

IRF3通过IFN-I依赖与非依赖途径 双向调控细菌感染的研究进展

谢小燕, 彭艳婷, 陈小明, 刘志平

(赣南医科大学江西省教育厅天然免疫与慢性炎症性疾病研究重点实验室, 江西 赣州 341000)

摘要: 干扰素调节因子3 (Interferon regulatory factor 3, IRF3) 是干扰素调节因子 (Interferon regulatory factors, IRFs) 家族的关键成员。IRF3是调控宿主-细菌相互作用的关键转录因子, 其激活对I型干扰素 (Type I interferons, IFN-I) 介导的抗菌防御至关重要。然而, IRF3在细菌感染中的功能并非一成不变: 细胞微环境改变或激活的信号通路差异可使其从“防御者”转变为“促进者”。本文综述了IRF3作为多功能转录因子在细菌感染中的作用机制, 重点阐述其通过诱导IFN-I表达或IFN-I非依赖性信号转导途径参与不同细菌感染过程的近期研究进展, 以期为临床治疗细菌感染提供一定理论基础。

关键词: 干扰素调节因子3; 细菌感染; 干扰素

中图分类号: R392 文献标志码: A 文章编号: 2097-7174(2026)02-0163-08

DOI: 10.3969/j.issn.2097-7174.2026.02.010

Research progress on bidirectional regulation of bacterial infection by IRF3 through IFN- I -dependent and independent pathways

XIE Xiaoyan, PENG Yanting, CHEN Xiaoming, LIU Zhiping

(Key Laboratory of Innate Immunity and Chronic Inflammatory Diseases, Department of Education of Jiangxi, Gannan Medical University, Ganzhou, Jiangxi 341000)

Abstract: Interferon regulatory factor 3 (IRF3) is a key member of the interferon regulatory factors (IRFs) family. It is a crucial transcription factor in regulating host-bacteria interactions, and its activation is essential for type I interferon (IFN-I)-mediated antibacterial defense. However, the function of IRF3 in bacterial infections is not static: changes in the cellular microenvironment or differences in activated signaling pathways can transform it from a "defender" to a "promoter". This article reviews the mechanism of IRF3 as a multifunctional transcription factor in bacterial infections, with a focus on recent research progress in its involvement in different bacterial infection processes through inducing IFN-I expression or IFN-I-independent signal transduction pathways, with the aim of providing a theoretical basis for the clinical treatment of bacterial infections.

Key words: Interferon regulatory factor 3; Bacterial infections; Interferon

干扰素调节因子3 (Interferon regulatory factor 3, IRF3) 作为干扰素调节因子 (Interferon regulatory factors, IRFs) 家族的核心成员, 在调控宿主免疫应答中发挥关键作用。IRF3在各种细胞中组成型表达^[1], 编码IRF-3a、3b、3c、3d、3e、3f、nirs3、CL共8种选择性剪接亚型^[2], 这些亚型可正向或负向调控

IRF3活性, 精细调节免疫应答强度。正常情况下, IRF3以非活性形式存在于细胞质中。当病原体入侵时, 宿主模式识别受体 (Pattern recognition receptors, PRRs) 如Toll样受体 (Toll-like receptors, TLRs)、RIG-I样受体 (Retinoic acid-inducible gene- I -like receptors, RLRs) 及环GMP-AMP合酶 (Cyclic GMP-

基金项目: 国家自然科学基金项目 (31960163); 江西省林业局油茶研究专项项目 (YCYJZX2023312); 井冈学者科研启动金项目 (QD202205); 江西省自然科学基金项目 (20242BAB26091)

通信作者: 刘志平, 男, 博士, 教授, 博士生导师, 研究方向: 炎症与癌症的免疫学机制。E-mail: Zhiping.Liu@gmu.cn

AMP synthase, cGAS) 识别细菌相关分子模式 (Pathogen-associated molecular patterns, PAMPs), 触发下游信号通路, 促使 IRF3 磷酸化并易位至细胞核, 一方面驱动 I 型干扰素 (Type I interferons, IFN- I) 及干扰素刺激基因 (Interferon-stimulated genes, ISGs) 转录, 另一方面可独立于 IFN- I 通路直接调控细胞凋亡、自噬及代谢重编程等过程, 展现出转录因子的多功能特性^[3]。

细菌耐药性与免疫逃逸的双重挑战凸显宿主-病原体互作研究价值, 而感染免疫应答的高度动态则增加了靶向干预的复杂性^[4]。针对 IRF3 在细菌感染中的研究近年取得重要突破。多项研究证实 IRF3 通过诱导 IFN- I 表达在抗细菌防御中发挥保护作用^[5-8], 尤其在巨噬细胞和中性粒细胞中增强杀菌活性^[9]。然而, 也有研究^[10-13]揭示 IRF3 功能具有显著的双向性: 在结核分枝杆菌、淋病奈瑟球菌等感染中, IRF3 激活促进 IFN- I 产生, 进而引发免疫耗竭和组织损伤^[10-11]; 更关键的是, IRF3 可通过 IFN- I 非依赖性途径直接调控细胞凋亡和代谢重编程, 在特定条件下反而促进细菌存活与增殖^[12-13]。这种

