

- [16] Brazil MI, Weiss S, Stockinger B. Excessive degradation of intracellular protein in macrophages prevents presentation in the context of major histocompatibility complex class II molecules[J]. Eur J Immunol, 1997, 27(6):1506-1514.
- [17] Suri A, Walters JJ, Rohrs HW, et al. First signature of islet beta-cell-derived naturally processed peptides selected by diabetogenic class II MHC molecules[J]. J Immunol, 2008, 180(6):3849-3856.
- [18] Rioux JD, Xavier RJ, Taylor KD, et al. A Genome-wide association study identifies new susceptibility loci for Crohn's disease and implicates autophagy in disease pathogenesis[J]. Nat Genet, 2007, 39(5):596-604.
- [19] Münz C. Antigen processing for MHC presentation by autophagy[J]. F1000 Biol Rep, 2010, 2:61.
- [20] Maiuri MC, Tasdemir E, Criollo A, et al. Control of autophagy by oncogenes and tumor suppressor genes[J]. Cell Death Differ, 2009, 16(1):87-93.
- [21] Chen N, Karantza V. Autophagy as a therapeutic target in cancer[J]. Cancer Biol Ther, 2011, 11(2):157-168.
- [22] Harrison B, Kraus M, Burch L, et al. DAPK-1 binding to a linear peptide motif in MAP-1B stimulates autophagy and membrane blebbing[J]. J Biol Chem, 2008, 283(15):9999-10014.
- [23] Edinger AL, Thompson CB. Death by design: apoptosis, necrosis and autophagy[J]. Curr Opin Cell Biol, 2004, 16(6):663-669.
- [24] Mujumdar N, Saluja AK. Autophagy in pancreatic cancer[J]. Autophagy, 2010, 6(7):997-998.

(收稿日期:2011-02-11)

## • 综 述 •

## EV71 感染致手足口病对机体免疫功能影响的研究进展

王倩倩 综述, 许红梅 审校

(重庆医科大学附属儿童医院感染消化科 400014)

关键词:手足口病; 免疫; 研究

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2011.15.033

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2011)15-1728-02

手足口病(HFMD)是由多种肠道病毒引起的常见传染病,多发于5岁以下婴幼儿,以发热和手、足、口腔等部位的皮疹、疱疹或溃疡为主要特征,大多数患者症状轻微,个别患儿可出现心肌炎、肺水肿、无菌性脑膜炎等严重并发症。HFMD在不同地区、不同年代,流行的病毒有所不同,上世纪70年代以前以柯萨奇病毒A组16型(CoxA16)为主,此后肠道病毒71型(EV71)感染与CoxA16感染交替出现,成为HFMD的主要病原体。EV71感染引起重症病例的比例较高。

## 1 EV71 及其感染所致 HFMD

EV71已被公认为是继脊髓灰质炎病毒被消灭以后最重要的嗜神经性肠道病毒<sup>[1]</sup>,为小RNA病毒科,肠道病毒属。病毒基因组为7408个核苷酸的单链正向RNA,基因组中仅有1个开放阅读框,编码含2194个氨基酸的多聚蛋白,根据病毒衣壳蛋白VP1核苷酸序列的差异,可将EV71分为A、B、C3个基因型,其中B型和C型又进一步分为B1、B2以及C1、C2、C3、C4亚型<sup>[2]</sup>。中国台湾及大陆各地以EV71-C4亚型为流行株。蔡丽君和许红梅<sup>[3]</sup>对2009年重庆地区HFMD患儿进行病原学研究,发现63% HFMD为EV71所致,对EV71进行分离、鉴定、测序、同源性分析也显示其为C4亚型。

EV71所致HFMD全年均可发病,以5~7月为高峰季节,无地域性限制,潜伏期2~10d,平均3~5d。传染源可为患者、隐性感染及健康带毒者;传播途径多,可经消化道、呼吸道及直接接触传播,故常引起聚集甚至难以控制的流行<sup>[4]</sup>;主要感染对象是学龄前儿童。患者发病前几天就有传染性,发病后1周内传染性最强,病毒可持续存在于患儿的口鼻分泌物中达3~4周,肠道排病毒则可持续6~8周。临床上常引起脑炎、无菌性脑膜炎、急性迟缓性瘫痪、HFMD、疱疹性咽峡炎、急性出血性结膜炎等,其中以HFMD及疱疹性咽峡炎最为常见。EV71对中枢神经系统有极高的感染性,较其他肠道病毒感染病程进展快、病情重、预后差,并发脑干脑炎者,可迅速发生神经源性肺水肿、肺出血以及广泛脑干损害而死亡<sup>[5]</sup>。Lin等<sup>[6]</sup>

对台湾EV71感染死亡患儿研究发现,中枢神经系统病变部位有EV71及淋巴细胞存在,这一现象在感染小鼠的动物模型中得到证实<sup>[7]</sup>,说明病毒侵犯组织是始动因素。

