



葡萄糖-6-磷酸脱氢酶在病毒感染中的作用*

陈冬雪** 李云龙** 魏大巧*** 黄 芬***

(昆明理工大学基础医学院, 昆明 650500)

摘要 葡萄糖-6-磷酸脱氢酶 (glucose-6-phosphate dehydrogenase, G6PD) 是磷酸戊糖途径的第一个限速酶, 不仅能维持细胞内还原型辅酶II (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH) 和还原型谷胱甘肽 (reduced glutathione, GSH) 的平衡, 而且在维持细胞内氧化还原平衡中也起着重要作用。研究表明, G6PD 活性的降低可导致细胞内的氧化还原平衡被打破, 趋向于氧化态, 这不仅会导致细胞生长和信号传递的失调, 还会使机体对病毒更易感。然而, 目前关于 G6PD 的变化对病毒感染易感性的影响还没有系统的文献报道。本文将对病毒感染与 G6PD 之间的关系进行综述。

关键词 葡萄糖-6-磷酸脱氢酶, 病毒感染, 氧化还原, 还原型辅酶II

中图分类号 R373

DOI: 10.16476/j.pibb.2023.0417

葡萄糖-6-磷酸脱氢酶 (G6PD) 是磷酸戊糖途径 (pentose phosphate pathway, PPP) 中的第一个限速酶, 能够调节核糖-5-磷酸 (R-5-P) 和还原型辅酶II (NADPH) 的生成^[1], 是产生 NADPH 的主要来源。NADPH 是生物合成反应所必需的, 是二氢叶酸、四氢叶酸、胆固醇、脂肪酸和性激素等生物合成中必不可少的供氢体^[1-3]。同时 NADPH 在维持细胞内的氧化还原状态中也发挥着重要作用^[4], 它能将细胞内的氧化型谷胱甘肽转化为还原型谷胱甘肽 (GSH), 这是细胞内主要的抗氧化剂^[5], 可以有效中和活性氧类 (ROS)。ROS 可以破坏蛋白质、线粒体 DNA 和基因组 DNA 来加速细胞的死亡^[6-7]。因此, G6PD 缺乏时将导致磷酸戊糖途径异常, 造成 NADPH 的合成受阻, 使机体不能生成足够的抗氧化剂来对抗氧化应激反应, 从而造成机体的氧化损伤。G6PD 缺乏症是一种常见的人类酶缺陷性疾病, 全球约有 4 亿患者^[8]。中国 G6PD 缺乏症平均发病率为 7.03%^[9], 广泛分布于中国南部特别是广东、广西、云南、贵州、四川等地^[10]。临床症状表现为精神不佳、呼吸急速、新生儿黄疸等, 严重时可导致急性溶血性贫血、酸中毒、急性肾衰竭和心脏衰竭等。

此外, G6PD 缺乏导致的 ROS 累积可能在病毒感染过程中发挥着重要作用。有研究发现, 免疫系

统的细胞能利用 ROS 来杀死入侵的病原体, 但是 ROS 的生物学效应并不一定对感染病毒的宿主有利, 反而会造成免疫细胞的氧化还原状态异常, 从而降低免疫细胞对抗入侵病毒的效率, 增加病毒感染的风险^[11]。有研究表明, G6PD 含量的改变可能对病毒感染具有重要的影响。例如, 加纳的一项研究表明, G6PD 缺乏症患者中病毒性肝炎的检出率是正常人群的两倍^[12], G6PD 缺乏会导致 GSH 含量降低, 使肝细胞氧化损伤增加, 阻碍病毒性肝炎损伤的肝细胞修复, 从而导致肝功能异常^[13], 所以在 G6PD 缺乏症患者中肝炎的病程更长、病症也更严重^[10, 13]。此外, 体外实验还发现, G6PD 缺失的细胞能够更有效地支持肠道病毒 71 型 (EV71) 的复制, 表现出更显著的细胞病变效应和细胞活力丧失^[14]。这些研究结果都表明, G6PD 与病毒感染存在密切的相互作用关系。

近年来, 越来越多的研究致力于探索 G6PD 在不同致病性病毒感染中的作用, 初步揭示了 G6PD

* 国家自然科学基金 (82260396) 和云南省基础研究重点项目 (202401AS070057) 资助。

** 并列第一作者。

*** 通讯联系人。

魏大巧 Tel: 1388114280, E-mail: weidaqiao1234@163.com

黄芬 Tel: 15911552552, E-mail: huangfen6789@163.com

收稿日期: 2023-11-01, 接受日期: 2024-02-04

的含量会影响某些病毒对宿主的感染性和致病性。然而目前还没有 G6PD 与病毒感染相关的系统性综述, 因此本文将对 G6PD 在病毒感染中的研究进展进行综述。

1 G6PD在DNA病毒感染中的作用

1.1 乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV)

HBV 是一种能够诱发急性或慢性肝炎的病原体, 同时也是引发肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 的主要原因之一。全球 78% 的肝癌患者, 其中 53% 由 HBV 感染造成, 25% 由丙型肝炎病毒 (HCV) 感染造成^[15]。HBV 是中国最重要的传染病之一, 肖鸽飞等^[16] 对 10 626 名婚前体检对象进行了统计, 发现 G6PD 缺乏组中 HBsAg 阳性比例 (15/310, 感染率为 4.84%) 是 G6PD 正常组 (228/10 316 人, 感染率为 2.28%) 的两倍, $P < 0.005$, 有统计学意义; Zhao 等^[17] 对 124 406 例育龄女性 (20~49 岁) 进行统计, 发现 G6PD 缺乏组比 G6PD 正常组感染 HBV 的风险高 71%; 关婷等^[18] 对 85 286 名成年男性进行统计, 发现相比于 G6PD 正常组, G6PD 缺乏组感染 HBV 的风险高 20.4%, 且具有显著差异。表明 G6PD 缺乏人群可能对 HBV 病毒更加易感。