“防御者”与“促进者”角色的转换, 取决于细菌种类、感染阶段及宿主细胞类型等多重因素。

鉴于 IRF3 在细菌-宿主互作网络中的关键作用及其功能可塑性, 系统阐明其调控机制对于制定精准抗感染策略具有重要理论价值。本综述聚焦 IRF3 在细菌感染中的多功能调控网络, 整合其在 IFN- I 依赖性与非依赖性途径中的双重作用机制, 剖析其功能转换的分子基础与微环境决定因素, 旨在为靶向 IRF3 的免疫干预提供新思路。

1 IRF3 信号转导

先天免疫是机体抵御病原体入侵的第一道防线, 当病原体入侵宿主后, PRRs 能够识别并结合病原体核酸或细胞壁成分。有研究^[14-16]表明, 病原体入侵宿主后会激活 RIG- I -MAVS-TBK1-IRF3-IFN- I、cGAS-STING-TBK1-IRF3-IFN- I 和 TLR3/4-TRIF-TBK1-IRF3-IFN- I 信号转导通路 (图 1)。这些通路最终磷酸化并活化 IRF3, 使其入核诱导 IFN- I 产生, 在宿主抗感染过程中发挥重要作用。

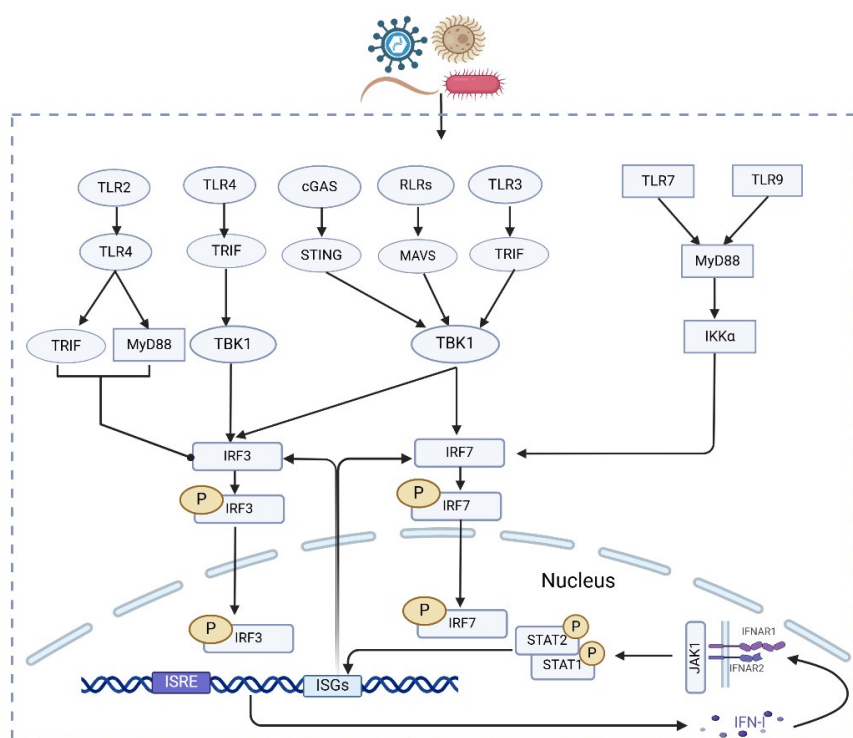


图 1 IRF3 促进 IFN- I 产生

IFN- I 是一类具有抗病毒、抗肿瘤和调节免疫反应功能的细胞因子。它们在先天免疫反应中起着关键作用, 能够增强细胞对病原体的防御能力,

并通过促进免疫细胞的活化和募集来增强适应性免疫反应。近年来越来越多研究发现, IFN- I 也是宿主抵抗细菌感染的重要成员。IRF3 作为干扰素

调节因子家族的重要成员,在调控干扰素产生以及在抗细菌感染过程中具有重要作用。

2 IRF3在细菌感染中通过诱导IFN- I 表达发挥双向作用

大量研究表明,IRF3可通过诱导IFN- I 的表达参与细菌感染免疫^[17-19]。但IFN- I 的效应受到激活时间的差异、激活程度的大小以及细菌感染负荷的强弱等因素的影响,因此IRF3在细菌感染中发挥着抑制或者促进双向作用。

2.1 IRF3在细菌感染中通过诱导IFN- I 表达发挥抑制作用

多项研究证明^[5-8,20-24],IRF3在嗜肺军团菌、嗜肺衣原体、铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌、脓肿分枝杆菌等细菌感染中通过诱导IFN- I 表达从而发挥抑制作用。

