞器,脂滴可被PRRSV有效利用。WANG等^[53]研究表明,病毒可通过“噬脂”过程驱动脂滴脂肪分解,释放游离脂肪酸以促进病毒复制。LI等^[54]和韩莹倩^[55]近期研究进一步揭示,PRRSV-2感染可通过上调RAB18表达,促进脂滴向溶酶体转运及后续脂肪分解,从而有效推动病毒复制与组装(图2)。

1.2.4 PRRSV劫持宿主脂质代谢的意义 PRRSV对宿主脂代谢的重编程具有明确的病毒学目的,即利用宿主脂质资源满足自身复制需求。作为有囊膜病毒,PRRSV子代病毒颗粒的包膜组装需要大量胆固醇、磷脂与鞘脂等作为结构组分。病毒通过激活宿主细胞脂质合成通路并诱导脂滴形成,将细胞转化为高效的“脂质生产工厂”,为病毒囊膜生物发生及子代病毒的产生提供充足的原料储备。

1.3 氨基酸代谢与其他代谢途径的重编程

除对糖类与脂质代谢的显著调控外,病毒感染还可深刻重塑宿主细胞的氨基酸代谢稳态。氨基酸不仅作为碳源和氮源,还可作为电子传递载体参与细胞代谢过程^[56]。多项研究揭示,病毒通过重编程宿主氨基酸代谢以支持自身复制。例如,RODRÍGUEZ-SÁNCHEZ等^[57]在人巨细胞病毒感染的人胚肺成纤维细胞中发现,细胞对外源性氨基酸的摄取速率显著加快,表明病毒能够诱导氨基酸的主动摄取,以满足其高效复制的需求。CHOI等^[19]通过代谢组学分析发现,卡波齐肉瘤相关疱疹病毒感染不仅升高多种非必需氨基酸的水平,还全面增强氨基酸代谢通路的活性。CHENG等^[58]研究发现,肠道病毒71型表现出对特定氨基酸代谢谱的调控,例如促进色氨酸和苯丙氨酸的积累,同时抑制天冬氨酸和苏氨酸的水平。此外,MCGILVRAY等^[59]通过对猪注射PRRSV并对其血浆中的游离氨基酸进行检测,结果发现,PRRSV感染可导致赖氨酸、蛋氨酸、苏氨酸、色氨酸、亮氨酸、谷氨酸等氨基酸库容的增加。庞宇^[60]还证明了PRRSV感染增强了细胞对谷氨酰胺的摄取,抑制谷氨酰胺代谢可显著降低病毒复制水平;而在营养充足条件下添加 α -酮戊二酸则能够促进

PRRSV的增殖。

在病毒感染背景下,氨基酸及其相关代谢途径发挥关键作用,主要体现在2个方面。一方面是回补三羧酸循环,谷氨酰胺通过谷氨酰胺分解过程生成 α -酮戊二酸,后者进入三羧酸循环补充中间代谢物。该机制在病毒大量消耗三羧酸循环中间物(用于合成氨基酸和脂质前体)时维持循环稳态,保障能量持续生成。另一方面是提供生物合成前体,谷氨酰胺作为氮原子主要供体,参与嘌呤和嘧啶核苷酸的合成^[61-62]。鉴于PRRSV基因组RNA的快速复制需大量核苷酸原料,劫持氨基酸代谢成为病毒保障基因组复制所需资源的重要策略。

