

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.20.035

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200817.1546.002.html\(2020-08-18\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200817.1546.002.html(2020-08-18))

TBK1 在炎症性疾病发生机制中的作用*

龙 昊¹综述,吴怡林²,龚建平^{2△}审校

(1. 重庆市大足区人民医院肝胆外科 402360; 2. 重庆医科大学附属第二医院肝胆外科 400010)

[摘要] TANK 结合激酶 1(TBK1)作为非经典 I κ B 激酶(IKK),在核转录因子(NF- κ B)信号通路中发挥着重大作用,且不同于经典 IKK, TBK1 能够磷酸化干扰素调节因子 3(IRF3)和干扰素调节因子 7(IRF7),调节 I 型干扰素产生,由此在维持免疫系统的稳态中发挥重大作用。凭借在炎症信号通路中的多种作用, TBK1 与多种炎症性疾病的发病机制有关,例如类风湿关节炎(RA)、系统性红斑狼疮(SLE)、革兰阴性细菌败血症,以 TBK1 为靶点治疗这类炎症性疾病,为该类游戏的治疗提供了新的治疗思路。本文通过对 TBK1 结构功能及其活化进行综述,并探讨其在炎症性疾病发病机制中的作用。

[关键词] TANK 结合激酶 1; 炎症性疾病; 核转录因子; 信号通路; 综述

[中图法分类号] R575.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2020)20-3472-04

Effect of TBK1 in pathogenesis of inflammatory diseases*

LONG Hao¹, WU Yilin², GONG Jianping^{2△}

(1. Department of Hepatobiliary Surgery, Dazu District People's Hospital, Chongqing 402360, China; 2. Department of Hepatobiliary Surgery, Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, 400010, China)

[Abstract] TBK1, as a non-classical IKK kinase, plays an important role in the nuclear factor- κ B (NF- κ B) signaling pathway. Unlike classical IKK kinase, TBK1 can phosphorylate IFN regulatory factors (IRF) 3 and 7 to regulate the production of type I interferon. TBK1 plays an important role in maintaining the homeostasis of the immune system. By virtue of its multiple roles in the inflammatory signaling pathways, TBK1 is associated with the pathogenesis of a variety of inflammatory diseases, such as rheumatoid arthritis (RA), systemic lupus erythematosus (SLE), Gram-negative bacterial sepsis, TBK1 as a target spot for treating this kind of inflammatory disease offers a new therapeutic idea for the treatment of these inflammatory diseases. This paper reviews the structure, function and activation of TBK1, and investigates its role in the pathogenesis of inflammatory diseases.

[Key words] TBK1; inflammation; nuclear factor- κ B; signal pathway; review

炎症是宿主对感染和组织损伤的保护性反应,但是过度的炎性反应会导致急性或慢性炎症性疾病的发展。调节炎性反应的核转录因子(NF- κ B)在炎症性疾病中到的作用备受瞩目。在以往的研究中普遍认为, NF- κ B 信号通路中的经典 I κ B 激酶(IKK)似乎发挥着更为重要的作用。然而 TANK 结合激酶 1 (TBK1)作为非经典 IKK, 凭借其结构特性, 作为信号通路中一员参与多种炎症信号的激活, 从而在多种炎症性疾病中扮演着一定角色, 也提示着 TBK1 可能成

为这些炎症性疾病的潜在治疗靶点。

1 TBK1 结构功能及其活化

1.1 TBK1 结构

TBK1 即肿瘤坏死因子受体相关因子(TRAF)家族成员关联的 NF- κ B 活化剂的结合激酶, 是 IKK 蛋白激酶家族中一个广泛表达的成员, 是 NF- κ B、p53、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)等多种生物通路的关键调节因子。IKK 蛋白激酶家族由非经典 IKK (IKK ϵ 和 TBK1) 和经典 IKKs 包括 IKK α 、IKK β 组

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(8197081191)。 作者简介: 龙昊(1977-), 副主任医师, 本科, 主要从事肝胆外科工作。 △ 通信作者, E-mail: gongjianping11@126.com。