在嗜肺军团菌感染的A549细胞中,IRF3通过IPS-1-IRF3-IFN- β 信号通路促进IFN- β 表达,而敲低IRF3或IPS-1可抑制这一过程,最终降低细胞内细菌载量^[6]。

有研究^[5]发现在嗜肺衣原体感染模型中,IRF3能够与IRF7一起诱导IFN- β 分泌,从而抵抗嗜肺衣原体复制。沙眼衣原体感染输卵管上皮细胞时,IRF3及其上游TRIF信号显著提高IFN- β 表达水平,从而抑制感染^[7]。人巨噬细胞感染鹦鹉热衣原体后诱导mtROS产生,导致mtDNA释放到巨噬细胞细胞质中,而后激活cGAS-STING-IRF3/NLRP3通路,促进IFN- I 和IL-1 β 产生,从而发挥抗感染作用^[8]。

研究表明IRF3通过诱导ISRE活化,促进IFN- β 、CCL5等因子产生,进而募集中性粒细胞和巨噬细胞至肺部发挥抗铜绿假单胞菌感染的作用^[20]。STING作为先天免疫关键受体,在激活后通过STING/TBK1/IRF3/IFN- I 通路减少铜绿假单胞菌感染小鼠肺中的菌落形成单位^[21]。另外还有一项关于铜绿假单胞菌感染的研究指出,感染铜绿假单胞菌后,角膜上皮细胞和巨噬细胞中CD14与脂多糖介导的TLR4/MD-2-TRIF-IRF3信号轴被激活,IRF3的激活促进CCL5以及少量IFN- β 分泌,从而限制中性粒细胞的浸润以防止炎症的加剧和铜绿假单胞菌感染^[22]。

金黄色葡萄球菌浮游状可激活巨噬细胞STING-IRF3信号,诱导IFN- β 产生,从而抑制感染^[23]。

脓肿分枝杆菌刺激小鼠骨髓来源的巨噬细胞

(Bone marrow-derived macrophages, BMDMs)后发现,IRF3通过TLR2-TLR4-MyD88-TRIF-IRF3信号通路促进巨噬细胞IFN- β 表达,后者诱导Nos2表达和NO产生,进而减轻脓肿分枝杆菌的毒力^[24]。

2.2 IRF3在细菌感染中通过诱导IFN- I 表达发挥促进作用

IRF3在结核分枝杆菌、淋病奈瑟球菌、单细胞增生李斯特菌、铜绿假单胞菌等细菌感染中通过诱导IFN- I 表达从而发挥促进作用。

在结核分枝杆菌慢性感染阶段,STING-TBK1-IRF3通路会被激活,激活的IRF3通过诱导IFN- β 以及细胞因子如RANTES、MCP-1的表达进而促进结核分枝杆菌增殖并且加剧结核分枝杆菌的毒性^[10]。淋病奈瑟球菌感染后,cGAS-STING-TBK1-IRF3以及TLR4/MD-2信号转导通路被激活,这2条信号通路的激活导致IFN- β 完全激活,随后IFN- β 促进巨噬细胞中铁调素的产生,导致巨噬细胞杀菌功能受损,从而使得淋病奈瑟球菌发生免疫逃逸^[11]。在单细胞增生李斯特菌感染模型中,IRF3能够通过促进IFN- β 表达,最终促进感染进程^[25]。

众所周知,机体各种细胞、器官、组织的功能是否正常运转取决于是否能维持适当的酸碱平衡^[26],机体长期的酸碱失衡可能削弱免疫系统的功能,使机体更容易受到各种感染。铜绿假单胞菌与肺功能下降有关,是支气管扩张症发病机制中关键的病原体^[27]。一些研究探究了IRF7、IFN- I 与铜绿假单胞菌三者之间的关系。有研究^[28]发现健康对照者的标准化呼出气体冷凝液(Exhaled breath condensate, EBC)pH值明显低于稳定的支气管扩张症患者。具体来说,在pH 6.3的酸性培养物中,小鼠腹膜巨噬细胞内铜绿假单胞菌的存活率以及铜绿假单胞菌对A549细胞的黏附效率高于正常条件下。在急性铜绿假单胞菌感染小鼠模型中,与WT小鼠相比,*Irf3*^{-/-}小鼠或*Ifnar1*^{-/-}小鼠感染铜绿假单胞菌后的肺部载菌量减少、肺组织损伤程度降低,值得注意的是,这项研究还发现*Irf3*^{-/-}小鼠的感染程度也会随酸性微环境而增加^[28]。细菌生物膜的形成是细菌感染持续存在和细菌对抗生素产生耐药性的主要原因之一^[29]。铜绿假单胞菌感染时IRF3促进IFN- I 的产生,后者对中性粒细胞的过度激活导致铜绿假单胞菌形成生物膜的能力增强,这有助于铜绿假单胞菌在宿主内的存活和增殖,从而加剧感染的发生发展^[30]。此外,对小鼠进行体内铜绿假单胞菌感染造模以及体外培养腹腔巨噬细胞发现,IRF3促进

