

# 肠道病毒 71 型与炎症研究进展

李梦绮, 俞海生, 刘 实

(武汉大学生命科学学院, 武汉 430072)

**摘要:** 肠道病毒 71 型 (enterovirus 71, EV71) 是一种人类肠道病毒, 是引起手足口病 (hand, foot and mouth disease, HFMD) 的病原体之一。EV71 的主要感染人群为 5 岁以下的婴幼儿, 多引起自限性疾病。目前对 EV71 感染引发炎症反应的具体过程尚未完全明了, 且缺乏由 EV71 引起的重症 HFMD 的有效治疗手段。本研究总结了 EV71 的病原性特征、感染机制, 以及 EV71 导致的全身炎症反应等方面的研究进展, 研究结果对 EV71 引起的 HFMD 及其他并发症的预防和治疗有着重要意义。

**关键词:** 微生物学; 肠道病毒 71 型; 综述; 手足口病; 感染机制; 炎症反应

**中图分类号:** R373.2      **文献标识码:** A      **文章编号:** 1674-2850(2017)21-2320-06

## Research progress on EV71 and inflammatory response

LI Mengqi, YU Haisheng, LIU Shi

(College of Life Sciences, Wuhan University, Wuhan 430072, China)

**Abstract:** Enterovirus 71 (EV71) is human intestinal virus, and is one of the pathogens that cause hand, foot and mouth disease (HFMD). The main infected population of EV71 is infants under five years old, which usually caused by self-limited disease. At present, the specific process of inflammatory response infected by EV71 has not yet been fully understood, and the effective treatment for severe HFMD caused by EV71 is deficiency. In this paper, the pathogenic characteristics and infection mechanism of EV71 are summarized, and the research progresses on systemic inflammatory response induced by EV71 are reviewed. The result plays an important role in the prevention and treatment of the HFMD and other complications caused by EV71.

**Key words:** microbiology; enterovirus 71 (EV71); review; hand, foot and mouth disease (HFMD); pathogenesis; inflammatory response

## 0 引言

EV71 是小 RNA 病毒科、肠道病毒属成员。1969 年, EV71 由 SCHMIDT 等<sup>[1]</sup>首次从加利福尼亚一名患有中枢神经系统疾病患者的粪便标本中分离出来。人类是目前已知的 EV71 唯一的自然宿主。EV71 是引起 HFMD 的主要病原体之一, 多发于 5 岁以下尤其是 1 岁以下的婴幼儿, 其中成人发病症状较轻, 而儿童发病时, 并发症和死亡率较高。EV71 还能引起严重的中枢神经系统疾病, 如无菌性脑膜炎、脑炎、脊髓灰质炎样麻痹以及心肺衰竭、肝衰竭、神经源性肺水肿等疾病<sup>[2]</sup>。EV71 自首次报道以来已经在全球范围内多次暴发流行, 且近几年在亚太地区的暴发次数呈上升趋势。2007 年以来, HFMD 在我国范围内广泛流行, 大多数死亡病例来自于严重的并发症, 如脑膜炎、肺水肿等严重的炎症反应。目前, 对 EV71 引发 HFMD 及其他并发症的具体过程还不完全了解, 并缺乏相应有效的预防和治疗手段, 因此难以对

**基金项目:** 高等学校博士学科点专项科研基金 (20130141120084)

**作者简介:** 李梦绮 (1995—), 女, 硕士研究生, 主要研究方向: 抗病毒天然免疫

**通信联系人:** 刘实, 副教授, 主要研究方向: 抗病毒天然免疫. E-mail: liushi\_liushi@whu.edu.cn

EV71 的暴发流行进行有效地控制。研究 EV71 感染引发炎症的具体机制对 HFMD 及其他并发症的治疗有着重要意义。本文将对 EV71 的病原性特征、感染机制及 EV71 导致的全身炎症反应等方面的研究进展进行综述。