成。作为结构相似的蛋白质, TBK1 与其他 3 个成员 (IKK α 、IKK β 、IKK ϵ) 相对分子质量为 (80~90) $\times 10^3$, 它们在 N 端共有 1 个蛋白激酶结构域, 然后是亮氨酸拉链 (LZ)、C 端螺旋-环-螺旋结构及中间的泛素化区域^[1]。同作为非经典 IKK 的 TBK1 和 IKK ϵ , 他们的氨基酸序列同源性大于 70%, 但在 C 端差异很大, 导致总体同源性小于 50%。并且经典的 IKK 和非经典 IKK 之间的同源性更是有限的, 总体同源性为 27%^[2]。

1.2 TBK1 与信号通路激活

TBK1 也被称为核转录因子活化激酶 (NAK), 提示他在 NF- κ B 信号通路中发挥着重大作用。NF- κ B 家族由 5 个结构相关成员组成, 包括 NF- κ B1 (又称 p50)、NF- κ B2 (又称 p52)、RelA (又称 p65)、RelB 和 c-Rel^[3]。在大多数细胞类型中, NF- κ B 复合物被一系列抑制蛋白 [包括核转录因子抑制蛋白 (I κ B)] 保留在细胞质中处于非激活状态, 到目前为止, 这些抑制蛋白中研究最为深入的是 I κ B α 。NF- κ B 的激活涉及两条主要的信号通路, 即经典和非经典 (或替代的) 通路, 两者对调节免疫和炎性反应都很重要。经典通路激活的主要机制是通过激活经典 IKK, 经典 IKK 与核转录因子必须调节蛋白 (NEMO) 形成 IKK 复合物, 以此磷酸化 I κ B α 的丝氨酸 32 (Ser32) 和丝氨酸 36 (Ser36) 来实现的。而非经典的 IKK 缺少 NEMO 结合域, 仅能激活 I κ B α 的一个位点, 但 TBK1 可以激活 IKK β , 具有一定的经典 IKK 作用。NF- κ B 非经典通路激活并不依赖 I κ B α 的磷酸化, 而是通过核转录因子诱导激酶 (NIK) 和 IKK α 加工 NF- κ B2 前体 P100 为 P52 实现激活; 不依赖于细胞外刺激, TBK1 和 IKK ϵ 能够磷酸化 RelA 的 Ser536, 并且 TBK1 对 c-Rel 的磷酸化足以使得 c-Rel-I κ B α 解聚, 促进 c-Rel 入核^[4-5]。

TBK1 和 IKK ϵ 与经典 IKK 激酶最显著的区别是它们能够磷酸化干扰素调节因子 (IRF) 3 和 7, 而这两者都是激活 I 型干扰素 (IFN-I, 如 IFN α/β) 基因和干扰素刺激基因 (ISGS) 至关重要的转录因子^[6]。LPS 与细胞表面的 Toll 样受体结合后, 一方面通过髓样分化因子 (MYD88) 依赖途径激活 NF- κ B; 另一方面, 通过 MYD88 非依赖途径激活 IRF3 信号通路。在 β 干扰素 TIR 结构域衔接蛋白 (TRIF) 依赖途径中, 激活的 TRIF 通过一些机制, 包括 TBK1 二聚、k63 连接的多泛素化、未知激酶的环磷酸化和 (或) 自磷酸化, 介导 TBK1/IKK ϵ 的激活^[7]。然后 TBK1/IKK ϵ 磷酸化 IRF3s, IRF3 以二聚体的形式转移到细胞核, 诱导 IFN- β 的表达。IFN- β 继而激活 IFN- α/β

受体和 JAK/STAT 信号通路, 诱导产生 IRF7s, 而 IRF7s 也能被 TBK1/IKK ϵ 激活诱导产生 IFN- α/β , 形成了防御病毒的正反馈弧^[8-9]。环磷酸鸟苷-腺苷酸合成酶 (cGAS)-干扰素基因刺激蛋白 (STING) 信号通路是感知双链 DNA 的重要先天免疫通路, 在产生 IFN-I、发挥抗病毒免疫中发挥着重要作用。在线粒体膜透化诱导的 cGAS-STING 信号通路激活中, cGAS 通过与 DNA 结合, 催化三磷酸腺苷 (ATP) 与三磷酸鸟苷 (GTP) 的反应, 产生二级信使环鸟苷-磷酸-腺苷-磷酸 (cGAMP)。cGAMP 结合并激活适配器蛋白 STING, 后者随后激活 TBK1, 激活 IRF3 导致 IFN-I 的表达^[10-11]。