IFN-β的产生,从而促进铜绿假单胞菌感染^[31]。

综上所述,IRF3及其诱导的IFN- I 在细菌感染中展现出复杂的双向作用,既可以抑制细菌感染,也可以在某些情况下促进感染(表1)。尽管IRF3在抗细菌感染免疫中发挥重要作用,但其在不同细菌

感染中的作用效果并不一致,且受多种因素的影响。因此,深入研究IRF3及IFN- I 在不同细菌感染中的角色,对于理解细菌感染的免疫机制具有重要意义。

表1 IRF3在细菌感染中通过诱导IFN- I 表达发挥双向作用

细菌类型	菌种	宿主细胞	作用机制	作用	参考文献
革兰氏 阴性菌	嗜肺军团菌	人肺癌细胞系	IPS-1-IRF3-IFN-β级联反应减少肺上皮细胞内肺军团菌的总体数量	抑制	[6]
	嗜肺衣原体	人脐静脉内皮细胞系	IRF3与IRF7一起诱导IFN-β表达,进而抵抗嗜肺衣原体的复制	抑制	[5]
	沙眼衣原体	BMDMs	IRF3促进IFN-β产生,从而抑制输卵管上皮细胞的沙眼衣原体感染	抑制	[7]
	鸚鵡热衣原体	人巨噬细胞	cGAS-STING-IRF3/NLRP3信号通路促进IFN- I 和IL-1β产生,从而发挥抗感染作用	抑制	[8]
	铜绿假单胞菌	外周血单核细胞;BMDM;骨髓源性中粒细胞;角膜上皮细胞;腹腔巨噬细胞;A549细胞	IRF3促进IFN-β和CCL5表达以及中性粒细胞和巨噬细胞招募,发挥抗感染作用;另外,IRF7还可以促进IFN-β、CCL5和CXCL10表达以及抑制CD11b和CD18表达发挥促感染作用	抑制 或促进	[20-22, 28,30-31]
	脓性分枝杆菌	BMDMs	IRF3促进巨噬细胞中IFN-β表达,后者诱导Nos2与NO表达,进而减轻脓肿分枝杆菌感染	抑制	[24]
	结核分枝杆菌	RAW264.7细胞;BMDMs	IRF3通过诱导IFN-β和细胞因子如RANTES、MCP-1产生促进结核分枝杆菌增殖以及加剧其毒性	促进	[10]
革兰氏 阳性菌	淋病奈瑟球菌	永生化巨噬细胞;BMDMs;人中性粒细胞	cGAS-STING-TBK1-IRF3信号轴诱导IFN-β的部分激活,促进巨噬细胞中铁调素的产生,导致巨噬细胞杀菌功能受损,最终促进感染	促进	[11]
	金黄色葡萄球菌	RAW264.7细胞;BMDMs;人外周血单个核细胞	IRF3促进IFN-β产生,从而发挥抗金黄色葡萄球菌感染	抑制	[23]
	单细胞增生李斯特菌	腹腔巨噬细胞;BMDMs;脾细胞	IRF3促进IFN-β表达,从而促进感染	促进	[25]

3 IRF3在细菌感染中通过IFN- I 非依赖性信号途径发挥双向作用

IRF3不仅通过IFN- I 依赖信号途径双向调节细菌感染,还可以通过IFN- I 非依赖信号途径发挥双向作用。

3.1 IRF3在细菌感染中通过IFN- I 非依赖性信号途径发挥抑制作用 以往研究表明,IRF3在沙眼衣原体、牙龈卟啉单胞菌、幽门螺杆菌、鼠疫耶尔森菌等细菌感染中通过IFN- I 非依赖性信号途径发挥抑制作用^[9,32-34]。

在沙眼衣原体感染期间,与WT小鼠相比,*Irf3*^{-/-}小鼠的感染程度更高,对WT小鼠施用中和IFN-β抗体后发现,沙眼衣原体的清除率和子宫角病理状态与*Irf3*^{-/-}小鼠并不相似,而与*Ifnar1*^{-/-}小鼠相似,证明了IRF3抗沙眼衣原体感染的效应并不依赖于IFN-β的表达,而是通过促进子宫角细胞凋亡及炎症细胞和免疫细胞募集实现^[32]。

在牙龈卟啉单胞菌感染模型中,IRF3促进巨噬细胞分泌TNF-α、IL-6、RANTES等炎症细胞因子,进而抑制牙龈卟啉单胞菌对宿主的侵袭^[33]。

幽门螺杆菌感染后,IRF3高表达促进POLD1表

达,从而减轻DNA的双链断裂,最终减轻幽门螺杆菌感染^[34]。

中性粒细胞和巨噬细胞的吞噬杀菌功能在宿主抗菌先天免疫反应中扮演着至关重要角色,它们通过吞噬和清除外源病原体以及自体受损细胞,保护宿主免受侵害^[35]。在鼠疫耶尔森菌感染中,IRF3通过IFN- I 非依赖方式增强中性粒细胞和巨噬细胞的吞噬杀菌功能,从而促进细菌清除^[9]。