G6PD 参与的磷酸戊糖途径是合成许多物质的必要途径, 肝炎病毒能上调糖酵解途径、磷酸戊糖途径和柠檬酸循环来增强核苷酸和脂肪的生物合成, 从而促进病毒的复制^[19-20]。Liu 等^[20] 的研究发现, HBV 感染及致肝癌的组织中 G6PD 高表达, 并且在肝细胞中证明了 HBV 的 HBx 蛋白通过激活核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2) 来增强 G6PD 的表达, 从而增强病毒的复制。Chen 等^[21] 通过研究提出, 抑制 G6PD 能使细胞上清液中 HBV DNA、HBsAg 和 HBeAg 浓度降低。在 Hu 等^[22] 的研究中也发现, G6PD 下调会显著抑制 HBV 的复制, 可减少至对照组病毒复制水平的 20%, 并且 G6PD 的沉默可能参与 STAT3 途径共同抑制肝癌细胞的迁移和侵袭能力。这提示, G6PD 可能是一个新的抗肝癌靶点, G6PD 在生命周期中发挥着重要的作用, 目前还没有关于 G6PD 抑制剂用于癌症治疗的文献。至于抑制 G6PD 对于抑制肿瘤是否有效, 以及抑制程度的控制, 都还需要在细胞体外、动物体内和临床进行大量的试验来评价 G6PD 抑制剂用于

HBV 感染引起的肝癌治疗的安全性和有效性。

1.2 人乳头瘤病毒 (human papilloma virus, HPV)

全球女性的第二常见癌症是宫颈癌 (cervical cancer, CC), 而 CC 发病机制中最重要的病原体是人乳头瘤病毒 (HPV)。HPV 属于乳头瘤病毒科, 是一种环状无包膜的双链 DNA 病毒, 是女性宫颈癌最常见的病因, 也是女性生殖道癌前病变和浸润性癌的必要诱因之一^[23]。

Hu 等^[24] 对 48 例 HPV 感染患者和 63 例健康女性进行了调查, 回归分析显示, G6PD 水平与 CC 的发生呈正相关, 并且细胞实验发现, G6PD 表达抑制后会导致 CC 细胞的存活下降以及凋亡增多的情况。Chang 等^[23] 在宫颈癌组织和细胞中验证了 G6PD 的表达与 HPV16 E6 水平呈显著正相关, HPV16 E6 基因表达的蛋白质是正常细胞向肿瘤细胞转化和维持其恶性特征所必需的, 并且荧光素酶报告基因实验和染色质免疫沉淀技术验证: HPV16 E6 通过与 G6PD 启动子直接结合刺激 G6PD 基因的转录, 进而增强 G6PD 的表达。而在 Cui 等^[25] 的研究中发现, 高危型人乳头瘤病毒导致的宫颈癌组织中 miR-206 表达下调, G6PD 表达上调, 而 G6PD 高表达会促进肿瘤的增殖, 并且 miR-206 能与 G6PD 的 3'非编码区结合来调控表达, 证明了 miR-206 与 G6PD 呈负相关。HPV 病毒通过上调 G6PD 的表达来实现自身的增殖, 并且可能是通过 miR-206 来调控 G6PD 的表达, 因此 G6PD 可能是一个新的抗宫颈癌靶点。但目前还没有文献对 G6PD 缺乏人群是否对 HPV 更加易感, 以及 G6PD 表达抑制后对 HPV 复制的影响进行报道。

2 G6PD在RNA病毒感染中的作用

2.1 人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV)

HIV 是一种人类免疫缺陷病毒, 会攻击人类的免疫系统, 包括巨噬细胞、T 淋巴细胞等, 从而使宿主的免疫力下降甚至丧失, 最终引起全身性的疾病。HIV 属于逆转录单链 RNA 慢病毒, 目前被分为两种类型, 艾滋病毒 1 型 (HIV-1) 是全球流行的艾滋病毒类型; 艾滋病毒 2 型 (HIV-2) 被认为致病性较低, 主要在西非流行^[26]。

吞噬细胞是一类主要的抗原提呈细胞, 对体内

衰老、死亡的细胞以及外来的异物有吞噬和消化的功能,不仅是机体天然防御的重要机制之一,而且在特异性免疫应答的诱导与调节中也起着关键作用。吞噬细胞在发挥作用的时候会产生ROS,过量的ROS没有得到抗氧化剂分子的适当补偿会导致氧化应激,不仅会加剧慢性炎症和免疫系统细胞的凋亡,还会促进HIV复制^[27]。而NADPH在维持细胞氧化还原状态中发挥着重要作用,是细胞内主要的抗氧化剂,磷酸戊糖途径是NADPH的主要来源,G6PD是磷酸戊糖途径中的限速酶。因此G6PD活性低的人抵抗氧化应激的能力较差,会造成机体氧化应激,而氧化应激是HIV复制的激活剂,所以HIV阳性的G6PD缺乏者更容易发展为艾滋病^[28]。目前关于HIV与G6PD缺乏症的研究较少,没有G6PD缺乏患者对HIV更易感的数据报道。但是Tungsiripat等^[29]的报告显示295个HIV患者中G6PD缺乏症的患病率为11%,Serpa等^[30]的报告显示1110个HIV患者中G6PD缺乏症的患病率为6.8%,而全球G6PD缺乏症患病率为4.9%^[31],说明G6PD缺乏与HIV易感性密切相关。