## 1 病原性特征

### 1.1 病毒颗粒结构

EV71 是小 RNA 病毒, 其病毒颗粒为二十面体对称的球状颗粒结构, 无包膜和突起结构, 病毒颗粒直径约为 30 nm. EV71 包含 4 个结构蛋白——VP1、VP2、VP3 和 VP4, 以及 7 个非结构蛋白——2A、2B、2C、3A、3B、3C 和 3D. EV71 病毒颗粒的结构较为复杂, VP1、VP2、VP3 和 VP4 四种结构蛋白包围着约 7 500 个核苷酸的正义单股 RNA 链。VP1、VP2、VP3 和 VP4 四种结构蛋白首先组成 1 个原聚体结构, 再由 5 个原聚体组成 1 个五边形亚单位, 最后由 12 个五边形亚单位组成病毒颗粒。其中, VP1、VP2 和 VP3 暴露在颗粒表面, VP1 位于五重轴上, VP2 和 VP3 位于三重轴上, 相对较小的 VP4 则被包埋在颗粒内部与病毒核心紧紧相连<sup>[3]</sup>。EV71 不同于其他肠道病毒, 有其独特的结构。一般的肠道病毒都具有定位在保护壳结构内的分子——“口袋因子”, 而 EV71 的“口袋因子”则部分暴露在表面壳蛋白(VP1)五聚体周围的峡区表面, 这样的结构能加强病毒的稳定性并保护病毒不受其他物质侵害<sup>[4]</sup>。在与人类细胞的结合过程中, EV71 的“口袋因子”极易被挤出, 导致病毒颗粒不稳定进而分解, 并将遗传物质扩散到感染细胞中进行复制。

### 1.2 基因组结构

EV71 的基因组为约 7 500 个核苷酸组成的正义单股 RNA 链, 含有一个开放阅读框 (opening reading frame, ORF)、3'非编码区 (3'-UTR) 和 5'非编码区 (5'-UTR)。其中, 5'-UTR 包含一个内在核糖体进入位点 (internal ribosome entry site, IRES), 指导病毒蛋白的翻译。3'-UTR 包含一个多聚腺苷酸尾巴, 能提高病毒基因组的稳定性并决定病毒的毒力。ORF 在 IRES 的作用下翻译出约 250 ku 的多聚蛋白质, 这一多聚蛋白随后水解成 P1、P2 和 P3 3 个前体蛋白, 其中 P1 被加工为 4 个组成外壳的结构蛋白 VP1、VP2、VP3 和 VP4, P2、P3 被加工为 7 个参与病毒复制的非结构蛋白 2A、2B、2C、3A、3B、3C 和 3D<sup>[5]</sup>。VP1 是 EV71 最主要的衣壳蛋白, 不仅在病毒的吸附和穿透过程中起到重要作用, 同时也是 EV71 免疫原性的主要决定因素。有研究表明, VP1 具有最多的型特异性中和位点, 其编码序列与病毒血清型相关性高, 是 EV71 基因分型和遗传进化分析的重要研究对象<sup>[6]</sup>。

## 2 感染机制

EV71 感染病毒分为病毒吸附、病毒穿入、病毒翻译、病毒复制及释放等过程。有研究表明, 目前 EV71 已知的 2 个受体分别为清道夫受体 B2 (scavenger receptor class B, member 2, SCARB2) 和 P-选择素糖蛋白受体-1 (P-selectin glycoprotein ligand-1, PSGL-1) <sup>[7~8]</sup>。EV71 病毒在与 SCARB2 和 PSGL-1 共价结合后, 吸附到细胞表面, 进而介导病毒的穿入。有研究者通过检测婴幼儿脑干脑炎 EV71-VP1、SCARB2 和 PSGL-1 的表达发现, SCARB2 和 EV71 病毒的分布呈高度相关性, 表明 SCARB2 在病毒的侵入和复制过程中起到重要作用<sup>[9]</sup>。病毒在吸附到细胞表面后, 会发生一系列的构象变化, 最终导致细胞将病毒内吞进胞内并释放病毒 RNA. 病毒 RNA 在进入细胞后, 以其基因组为模板进行翻译和复制过程。在 EV71 基因组的 5'-UTR 端包含一个 IRES, 该位点招募核糖体并使之结合在 RNA 上, 启动翻译过程。LIN 等<sup>[10]</sup>的研究显示, hnRNP K 能与 EV71 的 5'-UTR 相互作用, 这表明 hnRNP K 不仅能促进 RNA