2 代谢重编程在PRRSV免疫逃逸中的作用

2.1 代谢重编程对天然免疫应答的抑制

PRRSV感染PAMs后,可显著提升糖酵解水平并同时抑制IFN表达。段滇宁等^[25]研究表明,抑制PAMs的糖酵解过程可显著增强PRRSV诱导的IFN产生,而增强糖酵解则进一步抑制IFN表达。此外,PRRSV感染可诱导乳酸生成,进而通过多种机制抑制IFN- β 的产生,从而促进病毒复制。PANG等^[63]研究发现,PRRSV诱导产生的乳酸可促进蛋白质乳酰化修饰,进而上调病毒宿主因子热休克蛋白70家族成员HSPA6的mRNA及蛋白表达水平。HSPA6通过作用于IKBKE抑制因子,干扰TNF受体相关因子3对IKBKE抑制因子的招募,从而负向调控IFN- β 的产生。ZHANG等^[27]研究还发现,乳酸可靶向线粒体抗病毒信号蛋白,抑制其介导的抗病毒信号通路,进而降低IFN- β 表达并促进病毒复制。乳酸衍生的乳酸化修饰作为一种新型表观遗传修饰,其高水平积累可抑制与I型IFN基因表达相关的转录因子活性。

另一方面,PRRSV通过脂质代谢重编程实现免疫逃逸。KE等^[48]研究表明,PRRSV非结构蛋白Nsp4可通过上调HMGCR活性及细胞内胆固醇水平,进而抑制IFN- β 的产生;使用HMGCR抑制剂洛伐他汀处理细胞以降低胆固醇水平,则可削弱该抑制作用。ZHANG等^[64]研究发现,溶血磷脂酸作为一种重要的生物活性脂质分子,可通过靶向抑制RIG-I介导的IFN- β 应答通路,有效抑制宿主先天免疫反应,从而为病毒复制创造有利条件,促

进免疫逃逸。

2.2 代谢重编程对适应性免疫应答的破坏

乳酸作为 PRRSV 代谢重编程的核心副产物,其功能已超越其作为能量代谢副产物的传统角色,成为一种重要的免疫调节分子,对 T 细胞、NK 细胞功能具有显著抑制作用。具体机制上,乳酸可自由跨膜进入细胞,通过干扰细胞内钙离子信号转导,直接抑制关键转录因子 NFAT 的去磷酸化及其核转位过程。这一关键信号通路的阻断导致,即使存在充分抗原刺激细胞仍无法有效启动 $IFN-\gamma$ 等效应基因的转录,从而显著削弱抗病毒免疫所需核心细胞因子的产生^[65]。

乳酸对 T 细胞亚群表现出差异化调控作用。在有效抑制效应 T 细胞功能的同时,还能在高糖酵解微环境中进一步增强调节性 T 细胞(Treg)的免疫抑制功能。最新研究揭示,其中一条关键机制为乳酸可促进 Treg 细胞表面免疫检查点分子 PD-1 的表达。PD-1 与其配体 PD-L1 结合后可启动正向信号反馈,进而增强 Treg 细胞的稳定性与免疫抑制能力^[66]。因此,在 PRRSV 感染微环境中,乳酸可能一方面通过干扰 NFAT/ $IFN-\gamma$ 信号轴直接抑制效应 T 细胞与 NK 细胞的抗病毒应答;另一方面则通过诱导 PD-1 表达以增强 Treg 细胞功能,从而协同促进免疫逃逸。

3 靶向代谢通路作为 PRRS 防控的新策略

PRRSV 通过劫持宿主代谢网络以驱动病毒复制并抑制免疫应答,这一过程同时揭示了其固有的代谢依赖性弱点。针对该弱点,靶向关键代谢通路的干预策略旨在通过切断病毒复制所需的物质与能量供应,直接抑制病毒复制,并重塑有利于宿主的免疫微环境,代表了一类具有广阔前景的新型抗病毒策略。

大量细胞水平研究表明,靶向 PRRSV 依赖的代谢环节可有效抑制其复制。在糖代谢方面,葡萄糖类似物 2-脱氧-D-葡萄糖(2-DG)可竞争性抑制 HK2,从而阻断糖酵解的起始步骤。ZHANG 等^[27]和 LIU 等^[28]在 MARC-145 细胞中的研究显示,2-DG 处理能显著降低 PRRSV 的病毒滴度与病毒基因表达水平。这直接证明,切断能量及生物合成前体供应可有效抑制病毒增殖。姜平等^[67]通过口服乳酸脱氢酶抑制剂草氨酸钠或培黄素可

