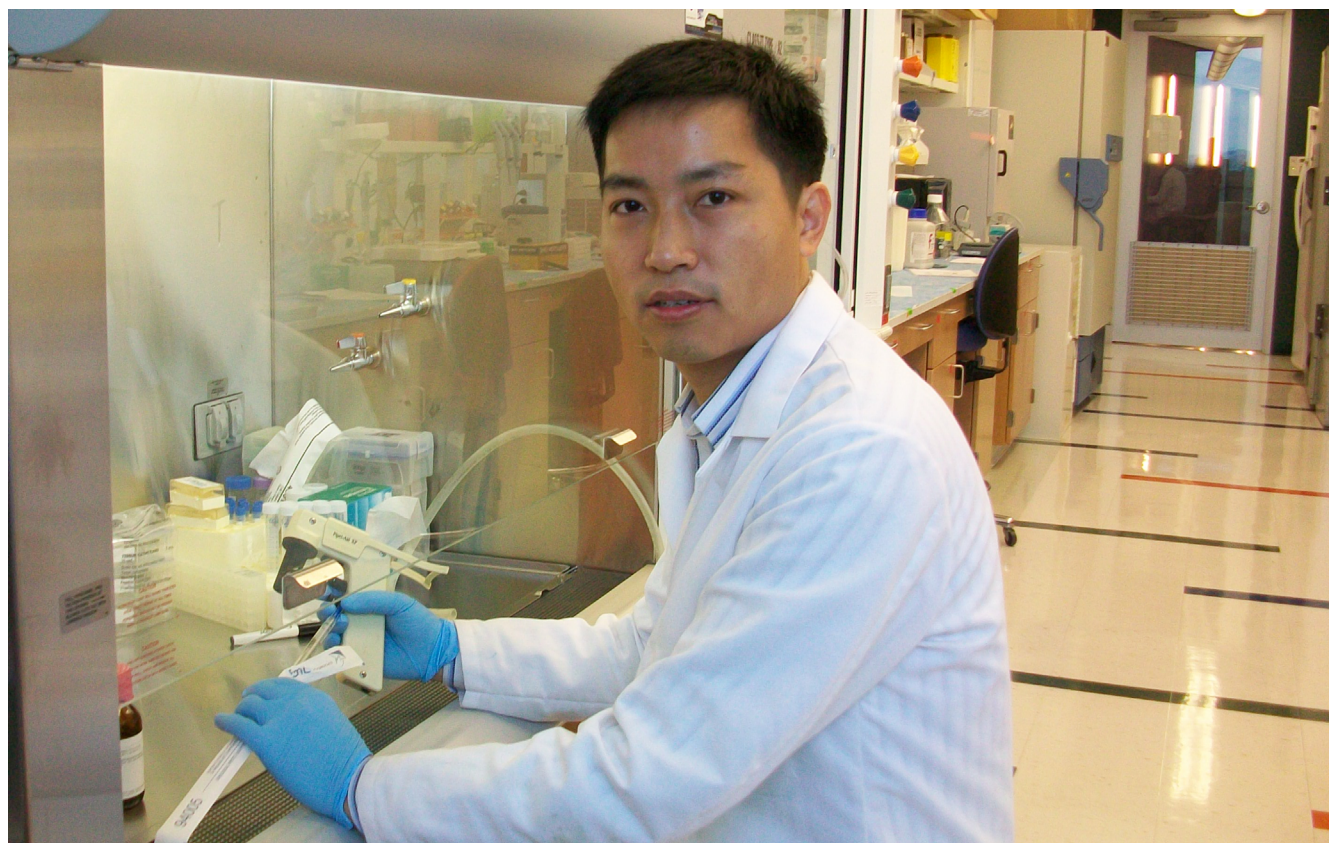


# 世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE  
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

**Shijie Huaren Xiaohua Zazhi**

**2019 年 12 月 28 日      第 27 卷      第 24 期      (Volume 27 Number 24)**



**24/2019**

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.