## 2 EV71 感染对机体免疫功能的影响

EV71感染所致HFMD患儿出现细胞免疫、体液免疫和先天性免疫功能紊乱,并与疾病的严重程度有关<sup>[2,8]</sup>。

2.1 EV71感染对细胞免疫的影响 细胞免疫的主要细胞是T细胞,在肠道病毒感染后的免疫发病机制中起介导作用。其中,CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞又称为辅助性T淋巴细胞(Th),它通过其分泌的细胞因子和表达的分子调节免疫网络中其他细胞的生物学活性,在调节免疫系统中具有重要的作用,对免疫反应的启动、最终表现形式和强弱起着关键作用。CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞又称为细胞毒性T淋巴细胞(CTL),其最重要的功能是直接杀伤靶抗原(如病毒和肿瘤细胞等)<sup>[9]</sup>。在正常情况下,CD4<sup>+</sup>和CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞起到了T细胞的免疫调节作用,两者的协调维持了机体的正常免疫。

有研究表明,EV71感染患儿的CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞增多,CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值降低<sup>[10]</sup>。Wang等<sup>[11]</sup>的研究显示,EV71感染并发脑干脑炎(尤其是伴肺水肿)患儿的CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞明显降低。Chen等<sup>[12]</sup>进行的体外研究显示,EV71可直接感染T淋巴细胞,并激活其Fas配体表达及诱导凋亡。提示HFMD患儿出现细胞免疫功能紊乱<sup>[10]</sup>。

2.2 EV71感染对体液免疫的影响 在肠道病毒感染中,体液免疫系统具有免疫监视与防御病毒感染的作用,是机体的特异性免疫的重要组成部分<sup>[13]</sup>。体液免疫的主要细胞是B淋巴细胞。在B淋巴细胞表面的多种受体中,膜表面免疫球蛋白(SmIg)为B淋巴细胞所特有,未成熟的幼稚B淋巴细胞多为SmIgM(+)和SmIgD(+),成熟的B淋巴细胞多为SmIgG(+),SmIgA(+)或SmIgD(+)<sup>[14]</sup>。有研究表明HFMD患儿血清IgG、IgA水平降低,IgM水平明显升高,但补体C3及C4水平无显著变化<sup>[15]</sup>。数个研究显示,脑干脑炎(尤其是伴肺水

肿)患儿脑脊液及外周血中一些炎症因子异常增高<sup>[11,16-17]</sup>。即用丙种球蛋白治疗 EV71 感染所致 HFMD 安全有效,并能缩短病程,提示 EV71 所致 HFMD 患儿病情严重程度与全身及局部炎性反应有一定关系,其体液免疫功能受到一定程度的影响<sup>[15]</sup>。

**2.3 EV71 感染对先天性免疫的影响** 先天性免疫是机体抗病毒感染的第 1 道防线,自然杀伤(NK)细胞是先天性免疫的关键。NK 细胞来源于骨髓干细胞,是与 T、B 淋巴细胞并列的第 3 群淋巴细胞。成熟的 NK 细胞数量极少,在外周血中约占淋巴细胞的 15%。NK 细胞较大,含有胞浆颗粒,可以非特异直接杀伤靶细胞,是非特异性免疫系统的主要组分之一。根据 NK 细胞表面表达抗原的不同,外周血 NK 细胞可分为 3 种不同亚群:CD56<sup>+</sup> CD16<sup>+</sup> NK 细胞、CD56<sup>+</sup> CD16<sup>-</sup> NK 细胞、CD56<sup>-</sup> CD16<sup>+</sup> NK 细胞,其中 CD56<sup>+</sup> CD16<sup>-</sup> NK 细胞是 CD56<sup>+</sup> CD16<sup>+</sup> NK 细胞的前体,CD56<sup>-</sup> CD16<sup>+</sup> NK 细胞的杀伤活性最强<sup>[18]</sup>。NK 细胞识别靶细胞是通过表面表达的杀伤细胞活化型受体(KAR)和杀伤细胞抑制型受体(KIR)进行的。KAR 向胞内传导杀伤信号,而 KIR 传导杀伤抑制信号。在没有杀伤抑制信号的情况下 NK 细胞才能杀伤靶细胞。在生理条件下,KIR 识别正常自体细胞主要组织相容复合体(MHC)-I 或人类白细胞抗原(HLA)而抑制 NK 细胞活性;靶细胞 MHC-I 或 HLA 下调/丢失、活化型受体的活化,均可打破抑制和活化信号的平衡,使 NK 细胞活化<sup>[19]</sup>。NK 细胞对靶细胞的杀伤机制主要是通过 Fas 和 FasL 相互作用,并通过释放颗粒酶 B 和穿孔素而破坏靶细胞<sup>[20]</sup>。CD16 为低亲和性 IgG Fc 受体(FcRⅢ),当 IgG 抗体与靶细胞表面相应抗原特异性结合后,可通过其 Fc 段与 NK 细胞表面 FcRⅢ 结合,促进 NK 细胞的抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用(ADCC)<sup>[21]</sup>。研究证实,在抗肠道病毒感染过程中,NK 细胞起着非常重要的作用,NK 细胞功能低下或缺陷可发生严重的肠道病毒感染<sup>[7]</sup>,而 NK 细胞功能在 1 岁以前尚不成熟<sup>[22]</sup>。另有临床研究显示,在 3 岁以下的重症 EV71 感染患儿中 NK 细胞数量明显减少<sup>[7,23]</sup>。另外临床所观察到的 EV71 感染严重程度与年龄相关性<sup>[7]</sup>,在小鼠模型中也得到证实<sup>[23]</sup>,感染年龄越小,病情越重,预后越差。故推测 EV71 感染及预后与小兒先天性免疫相关,婴幼儿机体先天性免疫系统发育尚不成熟,感染 EV71 后免疫应答与较大儿童及成人有差异,导致感染 EV71 后易出现严重病例。