3.2 IRF3在细菌感染中通过IFN- I 非依赖性信号途径发挥促进作用 IRF3在贝氏柯克斯体、幽门螺杆菌、铜绿假单胞菌、嗜肺军团菌等细菌感染中通过IFN- I 非依赖性信号途径发挥促进作用。

贝氏柯克斯体感染通过STING-IRF3-BAX通路形成正反馈循环:STING激活促进IRF3与BAX相互作用,从而引起线粒体膜去极化和mtDNA释放;释放的mtDNA被cGAS识别后进一步激活STING,加剧线粒体损伤,提高细胞内活性氧和钙离子水平;线粒体膜去极化导致细胞色素c释放,激活Caspase-3和Caspase-7,诱导细胞凋亡,促进细菌在感染晚期释放并扩散^[12]。

胃癌是世界上主要的癌症之一,而幽门螺杆菌感染是胃癌的一个重要风险因素,尤其在东亚地区,幽门螺杆菌感染与胃癌的发生高度相关^[36]。幽门螺杆菌通过激活胃上皮细胞cGAS-IRF3通路,促进IRF3核转位及其与KAT2启动子结合,进而激

活色氨酸代谢犬尿氨酸途径,最终诱导CDX2和MUC2表达上调,导致胃肠上皮化生^[13]。

使用WT和*Irf3*^{-/-}小鼠体内感染铜绿假单胞菌模型和体外培养WT和*Irf3*^{-/-}小鼠骨髓源性中性粒细胞研究发现,IRF3抑制中性粒细胞的表面整合素CD11b和CD18表达,从而抑制中性粒细胞与细胞外基质结合以及中性粒细胞向肺部募集,进而促进铜绿假单胞菌感染^[37]。

IRF3在巨噬细胞中通过独立于IFNAR的方式抑制IFN- γ 产生,从而促进嗜肺军团菌感染^[38]。

综上所述,IRF3作为一个多功能转录因子在细菌感染中的作用不仅局限于IFN- I 产生,还涉及细胞凋亡、细胞因子和趋化因子的调控等多种生物过程(表2)。这些发现揭示了IRF3在细菌感染中的复杂角色,为进一步研究细菌感染的免疫机制提供了重要信息。

总之,IRF3在细菌感染中不仅通过诱导IFN- I 发挥免疫调节功能,还可经由多种IFN- I 非依赖性途径参与DNA修复、细胞凋亡、炎症反应、免疫细胞功能的调控,IRF3在细菌感染中发挥的具体作用可能随细胞微环境不同而发生变化。IRF3的多种生物学活性使得其在细菌感染中发挥重要作用(图2)。

4 总结与展望

细菌感染的具体发病机制以及临床治疗方法

表2 IRF3在细菌感染中通过IFN- I 非依赖性信号途径发挥双向作用

细菌类型	菌种	宿主细胞	作用机制	作用	参考文献
革兰氏阴性菌	沙眼衣原体	T细胞	IRF3通过促进子宫角细胞凋亡及炎症细胞和免疫细胞募集进而抑制感染	抑制	[32]
	牙龈卟啉单胞菌	BMDMs	TLR4-TRIF-IRF3信号轴促进TNF- α 、IL-6、RANTES等炎症细胞因子表达,从而抵抗牙龈卟啉单胞菌感染	抑制	[33]
	幽门螺杆菌	胃上皮细胞	高表达IRF3促进POLD1表达,从而减轻DNA的双链断裂,最终减轻幽门螺杆菌感染	抑制	[34]
	耶尔森菌	巨噬细胞;中性粒细胞	IRF3促进中性粒细胞和巨噬细胞的吞噬功能,进而杀死鼠疫耶尔森菌	抑制	[9]
	贝氏柯克斯体	BMDMs; L929细胞	贝氏柯克斯体感染时,IRF3被STING激活后与BAX相互作用,导致线粒体损伤,释放的mtDNA经cGAS识别后进一步激活STING,形成正反馈回路,提高细胞内活性氧和钙水平并引发细胞凋亡,从而促进感染	促进	[12]
	幽门螺杆菌	胃上皮细胞	IRF3与KAT2启动子结合,促进犬尿氨酸途径的激活,导致以CDX2、MUC2表达增强为特征的胃肠上皮化生	促进	[13]
	铜绿假单胞菌	骨髓源性中性粒细胞	IRF3抑制中性粒细胞的表面整合素CD11b和CD18表达,从而抑制中性粒细胞向肺部聚集,进而促进感染	促进	[37]
	嗜肺军团菌	巨噬细胞	IRF3在巨噬细胞中抑制IFN- γ 产生,从而促进感染	促进	[38]