目次

2019年12月28日 第27卷 第24期 (总第644期)

述评

1465 肠道病毒71型感染手足口病发病机制的研究

王春荣

基础研究

1473 麦冬皂苷D通过调控miR-519d-3p/EIF4E表达对肝癌细胞增殖、迁移、侵袭的实验研究

申鹏, 汪正飞

临床研究

1483 GPX3在胃癌中的表达及临床意义

张海平, 李蜀豫

1490 CCNA2基因在肝细胞癌中的表达、信号通路和预后关系生物信息分析及验证

杨结, 刘树业, 刘运德

文献综述

1502 肝硬化患者自发性脾肾分流的研究进展

易芳芳, 白朝辉, 许向波, 祁兴顺

临床实践

1509 声触诊组织量化技术评估经颈静脉肝内门-腔分流术后疗效的应用价值

张丹, 王一鸣, 李浩

会议纪要

1513 第二届胶囊内镜全球高峰论坛纪要

江学良, 王金山, 何健华

## 消 息

- 1472 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标  
1489 《世界华人消化杂志》栏目设置  
1501 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费  
1508 《世界华人消化杂志》正文要求

## 封面故事

王来友, 2006年于中山大学临床药理所毕业, 获医学博士学位. 2016年获药理学专业教授资格. 现为广东药科大学硕士研究生导师. 曾分别先后在法国弗朗什-孔泰大学、美国堪萨斯大学医学中心和澳大利亚格里菲斯大学从事研究工作, 目前主要研究方向为基于临床真实世界的循证药学与临床毒理学研究及新药研发. 兼任中国药学会循证药学专业委员会委员、农工党广东省十三届医药卫生工作委员会委员等职. 并在*Drug metabolism and Disposition*、*Pharmacogenomics*、*Marine Drugs*、*RSC advances*、*Nature Medicine*等国内外主流药学类专业期刊发表学术论文60余篇; 获新药发现与创制相关授权专利三项; 作为参与者获广东省科学技术奖一等奖两项; 承担药学人才培养教学改革类项目2项; 发表药学教育类研究论文3篇; 作为特聘编委, 参与高等教育出版社《循证药学》以及《药物毒理学》、《药理学》等教材的编写.

## 本期责任人

编务 王栋梅; 送审编辑 王禹乔; 组版编辑 刘继红; 英文编辑 王天奇; 形式规范审核编辑部主任 吴云晓健; 最终清样审核总编辑 马连生

## 世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2019-12-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [wjgd@wjgnet.com](mailto:wjgd@wjgnet.com)

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)

<https://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司  
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2019 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

## Contents

Volume 27 Number 24 Dec 28, 2019

### EDITORIAL

1465 Pathogenesis of hand-foot-mouth disease caused by enterovirus 71

*Wang CR*

### BASIC RESEARCH

1473 Ophiopogonin D inhibits proliferation, migration, and invasion of hepatocellular carcinoma cells by regulating miR-519d-3p/EIF4E expression

*Shen P, Wang ZF*

### CLINICAL RESEARCH

1483 Clinical significance of expression of glutathione peroxidase 3 in gastric cancer

*Zhang HP, Li SY*

1490 Integrated bioinformatics analysis of expression, related signaling pathways, and prognostic significance of CCNA2 in hepatocellular carcinoma

*Yang J, Liu SY, Liu YD*

### REVIEW

1502 Advances in research of spontaneous splenorenal shunt in patients with liver cirrhosis

*Yi FF, Bai ZH, Xu XB, Qi XS*

### CLINICAL PRACTICE

1509 Value of virtual touch tissue quantification in evaluating therapeutic effects of transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt

*Zhang D, Wang YM, Li H*

### CONFERENCE SUMMARY

1513 Summary of the Second Capsule Endoscopy Global Summit

*Jiang XL, Wang JS, He JH*



## Contents

*World Chinese Journal of Digestology*  
Volume 27 Number 24 Dec 28, 2019

### COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Wang Lai-You, Professor, Department of Clinical Pharmacy and Pharmacy Administration, School of Pharmacy, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, Guangdong Province, China

### Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ and Superstar Journals Database.

### RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Dong-Mei Wang* Review Editor: *Yu-Qiao Wang* Electronic Editor: *Ji-Hong Liu*  
English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Proof Editor: *Yun-Xiaojuan Wu* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

### Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

**Founded** on January 15, 1993

**Renamed** on January 25, 1998

**Publication date** December 28, 2019

#### NAME OF JOURNAL

*World Chinese Journal of Digestology*

#### ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

#### EDITOR-IN-CHIEF

**Ying-Sheng Cheng, Professor**, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

**Shuang-Suo Dang, Professor**, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

**Xue-Liang Jiang, Professor**, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

**Lian-Xin Liu, Professor**, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

**Zhan-Ju Liu, Professor**, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

**Bin Lv, Professor**, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

**Da-Lie Ma, Professor**, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

**Jun-Ping Wang, Professor**, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

**Xiao-Zhong Wang, Professor**, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

**Deng-Fu Yao, Professor**, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

**Zong-Ming Zhang, Professor**, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

#### EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

#### EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

*World Chinese Journal of Digestology*

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [wjcd@wjgnet.com](mailto:wjcd@wjgnet.com)

<https://www.wjgnet.com>

#### PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)

<https://www.wjgnet.com>

#### PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China

Telephone: +86-10-85381892

Fax: +86-10-85381893

#### PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

#### COPYRIGHT

© 2019 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

#### SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

#### INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

## 肠道病毒71型感染手足口病发病机制的研究

王春荣

王春荣, 济南市疾病预防控制中心病毒性疾病预防所 山东省济南市 250021

王春荣, 副主任技师, 主要从事肠道病毒及相关疾病的研究。

基金项目: 山东省医药卫生科技发展计划项目, No. 2017WS529.