1.3 TBK1 功能

一方面 TBK1 作为 NAK, 对 NF- κ B 介导的炎症信号通路具有正向调控的作用, 用脂多糖 (LPS) 刺激小鼠巨噬细胞系 (RAW264.7) 10 min 后, 通过 shRNA 敲低 TBK1 可以显著降低 NF- κ B 中 p65 在 Ser536 位点约 50% 的磷酸化, 同时能够抑制促炎因子的分泌^[12]。而另一方面, 尽管 TBK1 与其他 IKKs 具有显著的序列同源性, TBK1 被促炎因子刺激激活, 但其对 NF- κ B 激活可有可无, 并且 TBK1 作为非经典 IKK, 能够限制经典 IKK 激活。TBK1 通过磷酸化和诱导 NIK 的降解, 在抑制 NF- κ B 活化中扮演着重要角色。使用 IKK 相关激酶的抑制剂 MRT67307 能够增加 RelA 的 Ser468 位点和 p105 的 Ser933 位点的磷酸化, 使 NF- κ B 转录增强^[13-14]。除此之外, TBK1 磷酸化转录因子 IRF3 和 IRF7, 促进其二聚、核易位和转录激活, 从而诱导产生 IFN-I, 在抗病毒免疫中发挥重要作用。

TBK1 与肿瘤发生、发展相关, 研究表明 TBK1 通过促进细胞增殖在某些 KRAS 突变细胞中起重要作用, 在乳腺癌中, TBK1 被证明能够磷酸化雌激素受体 (Ser305), 以促进其活性并驱动对他莫昔芬的耐药性。此外, TBK1 在黑色素瘤和非小细胞肺癌中都具有致癌作用^[15]。除炎症和肿瘤外, TBK1 尚且参与多种生命活动, 如能量代谢, 细胞自噬。值得一提的是, 这种 TBK1 介导的自噬功能在维持运动神经元稳态方面也很重要, 与一种称为家族性肌萎缩侧索硬化症的神经退行性综合征发生、发展密切相关^[14,16]。

2 TBK1 与炎症性疾病

TBK1 在维持免疫系统的稳态、细胞的存活和增殖等方面发挥着巨大作用, 通过各种信号通路参与炎症性疾病的发生和发展。因此, 更好地了解 TBK1 活化和在炎症中扮演的角色, 对炎症性疾病治疗策略具有重要意义。

2.1 类风湿关节炎(RA)

RA 是一种以慢性滑膜炎为特征的全身性自身免疫性疾病,可导致关节的进行性破坏,同时伴有全身性炎症和自身抗体的产生。虽然 RA 的病因尚不清楚,但活化的免疫细胞如 T 细胞、B 细胞、巨噬细胞甚至成纤维细胞样滑膜细胞在 RA 的发病过程中起着关键作用。同时 Toll 样受体(TLRs)的触发导致细胞因子的产生,包括肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-1 β 和 IL-6 等,这些细胞因子不仅能增强先天免疫反应,而且还能增强适应性免疫反应,从而促进 RA 的发生及进展^[17]。不仅如此,近期发现 IFN- I 与 RA 患者的早期诊断和临床预后预测密切相关,未经治疗的 RA 患者诊断时的高干扰素评分与不良的临床结果有关,从而揭示了它作为生物标志物的潜在临床意义^[18]。

非经典 IKK 激酶 IKK ϵ 和 TBK1 在 TLR3 激活过程中对 IFN- I 的诱导起着重要作用。TBK1 能够有效诱导 IFN- I 产生,有研究使用 CS12192(一种新型的小分子 JAK 抑制剂,对 JAK3/JAK1/TBK1 具有选择性),并证明其在大鼠和小鼠的 RA 模型中具有有效的治疗作用^[19]。也有学者为了探索抑制 TBK1 可能存在的治疗效果这一假设,使用了 WEHI-112(TBK1 的一种相对选择性的小分子抑制剂)作为工具化合物,能够有效地降低细胞因子信号传导,同时降低了 II 型胶原蛋白(CII)特异性 IgG1 水平。提示抑制 TBK1 可能为 RA 和其他自身抗体介导的炎症性疾病提供新的治疗方法^[20]。

2.2 系统性红斑狼疮(SLE)