### 3 问题与展望

EV71 传染性强、隐性感染比例大、传播途径复杂、传播速度快,易引起暴发或流行,严重危害着儿童的健康,且目前尚无特异性预防和治疗方法,因此针对 EV71 入侵机体后对免疫功能的研究可以为该病的诊断以及治疗提供理论依据。

### 参考文献

[1] McMinn PC. An overview of the evolution of enterovirus 71 and its clinical and public health significance[J]. FEMS Microbiol Rev, 2002, 26(1): 91-107.  
 [2] Fu D, Li CR. Changes of immune function in patients with enterovirus 71 infection[J]. Zhonghua Er Ke Za Zhi, 2009, 47(11): 829-834.  
 [3] 蔡丽君, 许红梅. 2009 年重庆地区手足口病病毒分离鉴定[J]. 第

三军医大学学报, 2010, 32(15): 1589-1593.

[4] 中华人民共和国卫生部. 手足口病预防控制指南(2009 年版)[S/OL]. 北京: 中华人民共和国卫生部, 2009[2009-06-04]. <http://www.moh.gov.cn>.  
 [5] Wang SM, Liu CC. Enterovirus 71: epidemiology, pathogenesis and management[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2009, 7(6): 735-742.  
 [6] Lin YW, Chang KC, Kao CM, et al. Lymphocyte and antibody responses reduce enterovirus 71 lethality in mice by decreasing tissue viral loads[J]. J Virol, 2009, 83(13): 6477-6483.  
 [7] Wang YF, Chou CT, Lei HY, et al. A mouse-adapted enterovirus 71 strain causes neurological disease in mice after oral infection[J]. J Virol, 2004, 78(15): 7916-7924.  
 [8] 刘虹, 王春妍. 手足口病患儿免疫功能临床分析[J]. 天津医科大学学报, 2009, 15(3): 503-504.  
 [9] 杨锡强. T 细胞亚群的临床意义[J]. 中国实用儿科学杂志, 2000, 15(4): 250-251.  
 [10] 庄宇. 手足口病患儿 T 淋巴细胞亚群检测[J]. 中国民族民间医药, 2010, 19(4): 83-84.  
 [11] Wang SM, Lei HY, Huang KJ, et al. Pathogenesis of enterovirus 71 brainstem encephalitis in pediatric patients; roles of cytokines and cellular immune activation in patients with pulmonary edema[J]. J Infect Dis, 2003, 188(4): 564-570.  
 [12] Chen LC, Shyu HW, Chen SH, et al. Enterovirus 71 infection induces Fas ligand expression and apoptosis of Jurkat cells[J]. J Med Virol, 2006, 78(6): 780-786.  
 [13] 陈慰锋. 医学免疫学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 32-33.  
 [14] 杨锡强. B 淋巴细胞功能测定的临床意义[J]. 中国实用儿科学杂志, 2000, 15(5): 305-306.  
 [15] 刘亚敏. 手足口病患儿体液免疫监测分析[J]. 临床和实验医学杂志, 2009, 8(8): 73-74.  
 [16] Lin TY, Hsia SH, Huang YC, et al. Proinflammatory cytokine reactions in enterovirus 71 infections of the central nervous system[J]. Clin Infect Dis, 2003, 36(3): 269-274.  
 [17] Wang SM, Lei HY, Yu CK, et al. Acute chemokine response in the blood and cerebrospinal fluid of children with enterovirus 71-associated brainstem encephalitis[J]. J Infect Dis, 2008, 198(7): 1002-1006.  
 [18] 吴长友, 刘杰. 人外周血 NK 细胞亚群、表型和生物学特征[J]. 分子与细胞免疫学, 2005, 21(7): 483-486.  
 [19] 梁艳, 邓安梅, 仲人前. NK 细胞识别和杀伤机制研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2007, 23(3): 284-287.  
 [20] Trapani JA, Smuth MJ. Functional significance of the perforin/granzyme cell death pathway[J]. Nat Rev Immunol, 2002, 2(10): 735-747.  
 [21] Cooper MA, Fehinger TA, Caligiuri MA. The biology of human natural killer-cell subsets[J]. Trends Immunol, 2001, 22(11): 633-640.  
 [22] 胡亚美, 江载芳. 实用儿科学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 568-569.  
 [23] 杨东亮, 叶嗣颖. 感染免疫学[M]. 湖北: 湖北科学技术出版社, 1998: 245-252.

(收稿日期: 2011-02-22)