的复制,同时还可能促进 EV71 的翻译过程。当病毒翻译进入后期, EV71 启动 RNA 复制过程。EV71 的 RNA 复制过程需要宿主细胞膜的参与,有研究表明, COPI 参与 RNA 复制囊泡的形成,并且 COPI 亚单位与 EV71 2C 蛋白存在互作,说明 COPI 可能直接参与病毒复制体的形成<sup>[11]</sup>。张晓延等<sup>[12]</sup>研究发现, EV71 在感染细胞后会引发细胞自噬,并且所形成的自噬体促进病毒的复制和胞内病毒粒子的释放。

### 3 EV71 感染引发的全身性炎症反应

#### 3.1 EV71 引发的炎症反应

炎症反应是医学临床上的一个常见病理过程,也是机体对外界刺激的一种防御性反应。过度的炎症反应会造成细胞的病变甚至死亡,对机体造成严重的损伤。EV71 感染会引发中枢神经系统和周围神经系统的炎症反应。中枢神经系统的炎症反应与 EV71 病毒感染有着高度相关性,有研究表明,在感染 EV71 患者的脑干和脊髓等中枢神经系统组织区域都检测到了 EV71 病毒<sup>[13]</sup>。中枢神经系统的损害会导致脑炎、脑脊髓炎、脑干脑炎、无菌性脑膜炎、心肌炎等多种炎症并发症,其中以脑干和脊髓的炎症最为严重。EV71 具有较强的嗜神经性,其中脑干最易被感染,脑干脑炎是神经系统损伤的重要表现特征<sup>[14]</sup>。大量研究表明, EV71 严重感染会引发全身性炎症反应,感染后期会出现多器官功能衰竭, EV71 感染死亡病例的脑干和脊髓中出现炎症、水肿、坏死及明显软化灶的形成,并在血管周围出现中性粒细胞和淋巴细胞浸润<sup>[15-16]</sup>。IL-6、IFN- $\gamma$ 、IP-10、MIP-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  是参与炎症反应的主要因子, EV71 感染患者的外周血和脑脊液中 IL-6、IL-8、IL-10、TNF- $\alpha$  等细胞因子明显提高,说明炎症反应导致了神经元细胞的病变<sup>[17]</sup>。病理学检测显示,小血管炎症可能是脊髓灰质急性坏死的致病原因<sup>[18]</sup>。

#### 3.2 EV71 感染引发细胞因子的变化

细胞因子在病毒感染过程中具有抗病毒作用,但细胞因子的过量表达会引发严重的炎症反应。炎症因子和趋化因子在 EV71 感染引发严重并发症的过程中起到重要作用。柳楠<sup>[17]</sup>对 EV71 感染小鼠血清中的细胞因子进行了测定,发现 G-CSF、IL-1 $\alpha$ 、IL-6、IP-10、KC、MCP-1、MIP-1 $\beta$ 、RANTES、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$  这 10 种因子在 EV71 感染过程中发生明显变化,其中不乏一些参与炎症反应的主要细胞因子,且细胞因子水平与感染程度呈正相关,这说明 EV71 感染会引起剧烈的炎症反应。早期的 EV71 感染会诱导炎症因子和趋化因子的过度表达。有研究显示,在并发肺水肿患者的脑脊液中 IL-6、IL-10 和 IFN- $\gamma$  的表达量上升<sup>[19]</sup>。