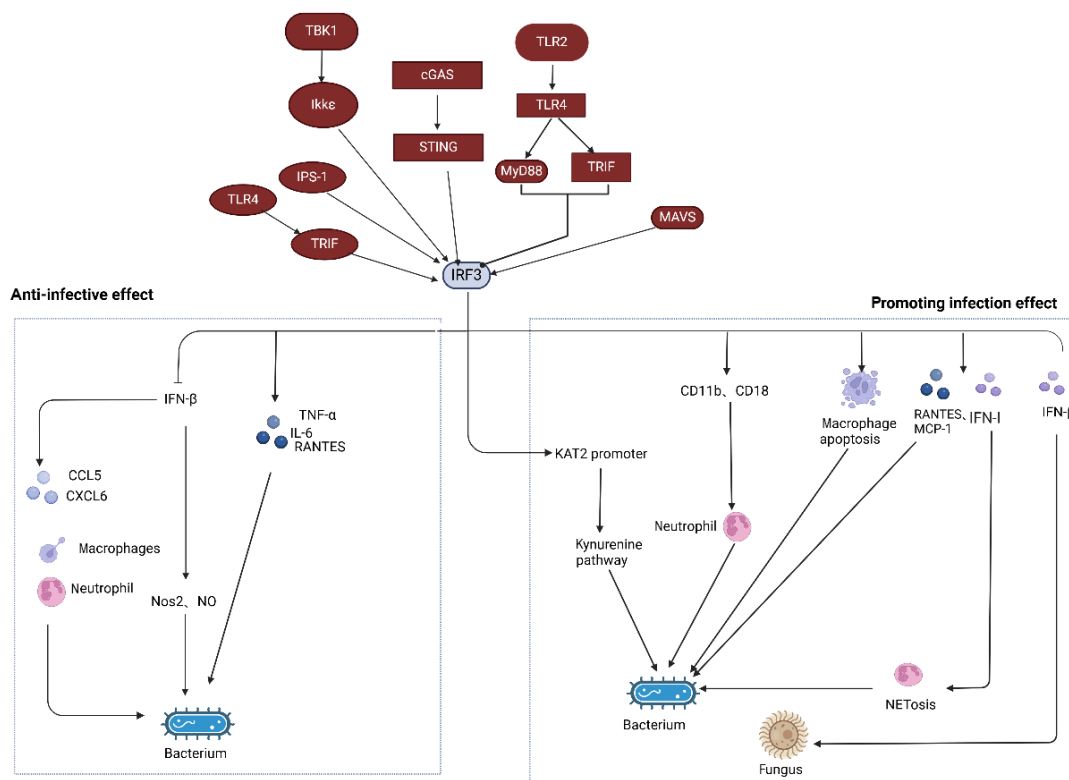


图2 IRF3在细菌感染中的调控机制

一直是医学研究领域的重难点。当细菌感染宿主后,核酸感应模式识别受体能够识别这些入侵宿主的病原体,促进下游IPS-1-IRF3、cGAS-STING-IRF3/NLRP3、STING-TBK1-IRF3、TLR4/MD-2-TRIF-IRF3、STING-IRF3、cGAS-IRF3、TLR2-TLR4-MyD88-TRIF-IRF3等信号转导通路激活,进而诱导IRF3的磷酸化以及入核反应并引发先天免疫反应。因此,IRF3在各种细菌感染中起重要作用。

在细菌感染中,IRF3是IFN- I的关键转录因子。除此之外,其可直接调控炎症细胞因子和趋化因子的表达;调控免疫细胞的功能,并参与细胞程序性死亡调控。有趣的是,IRF3的功能是复杂的,在同一种细菌感染中可能发挥不同作用。研究发现IRF3可以通过促进细胞因子和趋化因子的分泌以及中性粒细胞和巨噬细胞的募集来发挥抵抗铜绿假单胞菌感染的作用,还可以通过STING-TBK1-IRF3-IFN- I、TLR4/MD-2-TRIF-IRF3-CCL5以及IFN-β相关信号通路来发挥抗感染作用。而IRF3也可以通过抑制中性粒细胞表面整合素CD11b和CD18表达进而抑制中性粒细胞募集,或通过促进IFN-β分泌进而促进铜绿假单胞菌感染。同样,在幽门螺杆菌感染中,IRF3可以通过促进

POLD1表达发挥抵抗作用,也可以通过与KAT2启动子结合,激活色氨酸代谢犬尿氨酸途径,诱导CDX2和MUC2表达上调,发挥促进感染的作用。这可能是因为细胞微环境的改变或激活的信号转导通路不同。IRF3在细菌感染中发挥重要作用,然而IRF3的功能并不是独立的。IRF3和IRF7是IRF_s家族中具有高度同源性的2个成员,它们在感染性疾病中常通过互补或协同机制调控宿主免疫反应。在细菌感染时,IRF3和IRF7的表达水平之间存在紧密关联。当IRF3缺失时,会引起IRF7过度表达,从而加剧感染进程。