SLE 是一种自身免疫性和慢性炎症性疾病,影响多种组织和器官,SLE 的病因是包括遗传、环境、激素和免疫因素等。SLE 是一种复杂的自身免疫性疾病,IFN- I 基因特征是 SLE 的一个标志之一,它主要由活化的浆细胞样树突状细胞(pDCs)产生。从 SLE 患者的血清中分离出的免疫复合物,是由与自身 DNA 和 RNA 结合的抗体组成。这些复合物可被浆细胞样树突状细胞上的 Fc γ 受体内化,并能以 TLR9 依赖和 TLR7 依赖的方式刺激这些受体产生 IFN- α ^[21]。而 IFN- I 往往与 SLE 易感性和严重性相关,到目前为止,通过生物制剂阻断 IFN- I 受体来抑制干扰素的激活已经取得了令人鼓舞的结果,但这种治疗方法只对一定量患者有效,需要更为有效的方式来减少干扰素^[22]。

儿童系统性红斑狼疮(cSLE)与成人发病的 SLE 发病机制相同,但多病程较重,预后较差。有学者通过对比健康儿童与 cSLE 患儿,证实了在 cSLE 中

IFN- I 的上调具有普遍性,采集患者的外周血单核细胞(PBMCs),并使用 BX795(TBK1 的抑制剂),能够下调 IFN- I 的活性^[23]。在 IFN- I 上调的成人 SLE 患者的 PBMCs 中检测到上调的 TBK1 的表达,采用相同的 TBK1 抑制剂,能够下调干扰素。除 SLE 外,干燥综合征和系统性硬化症也获得了相同的研究结果,这些研究结果也为治疗这一类的自身免疫性疾病提供了新的思路^[24]。

2.3 革兰阴性细菌败血症

随着革兰阴性菌感染例数逐年增加及多重耐药病菌的广泛传播,世界范围内的重症败血症病死率仍居高不下。革兰阴性细菌性脓毒症是一种危及生命的疾病,由于对内毒素脂多糖(LPS)的免疫反应不受控制而加剧^[25]。LPS 是革兰阴性细菌细胞壁的主要成分,LPS 与 Toll 样受体 4(TLR4)结合,并诱导 NF- κ B 依赖性炎症级联反应,导致 TNF- α 和 IL-6 的过度产生。这些促炎细胞因子最初有利于细菌杀灭,但最终损害宿主的细胞和组织。

使用 LPS 诱导建立小鼠内毒素血症模型,研究证明 TBK1 及其下游通路在其中起着关键作用。然而 TBK1 在革兰阴性细菌败血症发生、发展过程中,有着正向调节和负向调节两种截然相反的研究结果。有学者通过测定 LPS 诱导的成熟树突状细胞(DCs)中分离的 RNA,进行芯片检测,发现 TBK1 是信号转导酶中最相关的激酶;并且发现 CYT387 作为一种抑制 TBK1 的化合物,能够以时间依赖的方式适度地影响 LPS 激活的 DCs 中 I κ B α 的降解。这些结果表明 CYT387 通过干扰 LPS 激活的 DCs 中 NF- κ B 信号级联,抑制促炎基因的表达,并在 LPS 诱导的内毒素血症的脓毒症小鼠模型中,具有潜在治疗作用^[26-27]。然而,有研究证明 TBK1 被 LPS 激活后,能够负性调控 NIK,可通过磷酸化降解 NIK,抑制 NF- κ B 的激活,除此之外在 TNF- α 诱导的 NF- κ B 激活中,条件性的敲除 TBK1 能够使得 NF- κ B 高度活化^[14,28]。

3 总结与展望

在炎症信号通路中,TBK1 在 NF- κ B 中发挥作用,应对各种细胞因子受体的配体、模式识别受体(PRRs)及 T 细胞受体(TCR)和 B 细胞受体等,直接或间接参与免疫调节和炎症应答。虽然文献中报道 TBK1 对 NF- κ B 介导的炎症信号通路同时具有正向和负向调控的作用,笔者猜测 TBK1 在炎症反应过程中可能存在某种负性调控机制,以决定 NF- κ B 的激活状态,当然这有待于进一步的信号通路机制研究。同时 TBK1 能够参与产生 IFN- I,建立抗病毒信号通路,这些都提示着 TBK1 在炎症性疾病中的调节作