HIV患者需要接受氧化性药物如:甲氧苄氨嘧啶-磺胺甲恶唑(TMP-SMX)、氨苯砜的治疗,但在G6PD缺乏且感染HIV的患者中,这些药物会产生更加严重的溶血现象^[32]。在HIV合并G6PD缺乏的患者中,40人使用氧化药物后,5人(6.7%)出现了严重溶血^[30],但没有统计非G6PD缺乏的HIV患者使用氧化药物后出现溶血的数据,以上数据说明这些药物具有潜在的威胁性,因此对HIV患者进行G6PD缺乏症的筛查尤为重要。

2.2 戊型肝炎病毒(hepatitis E virus, HEV)

HEV是一种通过肠道传播的单股正链RNA病毒。HEV感染一般是自限性的,然而,在免疫功能低下的患者中可导致慢性肝炎甚至肝硬化^[33]。根据世界卫生组织的数据,全球每年约有2010万人感染HEV,并且有7万人死亡,其中孕妇为高危人群,尤其是中晚期妊娠,致死率可达30%^[34]。急性病毒性肝炎的一种并发症是溶血性贫血且患病率高达23%,然而在G6PD缺乏且急性病毒性肝炎的患者中发病率能上升到70%~87%^[35]。有研究表明,G6PD缺乏的患者对HEV更加易感^[5]。

在G6PD缺乏症中,氧化性药物的使用引起的溶血或高铁血红蛋白血症比正常人群高出10倍以

上,并且在HEV感染人群中,G6PD缺乏也可能更容易产生病毒在肝细胞的病变效应,导致暴发性肝炎^[36]。有病例报道,一名患有G6PD缺乏症且感染了HEV的患者,在接受血液透析和输血治疗后,死于脑出血^[36]。Abid等^[37]在研究中发现,5名G6PD缺乏并感染了HEV的患者出现了严重的血管内溶血,并且其中4名发生了急性肾功能衰竭(ARF),这说明G6PD缺乏症可能会加重HEV患者的病程和病情,但目前还没有具体的文献阐述G6PD在HEV感染后是如何在机体中发挥作用的。

2.3 流行性感冒病毒(influenza virus)

流行性感冒简称流感,是由流感病毒引起的传染性呼吸道疾病,可季节性流行。据报道,每年与流感相关的呼吸道死亡为14.8~16.9万例^[38]。流感病毒是单股负链RNA病毒,属于正黏病毒科。流感病毒感染通过降低细胞内GSH的含量和增加ROS的水平来诱导宿主细胞的氧化应激,以达到更好繁殖的目的^[39]。

De Angelis等^[39]研究发现,流感病毒感染后,G6PD和GSH的表达下调,并且在A549细胞中敲除G6PD基因会导致流感病毒复制增加以及氧化应激,这说明宿主细胞的氧化应激状态有利流感病毒复制。同时Kwon等^[40]的研究表明,流感病毒感染期间产生的ROS能激活NF- κ B信号通路,下调G6PD和Nrf2的表达,使机体抗氧化反应活性降低,以此增加病毒复制。先前的研究中已经证明,NF- κ B信号通路是甲型流感病毒复制所必需的,Kumar等^[41]也证明了NF- κ B信号通路可以调控流感病毒RNA的合成,这些研究结果表明,G6PD缺乏导致的氧化应激能为流感病毒提供一个适合繁殖、复制的环境,但还没有文献报道,在G6PD缺乏且感染流感病毒的细胞中NF- κ B信号通路,以及相关抗病毒基因的变化。

2.4 严重急性呼吸综合征冠状病毒2(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)

2019年末SARS-CoV-2的出现导致了全球卫生大流行疾病。这种疾病被命名为冠状病毒感染(coronavirus disease 2019, COVID-19)。SARS-CoV-2的感染可引起以肺部病变为主要症状的急性传染病,严重者可导致死亡。SARS-CoV-2属于 β 冠状病毒属,是单股正链RNA病毒,复制过程容

易发生错误而导致变异。G6PD 缺乏症会导致红细胞氧化还原失衡, 从而产生溶血和组织损伤^[42]。同时, 一些研究发现, SARS-CoV-2 可以攻击血红素和血红蛋白 (haemoglobin, HBG), 导致氧运输和红细胞代谢障碍^[43], 这与 G6PD 缺乏症的病理相近。因此 G6PD 缺乏的人可能更容易被 SARS-CoV-2 感染^[42-43]。

目前羟氯喹是国家指南建议 COVID-19 患者使用的药物^[44], 然而 G6PD 缺乏的患者使用该药物后会导致急性溶血。Beauverd 等^[45]报道了一名 G6PD 缺陷的患者在感染 SARS-CoV-2 后出现了急性溶血现象, 而使用药物羟氯喹治疗却恶化了病情。此外, Aydemir 等^[43]研究发现, SARS-CoV-2 感染 G6PD 缺乏症患者可导致更严重的症状, 并增加血栓形成和溶血的风险。因此应重视 COVID-19 患者是否为 G6PD 缺乏人群, 从而合理用药。

2.5 人冠状病毒 229E (human corona virus, HCoV 229E)