IRF3是多功能转录因子,其在不同的细菌感染中发挥不同作用,这可能与细菌菌株的毒力、所激活的信号转导通路、调控的细胞分子机制以及细胞微环境的差异有关。阐述IRF3在细菌感染中的作用及调控机制,能为未来细菌感染的研究提供新方向。但是目前IRF3在细菌感染中的作用机制尚未完全阐明,未来研究还需要进一步探索IRF3在细菌感染中的具体作用机制以及如何精确调控IRF3活性作为非抗生素治疗细菌感染的靶点。

所有作者均声明不存在利益冲突关系。

参考文献:

- [1] Savitsky D, Tamura T, Yanai H, et al. Regulation of immunity and oncogenesis by the IRF transcription factor family[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2010, 59(4): 489–510.
- [2] Liang J, Hong Z, Sun B, et al. The alternatively spliced isoforms of key molecules in the cGAS–STING signaling pathway[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 771744.
- [3] Wu J, Hu Y, Song J, et al. Lysine methyltransferase SMYD2 inhibits antiviral innate immunity by promoting IRF3 dephosphorylation[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(9): 592.
- [4] Uddin T M, Chakraborty A J, Khusro A, et al. Antibiotic resistance in microbes: history, mechanisms, therapeutic strategies and future prospects [J]. *J Infect Public Health*, 2021, 14(12): 1750–1766.
- [5] Buss C, Opitz B, Hocke A C, et al. Essential role of mitochondrial antiviral signaling, IFN regulatory factor (IRF)₃, and IRF7 in *Chlamydophila pneumoniae*-mediated IFN- β response and control of bacterial replication in human endothelial cells[J]. *J Immunol*, 2010, 184(6): 3072–3078.
- [6] Opitz B, Vinzing M, van Laak V, et al. *Legionella pneumophila* induces IFN β in lung epithelial cells via IPS-1 and IRF3, which also control bacterial replication [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(47): 36173–36179.
- [7] Derbigny W A, Hong S C, Kerr M S, et al. *Chlamydia muridarum* infection elicits a beta interferon response in murine oviduct epithelial cells dependent on interferon regulatory factor 3 and TRIF[J]. *Infect Immun*, 2007, 75(3): 1280–1290.
- [8] Yang H, Sun P, Zhou S, et al. *Chlamydia psittaci* infection induces IFN- I and IL-1 β through the cGAS–STING–IRF3/NLRP3 pathway via mitochondrial oxidative stress in human macrophages[J]. *Vet Microbiol*, 2024, 299: 110292.
- [9] Patel A A, Lee-Lewis H, Hughes-Hanks J, et al. Opposing roles for interferon regulatory factor-3 (IRF-3) and type I interferon signaling during plague[J]. *PLoS Pathog*, 2012, 8(7): e1002817.
- [10] Manzanillo P S, Shiloh M U, Portnoy D A, et al. *Mycobacterium tuberculosis* activates the DNA-dependent cytosolic surveillance pathway within macrophages [J]. *Cell Host Microbe*, 2012, 11(5): 469–480.
- [11] Andrade W A, Agarwal S, Mo S, et al. Type I interferon induction by *Neisseria gonorrhoeae*: dual requirement of cyclic GMP–AMP synthase and toll-like receptor 4[J]. *Cell Rep*, 2016, 15(11): 2438–2448.
- [12] Chauhan M, Osbron C A, Koehler H S, et al. STING dependent BAX–IRF3 signaling results in apoptosis during late-stage *Coxiella burnetii* infection [J]. *Cell Death Dis*, 2024, 15(3): 195.
- [13] Liang X, Du W, Huang L, et al. *Helicobacter pylori* promotes gastric intestinal metaplasia through activation of IRF3-mediated kynurenine pathway[J]. *Cell Commun Signal*, 2023, 21(1): 141.
- [14] Honda K, Taniguchi T. IRFs: master regulators of signalling by toll-like receptors and cytosolic pattern-recognition receptors [J]. *Nat Rev Immunol*, 2006, 6(9): 644–658.
- [15] Ikushima H, Negishi H, Taniguchi T. The IRF family transcription factors at the interface of innate and adaptive immune responses[J]. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*, 2013, 78: 105–116.
- [16] Liu S, Cai X, Wu J, et al. Phosphorylation of innate immune adaptor proteins MAVS, STING, and TRIF induces IRF3 activation[J]. *Science*, 2015, 347(6227): aaa2630.
- [17] Boxx G M, Cheng G. The roles of type I interferon in bacterial infection [J]. *Cell Host Microbe*, 2016, 19(6): 760–769.
- [18] Monroe K M, Mcwhirter S M, Vance R E. Induction of type I interferons by bacteria [J]. *Cell Microbiol*, 2010, 12(7): 881–890.
- [19] Moreira-Teixeira L, Mayer-Barber K, Sher A, et al. Type I interferons in tuberculosis: foe and occasionally friend[J]. *J Exp Med*, 2018, 215(5): 1273–1285.
- [20] Carrigan S O, Junkins R, Yang Y J, et al. IFN regulatory factor 3 contributes to the host response during *Pseudomonas aeruginosa* lung infection in mice [J]. *J Immunol*, 2010, 185(6): 3602–3609.
- [21] Occhigrossi L, Rossin F, Vilella V R, et al. The STING/TBK1/IRF3/IFN type I pathway is defective in cystic fibrosis[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1093212.
- [22] Roy S, Karmakar M, Pearlman E. CD14 mediates toll-like receptor 4 (TLR4) endocytosis and spleen tyrosine kinase (Syk) and interferon regulatory transcription factor 3 (IRF3) activation in epithelial cells and impairs neutrophil infiltration and *Pseudomonas aeruginosa* killing *in vivo* [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(2): 1174–1182.
- [23] Seebach E, Sonnenmoser G, Kubatzky K F. *Staphylococcus aureus* planktonic but not biofilm environment induces an IFN- β macrophage immune response via the STING/IRF3 pathway [J]. *Virulence*, 2023, 14(1):