用。除本文提到的 RA、SLE 与革兰阴性细菌败血症外, TBK1 还作为信号通路中一员参与调控着多种疾病, 这也为寻找炎症性疾病潜在治疗靶点开启了新的方向。

参考文献

- [1] LIU F, XIA Y, PARKER A S, et al. IKK biology[J]. *Immunol Rev*, 2012, 246(1): 239-253.
- [2] LI J, MIYAHIRA A. Crystal structure of the ubiquitin-like domain of human TBK1[J]. *Protein Cell*, 2012, 3(5): 383-391.
- [3] LIU T, ZHANG L, JOO D, et al. NF- κ B signaling in inflammation[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2017, 2: 17023.
- [4] SHIN C H, CHOI D S. Essential Roles for the non-canonical I κ B kinases in linking inflammation to cancer, obesity, and diabetes[J]. *Cells*, 2019, 8(2): 178.
- [5] SUN S C. The non-canonical NF- κ B pathway in immunity and inflammation[J]. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17(9): 545-558.
- [6] HASAN M, YAN N. Therapeutic potential of targeting TBK1 in autoimmune diseases and interferonopathies[J]. *Pharmacol Res*, 2016, 111(3): 336-342.
- [7] BODUR C, KAZYKEN D, HUANG K, et al. The IKK-related kinase TBK1 activates mTORC1 directly in response to growth factors and innate immune agonists[J]. *EMBO J*, 2018, 37(1): 19-38.
- [8] PŁÓCIENNIKOWSKA A, HROMADA-JUDYCKA A, BORZECKA K, et al. Co-operation of TLR4 and raft proteins in LPS-induced pro-inflammatory signaling[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2015, 72(3): 557-581.
- [9] ZHAO C, ZHAO W. TANK-binding kinase 1 as a novel therapeutic target for viral diseases[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2019, 23(5): 437-446.
- [10] BOCK F J, TAIT S. Mitochondria as multifaceted regulators of cell death[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(2): 85-100.
- [11] ZHANG C, SHANG G, GUI X, et al. Structural basis of STING binding with and phosphorylation by TBK1[J]. *Nature*, 2019, 567(7748): 394-398.
- [12] MÖSER C V, STEPHAN H, ALTENRATH K, et al. TANK-binding kinase 1 (TBK1) modulates inflammatory hyperalgesia by regulating MAP kinases and NF- κ B dependent genes[J]. *J Neuroinflammation*, 2015, 12(1): 100.
- [13] CLARK K, PEGGIE M, PLATER L, et al. Novel cross-talk within the IKK family controls innate immunity[J]. *Biochem J*, 2011, 434(1): 93-104.
- [14] ZHAO P, WONG KI, SUN X, et al. TBK1 at the crossroads of inflammation and energy homeostasis in adipose tissue[J]. *Cell*, 2018, 172(4): 731-743.
- [15] DURAND J K, ZHANG Q, BALDWIN A S. Roles for the IKK-Related kinases TBK1 and IKK ϵ in cancer[J]. *Cells*, 2018, 7(9): 139.
- [16] OAKES J A, DAVIES M C, COLLINS M O. TBK1: a new player in ALS linking autophagy and neuroinflammation[J]. *Mol Brain*, 2017, 10(1): 5.
- [17] HUANG C C, CHIOU C C, LIU S C, et al. Melatonin attenuates TNF- α and IL-1 β expression in synovial fibroblasts and diminishes cartilage degradation implications[J]. *Pineal Res*, 2019, 66(3): e12560.
- [18] RODRÍGUEZ-CARRIO J, ALPERI-LÓPEZ M, LÓPEZ P, et al. Heterogeneity of the type I interferon signature in rheumatoid arthritis: a potential limitation for its use as a clinical biomarker[J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 2007.
- [19] SHAN S, ZHOU Y, YU J, et al. Therapeutic treatment of a novel selective JAK3/JAK1/TBK1 inhibitor, CS12192, in rat and mouse models of rheumatoid arthritis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 77: 105914.
- [20] LOUIS C, NGO D, D'SILVA D B, et al. Therapeutic effects of a TANK-Binding Kinase 1 inhibitor in germinal center-driven collagen-induced arthritis[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2019, 71(1): 50-62.
- [21] GONG T, LIU L, JIANG W, et al. DAMP-sensing receptors in sterile inflammation and inflammatory diseases[J]. *Nat* (下转第 3480 页)