显著抑制 PRRSV 在猪体内复制,药效成分明确,质量可控,安全无毒。在脂代谢方面,LONG 等^[37]利用 FASN 抑制剂 C75 处理细胞后能够有效抑制 PRRSV 复制,并减轻病毒引起的脂质蓄积,从而破坏病毒复制所需的脂质微环境。谷氨酰胺作为三羧酸循环的重要回补底物,为核苷酸和氨基酸合成提供前体。PANG 等^[24]利用谷氨酰胺酶 1 抑制剂 Telaglenastat (CB-839) 处理可显著抑制 PRRSV 复制。上述证据一致表明,PRRSV 对其诱导的代谢重编程具有高度依赖性,靶向糖酵解、脂质合成或谷氨酰胺代谢是可行的抗病毒策略,为 PRRS 防控提供了新的方向。这类药物的干预在抑制病毒利用宿主代谢的同时,也可能影响免疫细胞(如 T 细胞、巨噬细胞)的正常代谢与功能,从而可能对机体免疫应答产生双重影响。未来研究需要更精准的靶向策略以平衡抗病毒效果与宿主代谢。尽管目前证据多数仍源于体外实验,其临床转化仍面临靶向性、毒性等挑战,但通过合理药物设计与深入机制研究,这些代谢靶点有望发展成为补充现有防控策略的有效工具,为 PRRS 的综合防控提供新突破口。

4 总结与展望

本文系统阐述了 PRRSV 通过系统性重编程宿主细胞代谢网络以实现高效感染与免疫逃逸的机制。该病毒通过精确调控葡萄糖、脂质和氨基酸等关键代谢物的通量,实现双重目标,一方面高效劫持宿主资源以满足其生物合成需求;另一方面主动塑造具有免疫抑制特性的微环境,包括抑制 $IFN-\beta$ 等关键天然免疫通路。这种对宿主代谢的全面操纵在满足病毒复制需求的同时瓦解宿主防御体系,是 PRRSV 建立持续感染及导致免疫失败的核心机制。

基于以上认识,未来研究应重点关注以下方向,为开发新型抗 PRRSV 策略提供理论依据与潜在靶点。首先,应整合代谢组学、转录组学与脂质组学等多组学技术,动态解析不同的 PRRSV 毒株感染在不同阶段及不同细胞类型中引起的宿主代谢网络重塑,全面识别关键代谢通路及其时序性变化规律。其次,需深入阐明特定病毒蛋白调控关键代谢酶活性或表达的具体分子机制,包括其对代谢相关信号通路或表观遗传过程的干预方式,以揭示病毒精确操纵宿主代谢的深层机制。

最后,应着力探索靶向关键代谢通路的新型抑制剂在抗PRRSV感染中的潜力,重点评价其在体内外的抗病毒效果与临床应用价值,并开发基于纳米靶向递送系统等新技术的干预手段,以提高靶向性并降低潜在毒副作用。通过对上述方向的持续探索,不仅有望深化对PRRSV致病机制的理解,还将为构建以代谢-免疫互作为核心的新型猪病防控体系奠定坚实基础。

参考文献:

- [1] CAVANAGH D. Nidovirales: a new order comprising Coronaviridae and Arteriviridae[J]. Archives of Virology, 1997, 142 (3):629-633.
- [2] KAPPES M A, FAABERG K S. PRRSV structure, replication and recombination: origin of phenotype and genotype diversity[J]. Virology, 2015, 475-486.
- [3] LUNNEY J K, FANG Y, LADINIG A, et al. Porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV): pathogenesis and interaction with the immune system[J]. Annual Review of Animal Biosciences, 2016, 4: 129-154.
- [4] KROESE M V, ZEVENHOVEN-DOBBE J C, BOS-DE RUIJTER J N A, et al. The nsp1alpha and nsp1 papain-like autoproteases are essential for porcine reproductive and respiratory syndrome virus RNA synthesis[J]. Journal of General Virology, 2008, 89(Pt2): 494-499.
- [5] THIEL H J, MEYERS G, STARK R, et al. Molecular characterization of positive-strand RNA viruses: pestiviruses and the porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV) [J]. Archives of Virology. Supplementum, 1993, 7: 41-52.
- [6] WEESENDORP E, REBEL J M J, POPMA-DE GRAAF D J, et al. Lung pathogenicity of European genotype 3 strain porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV) differs from that of subtype 1 strains[J]. Veterinary Microbiology, 2014, 174: 127-138.
- [7] JIANG Y F, LI G X, YU L X, et al. Genetic diversity of porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV) from 1996 to 2017 in China[J]. Frontiers in Microbiology, 2020, 11: 618.
- [8] HAN J, ZHOU L, GE X N, et al. Pathogenesis and control of the Chinese highly pathogenic porcine reproductive and respiratory syndrome virus[J]. Veterinary Microbiology, 2017, 209: 30-47.
- [9] WU J X, CHEN Z J. Innate immune sensing and signaling of cytosolic nucleic acids[J]. Annual Review of Immunology, 2014, 32: 461-488.
- [10] LI Y L, MATEU E. Interaction of type 1 porcine reproductive and respiratory syndrome virus with *in vitro* derived conventional dendritic cells[J]. Frontiers in Immunology, 2021, 12: 674185.
- [11] DU J G, GE X N, LIU Y, et al. Targeting swine leukocyte antigen class I molecules for proteasomal degradation by the nsp1 α replicase protein of the Chinese highly pathogenic porcine reproductive and respiratory syndrome virus strain JXwn06[J]. Journal of Virology, 2015, 90(2): 682-693.
- [12] CHEN X X, QIAO S L, LI R, et al. Evasion strategies of porcine reproductive and respiratory syndrome virus[J]. Frontiers in Microbiology, 2023, 14: 1140449.
- [13] WANG T Y, SUN M X, ZHANG H L, et al. Evasion of antiviral innate immunity by porcine reproductive and respiratory syndrome virus[J]. Frontiers in Microbiology, 2021, 12: 693799.
- [14] NOVAKOVIC P, HARDING J C S, AL-DISSI A N, et al. Type 2 porcine reproductive and respiratory syndrome virus infection increases apoptosis at the maternal-fetal interface in late gestation pregnant gilts[J]. PLoS One, 2017, 12 (3): e0173360.
- [15] GONG Y B, TANG N, LIU P R, et al. Newcastle disease virus degrades SIRT3 via PINK1-PRKN-dependent mitophagy to reprogram energy metabolism in infected cells[J]. Autophagy, 2022, 18(7): 1503-1521.
- [16] MUNGER J, BAJAD S U, COLLIER H A, et al. Dynamics of the cellular metabolome during human cytomegalovirus infection[J]. PLoS Pathogens, 2006, 2(12): e132.
- [17] MENG Z Y, LIU Q, SUN F J, et al. Hepatitis C virus non-structural protein 5A perturbs lipid metabolism by modulating AMPK/SREBP-1c signaling[J]. Lipids in Health and Disease, 2019, 18(1): 191.
- [18] YANG W, HOOD B L, CHADWICK S L, et al. Fatty acid synthase is up-regulated during hepatitis C virus infection and regulates hepatitis C virus entry and production[J]. Hepatology, 2008, 48(5): 1396-1403.
- [19] CHOI U Y, LEE J J, PARK A, et al. Oncogenic human herpesvirus hijacks proline metabolism for tumorigenesis[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2020, 117(14): 8083-8093.
- [20] RAMIÈRE C, RODRIGUEZ J, ENACHE L S, et al. Activity of hexokinase is increased by its interaction with hepatitis C virus protein NS5A[J]. Journal of Virology, 2014, 88 (6): 3246-3254.
- [21] XIAO L, HU Z Y, DONG X, et al. Targeting Epstein - Barr virus oncoprotein LMP1-mediated glycolysis sensitizes nasopharyngeal carcinoma to radiation therapy[J]. Oncogene, 2014, 33(37): 4568-4578.
- [22] THAKER S K, CHAPA T, GARCIA G Jr, et al. Differential metabolic reprogramming by Zika virus promotes cell death in human versus mosquito cells[J]. Cell Metabolism, 2019, 29 (5): 1206-1216.
- [23] ICARD P, LINCET H, WU Z R, et al. The key role of Warburg effect in SARS-CoV-2 replication and associated inflammatory response[J]. Biochimie, 2021, 180: 169-177.
- [24] PANG Y, LI C Y, WANG Y C, et al. Porcine reproductive and respiratory syndrome virus infection manipulates central carbon metabolism[J]. Veterinary Microbiology, 2023, 279: 109674.
- [25] 段滇宁, 李雅楠, 梁燕娇, 等. 猪繁殖与呼吸综合征病毒诱导巨噬细胞糖酵解促进病毒复制[J]. 生物工程学报, 2024, 40