- 2254599.
- [24] Ruangkiattikul N, Rys D, Abdissa K, et al. Type I interferon induced by TLR2-TLR4-MyD88-TRIF-IRF3 controls *Mycobacterium abscessus* subsp. *abscessus* persistence in murine macrophages *via* nitric oxide [J]. *Int J Med Microbiol*, 2019, 309(5): 307-318.
- [25] Negishi H, Matsuki K, Endo N, et al. Beneficial innate signaling interference for antibacterial responses by a toll-like receptor-mediated enhancement of the MKP-IRF3 axis [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(49): 19884-19889.
- [26] Quade B N, Parker M D, Occhipinti R. The therapeutic importance of acid-base balance [J]. *Biochem Pharmacol*, 2021, 183: 114278.
- [27] Vidailiac C, Chotirmall S H. *Pseudomonas aeruginosa* in bronchiectasis: infection, inflammation, and therapies [J]. *Expert Rev Respir Med*, 2021, 15(5): 649-662.
- [28] Liu Y, Xie Y Z, Shi Y H, et al. Airway acidification impaired host defense against *Pseudomonas aeruginosa* infection by promoting type I interferon β response [J]. *Emerg Microbes Infect*, 2022, 11(1): 2132-2146.
- [29] Zhao A, Sun J, Liu Y. Understanding bacterial biofilms: from definition to treatment strategies [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, 13: 1137947.
- [30] Pylaeva E, Bordbari S, Spyra I, et al. Detrimental effect of type I IFNs during acute lung infection with *Pseudomonas aeruginosa* is mediated through the stimulation of neutrophil NETosis [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2190.
- [31] Yang L, Zhang Y W, Liu Y, et al. *Pseudomonas aeruginosa* induces interferon- β production to promote intracellular survival [J]. *Microbiol Spectr*, 2022, 10(5): e01550-e01522.
- [32] Prantner D, Sikes J D, Hennings L, et al. Interferon regulatory transcription factor 3 protects mice from uterine horn pathology during *Chlamydia muridarum* genital infection [J]. *Infect Immun*, 2011, 79(10): 3922-3933.
- [33] Shaik-Dasthagirisahab Y B, Huang N, Gibson F C 3rd. Inflammatory response to *Porphyromonas gingivalis* partially requires interferon regulatory factor (IRF) 3 [J]. *Innate Immun*, 2014, 20(3): 312-319.
- [34] Xu X, Fei X, Wang H, et al. *Helicobacter pylori* infection induces DNA double-strand breaks through the ACVR1/IRF3/POLD1 signaling axis to drive gastric tumorigenesis [J]. *Gut Microbes*, 2025, 17(1): 2463581.
- [35] Lim J J, Grinstein S, Roth Z. Diversity and versatility of phagocytosis: roles in innate immunity, tissue remodeling, and homeostasis [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2017, 7: 191.
- [36] Sugimoto M, Murata M, Yamaoka Y. Chemoprevention of gastric cancer development after *Helicobacter pylori* eradication therapy in an East Asian population: meta-analysis [J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(15): 1820-1840.
- [37] Piao Z, Yuan H, Wang C, et al. IRF3 inhibits neutrophil recruitment in mice infected with *Pseudomonas aeruginosa* [J]. *Inflammation*, 2017, 40(3): 735-744.
- [38] Maciag K, Raychowdhury R, Smith K, et al. IRF3 inhibits IFN- γ -mediated restriction of intracellular pathogens in macrophages independently of IFNAR [J]. *J Leukoc Biol*, 2022, 112(2): 257-271.

(收稿:2025-07-23)(修回:2025-12-18)

(责任编辑:何明)