作者贡献分布: 研究设计与论文写作由王春荣完成。

通讯作者: 王春荣, 副主任技师, 250021, 山东省济南市槐荫区纬六路2号, 济南市疾病预防控制中心病毒性疾病预防所. jncdcwcr@jn.shandong.cn  
电话: 0531-81278960

收稿日期: 2019-04-26

修回日期: 2019-06-21

接受日期: 2019-08-19

在线出版日期: 2019-12-28

### Pathogenesis of hand-foot-mouth disease caused by enterovirus 71

Chun-Rong Wang

Chun-Rong Wang, Institute for Viral Disease Detection, Jinan Center for Disease Control and Prevention, Jinan 250021, Shandong Province, China

Supported by: Medical Science Research Development Plan of Shandong Province, No. 2017WS529.

Corresponding author: Chun-Rong Wang, Associate Chief Technician, Institute for Viral Disease Detection, Jinan Center for Disease Control and Prevention, 2 Weiliu Road, Huaiyin District, Jinan 250021, Shandong Province, China. jncdcwcr@jn.shandong.cn

Received: 2019-04-26

Revised: 2019-06-21

Accepted: 2019-08-19

Published online: 2019-12-28

### Abstract

Hand-foot-mouth disease (HFMD) is a global infectious disease. The infected population is mainly infants and young children. Enterovirus 71 (EV71) is the

main pathogen. In addition to HFMD, EV71 infection can also affect the nervous system and other organs, resulting in aseptic meningitis, brainstem encephalitis, and poliomyelitis-like paralysis, causing serious harm to children's health. At present, the pathogenesis of HFMD caused by EV71 is still unclear, and there is no effective treatment. In this paper, we discuss the factors influencing EV71 infection from the aspects of virus gene recombination and spontaneous mutation, host genes, and receptor sites, review the pathogenesis of HFMD caused by EV71 based on the study findings from animal infection models, and explore the main problems in the study of pathogenesis of this condition, in order to provide reference for the prevention and treatment of HFMD and for the development of new drugs or effective vaccines for EV71 infection.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Enterovirus 71; Hand-foot-mouth disease; Pathogenesis; Infection model

Wang CR. Pathogenesis of hand-foot-mouth disease caused by enterovirus 71. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(24): 1465-1472  
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i24/1465.htm>  
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i24.1465>

### 摘要

手足口病(hand-foot-mouth disease, HFMD)是全球性传染病, 感染人群以婴幼儿为主, 而肠道病毒71型(enterovirus 71, EV71)是主要病原体。感染EV71除表现HFMD外, 还能感染神经系统和其他脏器, 引起无菌性脑膜炎、脑干脑炎和脊髓灰质炎样的麻痹性疾病, 对儿童健康造成严重危害, 已引起高度重视。目前EV71感染HFMD的发病机制仍不清楚, 且无有效治疗方法。本文从病毒基因重组和自发突变、宿主基因及受体位点等方面讨论了EV71感染发病的影响因

素, 并通过动物感染模型的研究对EV71感染HFMD的发病机制进行简要综述; 探讨发病机制研究中面临的主要问题, 为疾病的防控、临床治疗和有效疫苗的研究提供启发。

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肠道病毒71型; 手足口病; 发病机制; 感染模型

**核心提要:** 本文从肠道病毒71型(enterovirus 71, EV71)基因重组和突变、宿主基因及受体位点等方面探讨了EV71感染手足口病(hand-foot-mouth disease, HFMD)的影响因素, 并通过EV71感染模型探究HFMD的发病机制, 阐明EV71疫苗研究中存在的问题, 为疾病的防控、临床治疗和疫苗研究提供参考。

王春荣. 肠道病毒71型感染手足口病发病机制的研究. 世界华人消化杂志 2019; 27(24): 1465-1472

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i24/1465.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i24.1465>

## 0 引言

肠道病毒71型(enterovirus 71, EV71)是引起手足口病(hand-foot-mouth disease, HFMD)的主要病原体之一。EV71感染以5岁以下的婴幼儿为主, 引起的HFMD多为自限性, 但有些感染可引起严重的神经系统疾病, 如无菌性脑膜炎、脑干脑炎和脊髓灰质炎样的麻痹性疾病, 甚至死亡<sup>[1-3]</sup>, 已引起高度关注。目前尚无有效的EV71治疗方法。