HCoV 229E 是从人的肾组织中分离得到的一种直径约为 89 nm 的冠状病毒^[46]。HCoV 229E 是 α 冠状病毒属的单股正链 RNA 病毒, 主要感染呼吸道和肠黏膜表面, 症状通常与普通感冒相似, 会伴随上呼吸道感染以及胃肠道疾病等^[47]。研究发现, G6PD 缺乏会促进 HCoV 229E 的感染^[48]。

细胞的氧化应激会影响病毒的增殖和毒性。Wu 等^[48]的研究发现: 在 HCoV 229E 的感染过程中, G6PD 基因敲除细胞比正常细胞产生更多的 ROS, 并且 GSH 含量也低于正常细胞。在 G6PD 缺陷/基因敲除细胞中 HCoV 229E 的病毒基因表达量明显高于对照组, 而使用抗氧化剂 (硫辛酸) 处理后, ROS 的产生降低并且病毒的复制被减弱, 这充分说明, G6PD 缺乏可导致细胞氧化还原状态改变, 趋向于氧化态, 而这有利于 HCoV 229E 的复制。Wu 等^[49]的研究证明, 在 A549 细胞中将 G6PD 敲除后, NADPH 含量减少, 导致一种 NADPH 传感器 HSCARG 的表达增加 (HSCARG 在 NF- κ B 信号转导途径中发挥着重要作用), 从而调节 I κ B 的磷酸化来抑制 NF- κ B 的活性, 使抗病毒基因 *TNF- α* 、*MXI* 表达减少, 最终导致细胞对 HCoV 229E 易感性增加以及病毒基因表达增加。总之, 这些研究证明宿主细胞中的氧化应激是 HCoV 229E 感染性的一个重要因素, 由此可见,

G6PD 缺陷的细胞在体外有利于 HCoV 229 的复制。

2.6 登革热病毒 (Dengue virus, DENV)

DENV 是一种主要依赖埃及伊蚊或者白纹伊蚊传播的传染病毒, 属于黄病毒科的一种单股正链 RNA 病毒^[50]。DENV 会引发登革热、登革出血热以及登革休克综合征等病况, 且后两者的发病率和死亡率比较高^[51]。研究发现, G6PD 缺乏患者的单核细胞对 DENV-2 的易感性增加, 且在 G6PD 缺失患者体内, DENV-2 的复制能力明显高于对照组^[52]。

在 Al-Alimi 等^[53]的研究中, DENV 感染的 G6PD 缺陷个体比正常个体含有更高的病毒滴度, 并且 G6PD 缺陷患者的单核细胞产生的一氧化氮 (NO) 和超氧化物 ($O_2^{\cdot-}$) 明显低于正常对照组, 氧化应激高于正常对照组, 这证实了细胞的氧化状态可能有助于 DENV 的复制。而严重的 DENV 感染可能会出现血液学并发症, 比如红细胞减少和出血, 但登革热中出现溶血性贫血的报告很少, Khan 等^[54]报道了一名 G6PD 缺失患者在感染 DENV 后发生了溶血性贫血。在唐国芳等^[55]的报道中也发现, 登革热患者住院期间最低 HGB 与 G6PD 呈正相关, 且 G6PD 缺乏组 HGB 下降幅度高于 G6PD 正常组, 同时有 1 例 G6PD 缺乏症患者的临床表现为重度溶血。这些病例报道都说明, DENV 与 G6PD 缺乏症之间存在一定的相关性, 需要扩大人群进行更深入的研究。

3 总 结

2019 年以来, SARS-CoV-2 在全球范围内的大爆发严重危害了人类健康以及自由, 同时也使人类意识到病毒的危害性。G6PD 缺失会导致 ROS 的产生, 而 ROS 的累积则会导致氧化应激, 使机体处于氧化状态, 在此状态下, 机体更容易被病毒入侵。G6PD 缺陷人群对 HBV、HEV、SARS-CoV-2、HCoV 229E 更加易感; 流感病毒感染后 G6PD 的表达下调, 并且在 A549 细胞中敲低 G6PD 会导致流感病毒复制增加; G6PD 缺陷人群的单核细胞对 DENV-2 更加易感; 在 HPV 感染患者中 G6PD 的水平与 CC 的发生呈正相关。本文对与 G6PD 相关的病毒进行了综述 (表 1), 为今后更好地研究病毒感染机制及病毒的防治奠定基础^[56]。

Table 1 Relationship between G6PD and viral infection

表1 G6PD与病毒感染的关系

病毒	G6PD与病毒感染的关系	细胞机制/临床症状	参考文献
HBV	G6PD缺乏患者的HBsAg阳性率为G6PD正常组的2倍	HBx能激活Nrf2来增强G6PD的表达	[16]
HPV	HPV16 E6能够增强G6PD的表达	HPV16 E6与G6PD呈正相关，而miR-206与G6PD呈负相关	[23]
HIV	HIV阳性的G6PD缺乏者更易发展为免疫缺陷综合征	溶血	[28]
HEV	G6PD缺乏患者更易感HEV	血管内溶血，急性肾功能衰竭	[5]
流行性感冒病毒 (influenza virus)	G6PD基因敲除会增加流行性感冒病毒的复制	病毒感染期间产生的ROS通过激活NF-κB，下调G6PD、Nrf2的表达，从而增加病毒复制	[42-43]
SARS-CoV-2	G6PD缺乏患者可能更易感SARS-CoV-2	增加血栓形成和溶血的风险	[42-43]
HCoV 229E	G6PD基因敲除会促进HCoV 229E的感染	G6PD敲除后，HSCARG上调，抑制NF-κB的活性，导致抗病毒基因表达减少	[48]
DENV	G6PD缺失患者的单核细胞更易感DENV-2	溶血性贫血	[52]