- (12):4546-4556.
- DUAN D N, LI Y N, LIANG Y J, et al. Porcine reproductive and respiratory syndrome virus infection induces glycolysis of macrophages to facilitate viral replication[J]. Chinese Journal of Biotechnology, 2024, 40(12):4546-4556.
- [26] 毛健, 刘雪威, 刘星, 等. 乳酸脱氢酶在猪繁殖与呼吸综合征病毒复制中的作用[J]. 中国兽医科学, 2021, 51(10):1264-1269.
- MAO J, LIU X W, LIU X, et al. The role of lactate dehydrogenase in the replication of porcine reproductive and respiratory syndrome virus[J]. Chinese Veterinary Science, 2021, 51(10):1264-1269.
- [27] ZHANG L J, LIU X, MAO J, et al. Porcine reproductive and respiratory syndrome virus-mediated lactate facilitates virus replication by targeting MAVS[J]. Veterinary Microbiology, 2023, 284:109846.
- [28] LIU X W, LIU X, BAI J, et al. Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase restricted in cytoplasmic location by viral GP5 facilitates porcine reproductive and respiratory syndrome virus replication *via* its glycolytic activity[J]. Journal of Virology, 2021, 95(18):e0021021.
- [29] HAY N. Reprogramming glucose metabolism in cancer: can it be exploited for cancer therapy?[J]. Nature Reviews Cancer, 2016, 16(10):635-649.
- [30] BOSE S, ZHANG C, LE A. Glucose metabolism in cancer: the Warburg effect and beyond[M]//The Heterogeneity of Cancer Metabolism. Cham: Springer International Publishing, 2021:3-15.
- [31] HEATON N S, RANDALL G. Multifaceted roles for lipids in viral infection[J]. Trends in Microbiology, 2011, 19(7):368-375.
- [32] THOR SNAEBJORNSSON M, JANAKI-RAMAN S, SCHULZE A. Greasing the wheels of the cancer machine: the role of lipid metabolism in cancer[J]. Cell Metabolism, 2020, 31(1):62-76.
- [33] HEATON N S, PERERA R, BERGER K L, et al. Dengue virus nonstructural protein 3 redistributes fatty acid synthase to sites of viral replication and increases cellular fatty acid synthesis[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2010, 107(40):17345-17350.
- [34] TONGLUAN N, RAMPHAN S, WINTACHAI P, et al. Involvement of fatty acid synthase in dengue virus infection[J]. Virology Journal, 2017, 14(1):28.
- [35] RASHEED S, YAN J S, LAU A, et al. HIV replication enhances production of free fatty acids, low density lipoproteins and many key proteins involved in lipid metabolism: a proteomics study[J]. PLoS One, 2008, 3(8):e3003.
- [36] YU P W, FU P F, ZENG L, et al. EGCG restricts PRRSV proliferation by disturbing lipid metabolism[J]. Microbiology Spectrum, 2022, 10(2):e0227621.
- [37] LONG S W, ZHOU Y R, BAI D C, et al. Fatty acids regulate porcine reproductive and respiratory syndrome virus infection *via* the AMPK-ACC1 signaling pathway[J]. Viruses, 2019, 11(12):1145.
- [38] ZHANG M Z, HAN X L, OSTERRIEDER K, et al. Palmitoylation of the envelope membrane proteins GP5 and M of porcine reproductive and respiratory syndrome virus is essential for virus growth[J]. PLoS Pathogens, 2021, 17(4):e1009554.