IL-6 具有抗炎作用,在病毒感染机体过程中起保护作用。IL-6 主要由单核巨噬细胞和淋巴细胞产生。IL-6 是鉴定并发急性肺水肿的最佳鉴定标准,一般认为 IL-6 > 70 pg/mL 为预测肺水肿的标准<sup>[20]</sup>。大量研究表明, IL-6 在 EV71 感染患者体内表达水平上升,并且其表达量与感染程度高度相关<sup>[19]</sup>。有研究者发现,利用抗 IL-6 中和抗体处理 EV71 感染小鼠能够显著提高小鼠的存活率<sup>[21]</sup>,这表明 IL-6 对抑制 EV71 感染有重要意义。有研究表明, IL-6 通过降低病毒滴度来降低 EV71 感染小鼠的死亡率<sup>[22]</sup>,但持续高水平的 IL-6 也会对组织造成损伤。IFN- $\gamma$  是免疫过程中重要的细胞因子,能够激活各种免疫细胞,由 NK 细胞、CD4<sup>+</sup>Th1 细胞和细胞毒性 CD8<sup>+</sup>T 细胞产生,可以通过调节 IL-6 等细胞因子抑制病毒在体内的复制过程。IL-10 是一种重要的免疫调节因子,能够阻止病原体的清除过程。IL-10 能够抑制 IFN- $\gamma$ 、IL-1、IL-6、IL-8 等促炎因子的产生,有研究表明,肺水肿患者体内 IFN- $\gamma$  晚于 IL-10 约 24 h 产生<sup>[17]</sup>,这说明 IFN- $\gamma$  可能对于加重肺水肿有重要作用。在急性肺炎期, IFN- $\gamma$  能诱导 IP-10 的产生。IP-10 具有募集 Th1 T 的作用,使 Th1 T 淋巴细胞进入中枢神经系统并参与抗病毒作用。有研究表明, IP-10 在 EV71 感染小鼠

的中枢神经系统中高水平表达<sup>[23]</sup>, 并且在 EV71 感染小鼠的血清中发现 IFN- $\gamma$  和 IP-10 的表达量均显著上升。

细胞因子过度表达会引发全身系统性炎症反应, 造成多种功能器官衰竭, 这是导致 EV71 感染患者死亡的重要原因之一。不同细胞因子在 EV71 感染过程中的作用不同, 深入研究细胞因子在感染中的作用有助于弄清 EV71 感染的具体致病机制, 并对 EV71 感染抗炎治疗有重要意义。

### 3.3 EV71 感染引发的细胞凋亡

细胞凋亡是一种宿主清除胞内未成熟病毒颗粒的途径, 是一种细胞程序性死亡机制。EV71 感染能引起多种细胞的凋亡, 包括 RD 细胞、T 细胞系 Jurkat 细胞、神经母细胞瘤细胞、胶质母细胞瘤细胞、Vera 细胞、Hela 细胞等<sup>[24]</sup>。EV71 入侵宿主细胞后所产生的 3C 蛋白和 2A 蛋白会活化半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶, 进而引发宿主细胞凋亡<sup>[25-26]</sup>, 但具体机制仍有待研究。对于不同类型的细胞, EV71 引发细胞凋亡的机制不同。对于神经细胞, EV71 通过激活线粒体通路和 Abl-CD5 通路来引发细胞凋亡<sup>[27-28]</sup>; 对于非神经细胞, EV71 通过活化 Caspase-8 并引起 Bid 蛋白的裂解来引发细胞凋亡<sup>[29]</sup>。EV71 感染所引起的细胞凋亡在 EV71 感染性疾病发病机制中有重要作用, 因此对 EV71 感染引起细胞凋亡的具体机制的研究有重要意义。

## 4 结论与展望

近年来, EV71 在全球范围内多次暴发流行, 其感染引起的中枢神经系统损伤及多种功能器官损害造成了许多患者的死亡。现阶段随着研究者不断地对 EV71 的感染机制进行深入研究, 人们对 EV71 的认识也在不断加深, 但目前对于 EV71 感染引发神经源性并发症的具体致病机制仍不明了, 同时还缺乏应对重症 HFMD 的有效治疗手段。EV71 感染引发的过度炎症反应在加重 EV71 感染患者病情的过程中扮演着重要角色, 对过度炎症的控制为治疗 EV71 感染提供了一个有效的思路。EV71 感染会刺激免疫细胞释放炎症因子和趋化因子, 这些细胞因子可能直接或间接决定病情的严重性。了解 EV71 感染引发炎症的具体机制对治疗重症 HFMD 有着很大的意义, 特别是对已知炎症信号传导通路和不同细胞因子在炎症反应中作用的深入研究, 对于控制 EV71 感染有着极大的价值。今后应进一步对 EV71 感染引发炎症的具体机制展开全面系统的研究。