4 展 望

G6PD 缺乏症作为一种基因缺陷病，无法被完全治愈。G6PD 缺乏患者比正常人更容易受到多种病毒的感染且病情也可能会更加严重，所以 G6PD 缺乏症的筛查工作很有必要，使患者本人知情，从而远离发病源，在流感、COVID-19 流行时期做好防护工作，通过接种疫苗来保护自己，甚至 G6PD 缺乏症患者婚后需要预测胎儿患病风险。而目前对 G6PD 缺乏症的筛查并不充分，应该受到重视。

病毒感染能通过改变宿主细胞内 G6PD 的含量，使宿主细胞产生氧化应激，从而利于病毒繁殖、复制；还有的病毒会使 G6PD 缺乏细胞的抗病毒基因表达减少，从而阻断宿主的某些抗病毒信号通路，引起炎症反应以及免疫逃逸等，保证病毒感染的有效进行（如：HCoV 229E、EV71）。但还有许多病毒与 G6PD 之间的关系并不明确，作用机制尚不清楚，因此 G6PD 与病毒的关系仍需进一步研究。

参 考 文 献

[1] 孙键,毛星星,龙圆圆,等.葡萄糖-6-磷酸脱氢酶在肿瘤中作用的研究进展.中国全科医学,2021,24(35):4540-4548
Sun J, Mao X X, Long Y Y, *et al.* Chinese General Practice, 2021, 24(35):4540-4548

[2] 马月,范方田.葡萄糖 6 磷酸脱氢酶在恶性肿瘤中的研究进展.中国临床药理学与治疗学,2021,26(12):1430-1436
Ma Y, Fan F T. Chinese Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics, 2021, 26(12): 1430-1436

[3] 李顶春,张韦,杨芳,等.葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症及相关疾

病研究进展.热带医学杂志,2013,13(12):1553-1556
Li X C, Zhang W, Yang F, *et al.* Journal of Tropical Medicine, 2013, 13(12): 1553-1556

[4] Ho H Y, Cheng M L, Chiu D T. Glucose-6-phosphate dehydrogenase — from oxidative stress to cellular functions and degenerative diseases. Redox Rep, 2007, 12(3): 109-118

[5] 覃祖云.葡萄糖 6-磷酸脱氢酶缺陷症患者对戊型肝炎病毒易感性的研究.实用肝脏病杂志,2003(2):119
Tan Z Y. Journal of Practical Hepatology, 2003(2): 119

[6] Ruwende C, Hill A. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and malaria. J Mol Med (Berl), 1998, 76(8): 581-588

[7] Ho H Y, Cheng M L, Chiu D T. G6PD--an old bottle with new wine. Chang Gung Med J, 2005, 28(9): 606-612

[8] Cappellini M D, Fiorelli G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Lancet, 2008, 371(9606): 64-74

[9] 许华,黄海,兰俊,等.G6PD 缺乏症的禁忌中药文献分析.中华中医药学刊,2022,40(12):1-7
Xu H, Huang H, Lan J, *et al.* Chinese Journal of Traditional Chinese Medicine, 2022, 40(12): 1-7

[10] Shouye Y, Xuhua W. A research on the erupted fetal diseases caused by traditional Chinese drugs — discussion from the issue that Chinese goldthread rhizome is prohibited in Singapore. J Tradit Chin Med, 2008, 28(3): 235-240

[11] Akaike T, Suga M, Maeda H. Free radicals in viral pathogenesis: molecular mechanisms involving superoxide and NO. Proc Soc Exp Bio Med, 1998, 217(1): 64-73

[12] Morrow R H, Smetana H F, Sai F T, *et al.* Unusual features of viral hepatitis in Accra, Ghana. Ann Intern Med, 1968, 68(6): 1250-1264

[13] Gotsman I, Muszkat M. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency is associated with increased initial clinical severity of acute viral hepatitis A. J Gastroenterol Hepatol, 2002, 16(11): 1239-1243