- [39] BROMM J J, TOKACH M D, WOODWORTH J C, et al. Effects of increasing omega-3 fatty acids on growth performance, immune response, and mortality in nursery pigs[J]. Translational Animal Science, 2024, 8:txae002.
- [40] BI Y M, GUO X K, ZHAO H Y, et al. Highly pathogenic porcine reproductive and respiratory syndrome virus induces prostaglandin E2 production through cyclooxygenase 1, which is dependent on the ERK1/2-p-C/EBP- β pathway[J]. Journal of Virology, 2014, 88(5):2810-2820.
- [41] DU L, WANG H L, LIU F, et al. NSP2 is important for highly pathogenic porcine reproductive and respiratory syndrome virus to trigger high fever-related COX-2-PGE2 pathway in pigs[J]. Frontiers in Immunology, 2021, 12:657071.
- [42] YANG Q, ZHANG Q, TANG J, et al. Lipid rafts both in cellular membrane and viral envelope are critical for PRRSV efficient infection[J]. Virology, 2015, 484:170-180.
- [43] SUN Y, XIAO S B, WANG D, et al. Cellular membrane cholesterol is required for porcine reproductive and respiratory syndrome virus entry and release in MARC-145 cells[J]. Science China Life Sciences, 2011, 54(11):1011-1018.
- [44] HUANG L, ZHANG Y P, YU Y L, et al. Role of lipid rafts in porcine reproductive and respiratory syndrome virus infection in MARC-145 cells[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2011, 414(3):545-550.
- [45] DONG H, ZHOU L, GE X N, et al. Antiviral effect of 25-hydroxycholesterol against porcine reproductive and respiratory syndrome virus *in vitro*[J]. Antiviral Therapy, 2018, 23(5):395-404.
- [46] SONG Z B, ZHANG Q Y, LIU X W, et al. Cholesterol 25-hydroxylase is an interferon-inducible factor that protects against porcine reproductive and respiratory syndrome virus infection[J]. Veterinary Microbiology, 2017, 210:153-161.
- [47] SONG Z B, BAI J, NAUWYNCK H, et al. 25-Hydroxycholesterol provides antiviral protection against highly pathogenic porcine reproductive and respiratory syndrome virus in swine[J]. Veterinary Microbiology, 2019, 231:63-70.
- [48] KE W T, ZHOU Y R, LAI Y N, et al. Porcine reproductive and respiratory syndrome virus nsp4 positively regulates cellular cholesterol to inhibit type I interferon production[J]. Redox Biology, 2022, 49:102207.
- [49] MA Y X, HAN Y Q, WANG P Z, et al. Porcine reproductive and respiratory syndrome virus activates lipid synthesis through a ROS-dependent AKT/PCK1/INSIG/SREBPs axis[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2024, 282:136720.
- [50] XIE E M, WANG Q M, YI H Y, et al. PRRSV Nsp4 induces ATGL protein degradation to promote viral replication and lipid droplet accumulation[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2025, 312:144097.