### [参考文献] (References)

- [1] SCHMIDT N J, LENNETTE E H, HO H H. An apparently new enterovirus isolated from patients with disease of the central nervous system[J]. *Journal of Infectious Diseases*, 1974, 129(3): 304-309.
- [2] YANG T T, HUANG L M, LU C Y, et al. Clinical features and factors of unfavorable outcomes for non-polio enterovirus infection of the central nervous system in northern Taiwan, 1994-2003[J]. *Journal of Microbiology, Immunology, and Infection*, 2005, 38(6): 417-424.
- [3] AIRAKSINEN A. The VP1 intracapsid hook and uncoating of enteroviruses[D]. Helsinki: University of Helsinki, 2000.
- [4] PLEVKA P, PERERA R, CARDOSA J, et al. Crystal structure of human enterovirus 71[J]. *Science*, 2012, 336(6086): 1274.
- [5] WANG Y, YANG B, ZHAI Y, et al. Peptidyl aldehyde NK-1.8k suppresses enterovirus 71 and enterovirus 68 infection by targeting protease 3C[J]. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy*, 2015, 59(5): 2636-2646.
- [6] 刘丹. 致死性 EV71 感染的病理学及分子病毒学研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2012.  
LIU D. Pathological study on fatal EV71 infection and molecular biology study on EV71 virus[D]. Wuhan: Huazhong University of Science and Technology, 2012. (in Chinese)