[14] Ho H Y, Cheng M L, Weng S F, *et al.* Glucose-6-phosphate

- dehydrogenase deficiency enhances enterovirus 71 infection. *J Gen Virol*, 2008, **89**(9): 2080-2089
- [15] Perz J F, Armstrong G L, Farrington L A, *et al.* The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol*, 2006, **45**(4): 529-538
- [16] 肖鸽飞, 周玉球, 张旭华, 等. G6PD 缺乏会增加乙型肝炎病毒感染吗?. *中国优生与遗传杂志*, 1997(3): 96-92
Xiao G F, Zhou Y Q, Zhang X H, *et al.* *Chinese Journal of Birth Health & Heredity*, 1997(3): 96-92
- [17] Zhao J, Zhang X, Guan T, *et al.* The association between low glucose-6-phosphate dehydrogenase activity level and hepatitis B virus infection among pre-pregnant reproductive-age Chinese females. *Sci Rep*, 2019, **9**(1): 3865
- [18] 关婷, 张月, 张东梅, 等. 成年男性葡萄糖-6-磷酸脱氢酶活性低下与乙型肝炎病毒感染的关联性研究. *中华全科医学*, 2022, **20**(12): 2045-2049
Guan T, Zhang Y, Zhang H D, *et al.* *Chinese Journal of General Practice*, 2022, **20**(12): 2045-2049
- [19] Diamond D L, Syder A J, Jacobs J M, *et al.* Temporal proteome and lipidome profiles reveal hepatitis C virus-associated reprogramming of hepatocellular metabolism and bioenergetics. *PLoS Pathog*, 2010, **6**(1): e1000719
- [20] Liu B, Fang M, He Z, *et al.* Hepatitis B virus stimulates G6PD expression through HBx-mediated Nrf2 activation. *Cell Death Dis*, 2015, **6**(11): e1980
- [21] Chen Z W, Guan Y H, Ma L N, *et al.* Role of glucose-6-phosphate dehydrogenase in hepatitis B virus replication and its possible mechanism of action. *Chin J Hepatol*, 2016, **24**(5): 347-351
- [22] Hu H, Ding X, Yang Y, *et al.* Changes in glucose-6-phosphate dehydrogenase expression results in altered behavior of HBV-associated liver cancer cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2014, **307**(6): G611-G622
- [23] Chang Y F, Yan G J, Liu G C, *et al.* HPV16 E6 promotes the progression of HPV infection-associated cervical cancer by upregulating glucose-6-phosphate dehydrogenase expression. *Front Oncol*, 2021, **11**: 718781
- [24] Hu T, Li Y S, Chen B, *et al.* Elevated glucose-6-phosphate dehydrogenase expression in the cervical cancer cases is associated with the cancerigenic event of high-risk human papillomaviruses. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2015, **240**(10): 1287-1297
- [25] Cui J, Pan Y, Wang J, *et al.* MicroRNA-206 suppresses proliferation and predicts poor prognosis of HR-HPV-positive cervical cancer cells by targeting G6PD. *Oncol Lett*, 2018, **16**(5): 5946-5952
- [26] Van Marle G, Church D L, Van Der Meer F, *et al.* Combating the HIV reservoirs. *Biotechnol Genet Eng Rev*, 2018, **34**(1): 76-89
- [27] Elbim C, Pillet S, Prevost M H, *et al.* The role of phagocytes in HIV-related oxidative stress. *J Clin Virol*, 2001, **20**(3): 99-109
- [28] Feily A, Namazi M R. Glucose-6-phosphate-dehydrogenase deficiency may impart susceptibility to the development of AIDS. *Arch Med Res*, 2011, **42**(1): 77
- [29] Tungsiripat M, Drechsler H, Sarlone C, *et al.* Prevalence and significance of G6PD deficiency in patients of an urban HIV clinic. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic)*, 2008, **7**(2): 88-90
- [30] Serpa J A, Villarreal-Williams E, Giordano T P. Prevalence of G6PD deficiency in a large cohort of HIV-infected patients. *J Infect*, 2010, **61**(5): 399-402
- [31] Nkhoma E T, Poole C, Vannappagari V, *et al.* The global prevalence of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Blood Cells Mole Dis*, 2009, **42**(3): 267-278
- [32] Xu J Z, Francis R O, Nadal L L, *et al.* G6PD deficiency in an HIV clinic setting in the dominican republic. *Am J Trop Med Hyg*, 2015, **93**(4): 722-729
- [33] Primadharsini P P, Nagashima S, Okamoto H. Genetic variability and evolution of hepatitis E virus. *Viruses*, 2019, **11**(5): 456
- [34] Perez-Gracia M T, Suay-Garcia B, Mateos-Lindemann M L. Hepatitis E and pregnancy: current state. *Rev Med Virol*, 2017, **27**(3): e1929
- [35] Chau T N, Lai S T, Lai J Y, *et al.* Haemolysis complicating acute viral hepatitis in patients with normal or deficient glucose-6-phosphate dehydrogenase activity. *Scand J Infect Dis*, 1997, **29**(6): 551-553
- [36] Au W Y, Ngai C W, Chan W M, *et al.* Hemolysis and methemoglobinemia due to hepatitis E virus infection in patient with G6PD deficiency. *Ann Hematol*, 2011, **90**(10): 1237-1238
- [37] Abid S, Khan A H. Severe hemolysis and renal failure in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient patients with hepatitis E. *Am J Gastroenterol*, 2002, **97**(6): 1544-1547
- [38] Iuliano A D, Roguski K M, Chang H H, *et al.* Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. *Lancet*, 2018, **391**(10127): 1285-1300
- [39] De Angelis M, Amatore D, Checconi P, *et al.* Influenza virus down-modulates G6PD expression and activity to induce oxidative stress and promote its replication. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, **11**: 804976
- [40] Kwon E B, Li W, Kim Y S, *et al.* Vitisin B inhibits influenza A virus replication by multi-targeting neuraminidase and virus-induced oxidative stress. *Acta Pharm Sin B*, 2023, **13**(1): 174-191
- [41] Kumar N, Xin Z T, Liang Y, *et al.* NF- κ B signaling differentially regulates influenza virus RNA synthesis. *J Virol*, 2008, **82**(20): 9880-9889
- [42] Aydemir D, Ulu N N. Is glucose-6-phosphate dehydrogenase enzyme deficiency a factor in Coronavirus-19 (COVID-19) infections and deaths?. *Pathog Glob Health*, 2020, **114**(3): 109-110
- [43] Aydemir D, Daglioglu G, Candevir A, *et al.* COVID-19 may enhance risk of thrombosis and hemolysis in the G6PD deficient patients. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*, 2021, **40**(5): 505-517
- [44] Maillart E, Leemans S, Van Noten H, *et al.* A case report of serious haemolysis in a glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient COVID-19 patient receiving hydroxychloroquine. *Infect Dis (Lond)*, 2020, **52**(9): 659-661