- T, et al. Markers of liver regeneration—the role of growth factors and cytokines: a systematic review[J]. *BMC Surg*, 2020, 20(1): 31.
- [29] WEN X D, WANG T, HUANG Z, et al. Step-by-step strategy in the management of residual hepatolithiasis using post-operative cholangioscopy[J]. *Thera Adv Gastroenterol*, 2017, 10(11): 853-864.
- [30] ALGHAMDI H M, ALMUHANNA A F, ALDHAFERY B F, et al. The prevalence of hjerstjo crook sign of right posterior sectional bile duct and bile duct anatomy in ERCP[J]. *Can J Gastroenterol Hepatol*, 2017, 2017: 1-5.
- [31] ORSOLYA H, ATTLA S, TIBOR T, et al. A novel percutaneous transhepatic treatment of a benign bile duct stricture—a pilot study[J]. *Croat Med J*, 2019, 60(5): 397-404.
- [32] SALVATORE A A, GIOVANNA G, SILVIA T, et al. Biliary injuries after pancreatic surgery: interventional radiology management [J]. *Gland Surg*, 2019, 8(2): 141-149.
- [33] ELHAM A, SIMON K L, PAUL S C, et al. Sphincter of oddi function and risk factors for dysfunction[J]. *Front Nutr*, 2017, 4: 1.
- [34] YAMAMOTO M, TAHARA H, HAMAOKA M, et al. Utility of hepatobiliary scintigraphy for recurrent reflux cholangitis following choledochojejunostomy: a case report[J]. *Int J Surg Case Rep*, 2018, 42(1): 104-108.
- [35] ZHANG Z H, WU S D, WANG B, et al. Sphincter of oddi hypomotility and its relationship with duodenal-biliary reflux, plasma motilin and serum gastrin[J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14(25): 4077-4081.
- [36] ZHOU B X, HU J X, ZHONG Y S. Surgical treatments for patients with recurrent bile duct stones and Oddis sphincter laxity[J]. *Intractable Rare Dis Res*, 2017, 6(3): 172-176.
- [37] LIU W S, ZOU Y, YANG B, et al. Laparoscopic exploration can salvage recurrent common bile duct stone after cholecystectomy[J]. *Am Surg*, 2017, 83(12): 1343-1346.
- [38] CAIRO S B, VENTRO G, MEYERS H A, et al. Influence of discharge timing and diagnosis on outcomes of pediatric laparoscopic cholecystectomy[J]. *Surgery*, 2017, 162(6): 1304-1313.

(收稿日期: 2020-02-21 修回日期: 2020-05-16)

(上接第 3475 页)

- Rev Immunol*, 2020, 20(2): 95-112.
- [22] MATTA B, BARNES B J. Coordination between innate immune cells, type I IFNs and IRF5 drives SLE pathogenesis [J]. *Cytokine*, 2019, 132: 154731.
- [23] WAHADAT M J, BODEWES I, MARIA N I, et al. Type I IFN signature in childhood-onset systemic lupus erythematosus: a conspiracy of DNA- and RNA-sensing receptors[J]. *Arthritis Res Ther*, 2018, 20(1): 4.
- [24] BODEWES I, HUIJSER E, VAN HELDEN-MEEUWSEN C G, et al. TBK1: A key regulator and potential treatment target for interferon positive Sjögren's syndrome, systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis[J]. *J Autoimmun*, 2018, 91(1): 97-102.
- [25] HATTORI Y, HATTORI K, SUZUKI T, et al. Recent advances in the pathophysiology and molecular basis of sepsis-associated organ dysfunction: novel therapeutic implications and challenges [J]. *Pharmacol Ther*, 2017, 177(1): 56-66.
- [26] LEE S J, GHARBI A, YOU J S, et al. Drug repositioning of TANK-binding kinase 1 inhibitor CYT387 as an alternative for the treatment of Gram-negative bacterial sepsis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 73(4): 482-490.
- [27] HIROKI T, SHINO T, KANAE K, et al. Lipopolysaccharide (LPS)-binding protein stimulates CD14-dependent Toll-like receptor 4 internalization and LPS-induced TBK1-IKK ϵ -IRF3 axis activation [J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(26): 10186-10201.
- [28] JIN J, XIAO Y, CHANG J H, et al. The kinase TBK1 controls IgA class switching by negatively regulating noncanonical NF- κ B signaling [J]. *Nat Immunol*, 2012, 13(11): 1101-1109.

(收稿日期: 2020-02-18 修回日期: 2020-05-02)