- [51] YUAN C Y, GUAN K F, ZHANG G P. STEAP3 inhibits porcine reproductive and respiratory syndrome virus replication by regulating fatty acid and lipid droplet synthesis[J]. *Veterinary Sciences*, 2025, 12(2): 147.
- [52] YANG Y L, LUO Y Z, YI S Q, et al. Porcine reproductive and respiratory syndrome virus regulates lipid droplet accumulation in lipid metabolic pathways to promote viral replication[J]. *Virus Research*, 2023, 333: 199139.
- [53] WANG J, LIU J Y, SHAO K Y, et al. Porcine reproductive and respiratory syndrome virus activates lipophagy to facilitate viral replication through downregulation of NDRG1 expression[J]. *Journal of Virology*, 2019, 93(17): e00526-19.
- [54] LI G L, HAN Y Q, SU B Q, et al. Porcine reproductive and respiratory syndrome virus 2 hijacks CMA-mediated lipolysis through upregulation of small GTPase RAB18[J]. *PLoS Pathogens*, 2024, 20(4): e1012123.
- [55] 韩莹倩. Rab18介导宿主细胞脂质代谢参与猪繁殖与呼吸综合征病毒复制的分子机制[D]. 郑州: 河南农业大学, 2019.
HAN Y Q. Molecular mechanism study of the Rab18-mediated host-cell lipid metabolism responses to porcine reproductive and respiratory syndrome virus infection[D]. Zhengzhou: Henan Agricultural University, 2019.
- [56] LIEU E L, NGUYEN T, RHYNE S, et al. Amino acids in cancer[J]. *Experimental & Molecular Medicine*, 2020, 52(1): 15-30.
- [57] RODRÍGUEZ-SÁNCHEZ I, SCHAFER X L, MONAGHAN M, et al. The Human Cytomegalovirus UL38 protein drives mTOR-independent metabolic flux reprogramming by inhibiting TSC2[J]. *PLoS Pathogens*, 2019, 15(1): e1007569.
- [58] CHENG M L, CHIEN K Y, LAI C H, et al. Metabolic reprogramming of host cells in response to enteroviral infection[J]. *Cells*, 2020, 9(2): 473.
- [59] MCGILVRAY W D, KLEIN D, WOOTEN H, et al. Immune system stimulation induced by porcine reproductive and respiratory syndrome virus alters plasma free amino acid flux and dietary nitrogen utilization in starter pigs1[J]. *Journal of Animal Science*, 2019, 97(6): 2479-2492.
- [60] 庞宇. PRRSV感染调控宿主细胞中心碳代谢及药物靶标的筛选[D]. 武汉: 华中农业大学, 2023.
PANG Y. PRRSV infection regulates host cell central carbon metabolism and the screening of drug targets[D]. Wuhan: Huazhong Agricultural University, 2023.
- [61] WANG Y Y, BAI C S, RUAN Y X, et al. Coordinative metabolism of glutamine carbon and nitrogen in proliferating cancer cells under hypoxia[J]. *Nature Communications*, 2019, 10: 201.
- [62] ZHANG Y, MORAR M, EALICK S E. Structural biology of the purine biosynthetic pathway[J]. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2008, 65(23): 3699-3724.
- [63] PANG Y, ZHOU Y R, WANG Y C, et al. Lactate-lactylation-HSPA6 axis promotes PRRSV replication by impairing IFN- β production[J]. *Journal of Virology*, 2024, 98(1): e0167023.
- [64] ZHANG H, HU F Y, OUYANG P, et al. Multi-omics analysis by machine learning identified lysophosphatidic acid as a biomarker and therapeutic target for porcine reproductive and respiratory syndrome[J]. *Advanced Science*, 2024, 11(34): 2402025.
- [65] BRAND A, SINGER K, KOEHL G E, et al. LDHA-associated lactic acid production blunts tumor immunosurveillance by T and NK cells[J]. *Cell Metabolism*, 2016, 24(5): 657-671.
- [66] KUMAGAI S, KOYAMA S, ITAHASHI K, et al. Lactic acid promotes PD-1 expression in regulatory T cells in highly glycolytic tumor microenvironments[J]. *Cancer Cell*, 2022, 40(2): 201-218.
- [67] 姜平, 刘雪威, 白娟, 等. 糖酵解抑制剂在制备防治猪繁殖与呼吸综合征病毒感染的药物中的应用: CN111803634B[P]. 2021-04-23.
JING P, LIU X W, BAI J, et al. Application of glycolysis inhibitors in the preparation of drugs for preventing and treating porcine reproductive and respiratory syndrome virus infection: CN111803634B[P]. 2021-04-23.