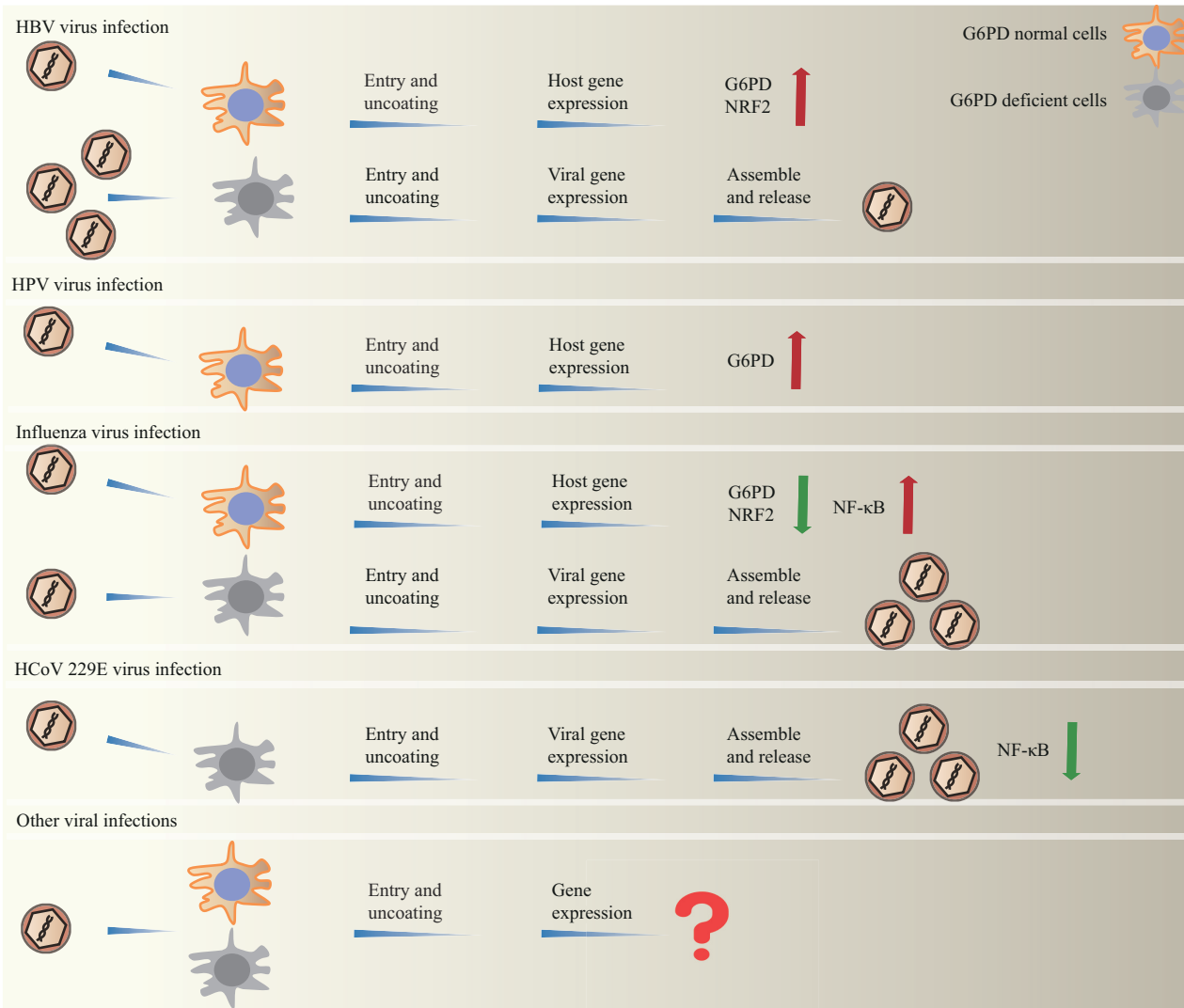
- [45] Beauverd Y, Adam Y, Assouline B, *et al.* COVID-19 infection and treatment with hydroxychloroquine cause severe haemolysis crisis in a patient with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Eur J Haematol*, 2020, **105**(3): 357-359
- [46] 楚侃侃, 郭玲, 陈利, 等. 冠状病毒分类、宿主动物与所致人类疾病研究进展. *中国公共卫生*, 2022, **38**(6): 815-820
Chu K K, Guo L, Chen L, *et al.* *Chinese Journal of Public Health*, 2022, **38**(6): 815-820
- [47] 董晓春. 人冠状病毒 HCoV-229E 的研究进展. *职业与健康*, 2014, **30**(24): 3625-3627+3631
Dong X C. *Occupation and Health*, 2014, **30**(24): 3625-3627+3631
- [48] Wu Y H, Tseng C P, Cheng M L, *et al.* Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency enhances human coronavirus 229E infection. *J Infect Dis*, 2008, **197**(6): 812-816
- [49] Wu Y H, Chiu D T, Lin H R, *et al.* Glucose-6-phosphate dehydrogenase enhances antiviral response through downregulation of NADPH sensor HSCARG and upregulation of NF-kappaB signaling. *Viruses*, 2015, **7**(12): 6689-6706
- [50] 郎欣月, 何晓恩, 刘旭玲, 等. 登革病毒病原学研究进展. *中国病原生物学杂志*, 2018, **13**(11): 1292-1295+1299
Lang X Y, He X E, Liu X L, *et al.* *Journal of Pathogen Biology*, 2018, **13**(11): 1292-1295+1299
- [51] 谭伟龙, 张燕, 江芳毅. 登革病毒致病机制研究进展. *中华卫生杀虫药械*, 2021, **27**(5): 389-394
Tan W L, Zhang Y, Jiang F Y. *Chinese Journal of Hygienic Insecticides and Equipments*, 2021, **27**(5): 389-394
- [52] Chao Y C, Huang C S, Lee C N, *et al.* Higher infection of dengue virus serotype 2 in human monocytes of patients with G6PD deficiency. *PLoS One*, 2008, **3**(2): e1557
- [53] Al-Alimi A A, Ali S A, Al-Hassan F M, *et al.* Dengue virus type 2 (DENV2) -induced oxidative responses in monocytes from glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD)-deficient and G6PD normal subjects. *PLoS Negl Trop Dis*, 2014, **8**(3): e2711
- [54] Khan K, Qureshi S, Khalid L, *et al.* Atypical presentation of dengue fever in a G6PD deficient patient — a case report. *J Pak Med Assoc*, 2019, **69**(10): 1553-1556
- [55] 唐国芳, 陈伟烈, 黄思奇, 等. G6PD 活性对登革热患者疾病的影响. *热带医学杂志*, 2018, **18**(9): 1189-1192+1226
Tang G F, Chen W L, Huang S Q, *et al.* *Journal of Tropical Medicine*, 2018, **18**(9): 1189-1192+1226
- [56] 何秋霞, 纪汉斌, 禹文海, 等. 雌、孕激素与病毒感染的关系. *中国人兽共患病学报*, 2019, **35**(3): 258-262+270
He Q X, Ji H B, Yu W H, *et al.* *Chinese Journal of Zoonoses*, 2019, **35**(3): 258-262+270