- [7] NISHIMURA Y, SHIMIZU H. Identification of P-selectin glycoprotein ligand-1 as one of the cellular receptors for enterovirus 71[J]. *Uirusu*, 2009, 59(2): 195-203.
- [8] KOIKE S. Identification of an enterovirus 71 receptor: SCARB2[J]. *Uirusu*, 2009, 59(2): 189-194.
- [9] 李明, 孔小平, 刘宏, 等. 婴幼儿脑干脑炎 EV71-VP1、PSGL-1 和 SCARB2 的表达[J]. *法医学杂志*, 2015 (2): 97-101.  
LI M, KONG X P, LIU H, et al. Expression of EV71-VP1, PSGL-1 and SCARB2 in tissues of infants with brain stem encephalitis[J]. *Journal of Forensic Medicine*, 2015(2): 97-101. (in Chinese)
- [10] LIN J Y, LI M L, HUANG P N, et al. Heterogeneous nuclear ribonuclear protein K interacts with the enterovirus 71 5' untranslated region and participates in virus replication[J]. *Journal of General Virology*, 2008, 89(Pt 10): 2540-2549.
- [11] WANG J, WU Z, JIN Q. COPI is required for enterovirus 71 replication[J]. *PLoS One*, 2011, 7(5): e38035.
- [12] 张晓延, 郗雪艳, 赵振东. 自噬抑制剂 3-MA 抑制 EV71 病毒颗粒的产生与释放[J]. *中华实验和临床病毒学杂志*, 2011, 25 (3): 176-178.  
ZHANG X Y, XI X Y, ZHAO Z D. Autophagy inhibitor 3-MA decreases the production and release of infectious enterovirus 71 particles[J]. *Chinese Journal of Experimental and Clinical Virology*, 2011, 25(3): 176-178. (in Chinese)
- [13] SHIEH W J, JUNG S M, HSUEH C, et al. Pathologic studies of fatal cases in outbreak of hand, foot, and mouth disease, Taiwan[J]. *Emerging Infectious Diseases*, 2001, 7(1): 146-148.
- [14] 沈红元, 付小强, 刘洪波. 肠道病毒 EV71 引发脑干脑炎的细胞因子免疫发病机制研究进展[J]. *湖北职业技术学院学报*, 2014 (3): 109-112.  
SHEN H Y, FU X Q, LIU H B. Progress of study on brainstem encephalitis cytokine immune pathogenesis caused by EV71[J]. *Journal of Hubei Polytechnic Institute*, 2014(3): 109-112. (in Chinese)
- [15] JIANG M, WEI D, OU W L, et al. Autopsy findings in children with hand, foot, and mouth disease[J]. *New England Journal of Medicine*, 2012, 367(1): 91-92.
- [16] 郑伟华, 杨方源, 李雄, 等. 肠道病毒 71 型感染 9 例临床及尸体解剖特点[J]. *实用儿科临床杂志*, 2012, 27 (10): 750-752.  
ZHENG W H, YANG F Y, LI X, et al. Clinical and autopsy features of 9 children with enterovirus 71 infection[J]. *Journal of Applied Clinical Pediatrics*, 2012, 27(10): 750-752. (in Chinese)
- [17] 柳楠. 肠道病毒分子流行病学及肠道病毒 71 型感染致炎症反应机制研究[D]. 北京: 军事医学科学院, 2014.  
LIU N. Study of enterovirus epidemiology and inflammation response mechanism infected by enterovirus 71[D]. Beijing: Academy of Military Medical Sciences, 2014. (in Chinese)
- [18] YANG Y, WANG H, GONG E, et al. Neuropathology in 2 cases of fatal enterovirus type 71 infection from a recent epidemic in the People's Republic of China: a histopathologic, immunohistochemical, and reverse transcription polymerase chain reaction study[J]. *Human Pathology*, 2009, 40(9): 1288-1295.
- [19] WANG S M, LEI H Y, SU L Y, et al. Cerebrospinal fluid cytokines in enterovirus 71 brain stem encephalitis and echovirus meningitis infections of varying severity[J]. *Clinical Microbiology & Infection*, 2007, 13(7): 677-682.
- [20] LIN T Y, CHANG L Y, HUANG Y C, et al. Different proinflammatory reactions in fatal and non-fatal enterovirus 71 infections: implications for early recognition and therapy[J]. *Acta Paediatrica*, 2002, 91(6): 632-635.
- [21] WEI X K, FOO D G W, TRASTI S L, et al. Sustained high levels of interleukin-6 contribute to the pathogenesis of enterovirus 71 in a neonate mouse model[J]. *Journal of Virology*, 2011, 85(7): 3067-3076.
- [22] LIN Y W, WANG S W, TUNG Y Y, et al. Enterovirus 71 infection of human dendritic cells[J]. *Experimental Biology and Medicine*, 2009, 234(10): 1166-1173.
- [23] ASENSIO V C, CAMPBELL I L. Chemokine gene expression in the brains of mice with lymphocytic choriomeningitis[J]. *Journal of Virology*, 1997, 71(10): 7832-7840.
- [24] 刘雪, 张国成. 肠道病毒 71 型致病机制研究进展[J]. *国际儿科学杂志*, 2013, 40 (1): 68-70.  
LIU X, ZHANG G C. Advances in pathogenic mechanisms of enterovirus 71[J]. *International Journal of Pediatrics*, 2013,

---

40(1): 68-70. (in Chinese)

- [25] LI M L, HSU T A, CHEN T C, et al. The 3C protease activity of enterovirus 71 induces human neural cell apoptosis[J]. *Virology*, 2002, 293(2): 386-395.
- [26] KUO R L, KUNG S H, HSU Y Y, et al. Infection with enterovirus 71 or expression of its 2A protease induces apoptotic cell death[J]. *Journal of General Virology*, 2002, 83(Pt 6): 1367-1376.
- [27] WENG K F, CHEN L L, HUANG P N, et al. Neural pathogenesis of enterovirus 71 infection[J]. *Microbes & Infection*, 2010, 12(7): 505-510.
- [28] CHEN T C, LAI Y K, YU C K, et al. Enterovirus 71 triggering of neuronal apoptosis through activation of Abl-Cdk5 signalling[J]. *Cellular Microbiology*, 2007, 9(11): 2676-2688.
- [29] CHANG S C, LIN J Y, LO Y C, et al. Diverse apoptotic pathways in enterovirus 71-infected cells[J]. *Journal of Neurovirology*, 2004, 10(6): 338-349.