Role of Glucose-6-phosphate Dehydrogenase in Viral Infection*

CHEN Dong-Xue**, LI Yun-Long**, WEI Da-Qiao***, HUANG Fen***

(Medical School, Kunming University of Science and Technology, Kunming 650500, China)

Graphical abstract



* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (82260396) and the Natural Science Foundation of Yunnan Province (202401AS070057).

** These authors contributed equally to this work.

*** Corresponding author.

WEI Da-Qiao. Tel: 86-13888114280, E-mail: weidaqiao1234@163.com

HUANG Fen. Tel: 86-15911552552, E-mail: huangfen6789@163.com

Received: November 1, 2023 Accepted: February 4, 2024

Abstract Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) is the first rate-limiting enzyme of the pentose phosphate pathway, which regulates the production of nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) in cells, and plays an important role in redox reactions. In addition, NADPH is necessary for biosynthesis reactions and is an essential hydrogen donor in the biosynthesis of cholesterol, fatty acids, and sex hormones. NADPH also plays an important role in maintaining intracellular redox homeostasis, converting intracellular oxidized glutathione into reduced glutathione (GSH), which is the main intracellular antioxidant. Therefore, G6PD plays an important role in maintaining intracellular redox homeostasis. Studies have shown that the decrease in G6PD activity can lead to a breakdown of the redox balance in the cells and tends to the oxidation state, which not only leads to dysregulation of cell growth and signaling, but also makes the host more susceptible to viruses. Previous studies have focused on the molecular characteristics of G6PD, anemia caused by G6PD deficiency, and the relationship between malignant tumors and G6PD. In recent years, more attentions have been paid to the importance of G6PD at the cellular level, development, and disease progression. To explore the effects of G6PD on viral life cycle, the relationship between G6PD and viral infections, including the clinical symptoms and virus-host interactions of hepatitis B virus (HBV), human papilloma virus (HPV), hepatitis E virus (HEV), influenza virus and dengue fever virus (DENV) will be reviewed, which will benefit the antiviral drugs development. Many studies had proved that patients with deficient G6PD are more susceptible to HBV infection. It has been reported that HBV infection activates the glycolytic pathway, promotes pentose phosphate pathway, and accelerates citric acid cycle to enhance nucleotide and fat biosynthesis, thereby promoting viral replication. During HPV infection, miR-206 up-regulates the expression of G6PD to facilitate viral replication. Thus, G6PD may be a new target for anti-cervical cancer therapy. It was reported that patients with G6PD deficiency are more susceptible to HEV infection, and more serious HEV infection-associated diseases are developed. However, the mechanism of why and how the deficiency of G6PD affect HEV infection is still unclear. The oxidative stress caused by G6PD deficiency provides a suitable environment for influenza virus replication. Furthermore, patients with G6PD deficiency are more susceptible to SARS-CoV-2 infection and lead to more severe clinical symptoms with a higher risk of thrombosis and hemolysis than general population. There is a correlation between DENV infection and G6PD deficiency, which increase the risk of hemolysis, however, the pathogenesis is still unknown. The deficiency of G6PD promotes HCoV 229E infection, possibly because the NF- κ B signal pathway is suppressed when G6PD deficiency, which results in decreased innate antiviral immune, and increased susceptibility to HCoV 229E, finally leads to increased viral replication. Thus, the deficiency of G6PD play an important role during viruses' infection, especially the susceptibility. More studies should be performed on the relationship between G6PD deficiency and specific viral susceptibility, and more attentions should be paid to G6PD deficient patients, which will benefit the treatment of viral infection and the development of antiviral drugs.

Key words G6PD, viral infection, redox reaction, NADPH

DOI: 10.16476/j.pibb.2023.0417