EV71属小RNA病毒科肠道病毒属, 基因组为单股正链RNA, 长度约为7.4 kb。基因组两端为5'和3'非编码区(untranslated region, UTR), 中间为连续的开放阅读框, 编码含有约2194个氨基酸的多聚蛋白(图1)<sup>[4]</sup>, 依据VP1核苷酸序列的差异, 可将EV71分为A、B、C 3个基因型<sup>[5]</sup>。目前EV71感染HFMD的发病机制仍未明确, 病毒基因结构与保证其生存、循环和逃避免疫等因素之间的关系尚不清楚。本文就EV71病毒和宿主相互作用机制的影响因素进行概述, 通过EV71感染动物模型的研究探讨HFMD的发病机制, 为HFMD的防控、开发治疗EV71的新型药物或有效疫苗提供参考。

## 1 EV71基因重组与突变

1962年, 有学者在脊髓灰质炎病毒研究中报告了第一例RNA重组, 此后许多研究<sup>[6,7]</sup>表明重组在肠道病毒进化中具有重要意义并经常发生。通过种内和种间50个非翻译区域的重组, 肠道病毒的进化和演变也已被证实<sup>[8]</sup>。以往研究显示, 当从严重HFMD患者分离的EV71亚基

因型C4毒株与从轻度患者分离的毒株进行比较时, 大多数突变位于50-NTR和VP1区域, 有的仅在VP1中观察到10个突变<sup>[9-12]</sup>。然而, 当将2株EV71亚基因型C4a与C4进行比较时, 突变几乎跨越了整个基因组, 从50-NTR到30-NTR<sup>[13,14]</sup>。通过量化每一个突变基因所赋予的毒力程度来研究这些毒株的毒力, 可以更好地了解它们究竟如何发挥作用, 这将是非常有说服力的。

有趣的是, 当对2000年新加坡严重HFMD暴发中分离出的致命EV71株进行分析时, 发现它与非致命株仅在核苷酸5262处有所不同: 致命株在基因组的5262位携带一个苏氨酸, 而非致命株中该位置为丙氨酸<sup>[15]</sup>。为了鉴定这个位置的苏氨酸是否导致了该毒株的致死性, Yee等<sup>[16]</sup>通过核苷酸的定点突变对致命株(C41)和非致命株(C10)的毒力进行了量化; 与致命株相比, 5262位(A5262G)的突变导致非致命株RNA拷贝数减少75%, 斑块形成能力降低90%。

为了进一步评估EV71亚基因型B4株基因组的特异性突变对毒力的影响, Yee等<sup>[16]</sup>在其基因组多位点(158、475、486和487)诱导突变并缺失50-NTR区域475-486核苷酸部位的11个碱基对, 结果显示突变体475(C475T)和缺失体PD(50-NTR中475到486)表现出明显的低细胞病变效应和极低的RNA拷贝数; 然而, 对RNA拷贝数的分析表明, 突变体A486G在RD细胞中仍能产生高水平的RNA, 而突变体G487A在RD细胞中的拷贝数降低。这些数据为EV71亚基因型B4株毒力的影响因素提供了佐证。

以往研究表明, 国内分离的致命和非致命毒株之间存在氨基酸差异<sup>[10,14,17,18]</sup>。这是否意味着某些毒力较高的毒株能够引起大规模的疫情爆发? 然而, EV71病毒每次复制时出现错误的可能性很大, 这也提出了另一个问题, 即单个基因突变是否真是致死的根本原因, 或者更确切地说, 携带多个氨基酸替换的突变群体是否增加了病毒种群的适应性, 从而赋予其更高的致病性? 在正常情况下, 病毒基因组复制并产生数百种子代病毒, 这些子代病毒可能因一个位置的氨基酸替代而有所不同, 在接下来的几轮复制中, 可能产生更复杂的突变体而与原始序列有显著差异, 这些突变体的集合还可能形成一个准物种<sup>[18]</sup>。关于重组和/或自发突变导致的EV71致命毒株是否是HFMD暴发的唯一理由, 或是否可能存在具有不同毒力的不同准种之间的合作, 这些问题都有待证实。

在以小鼠为感染模型的研究中, 发现EV71 VP1的145位氨基酸或VP2的149位氨基酸的点突变是新生小鼠能否成功感染EV71适应株的决定性因素<sup>[20]</sup>。除编码序列外, 非编码区域序列如内部核糖体进入位点



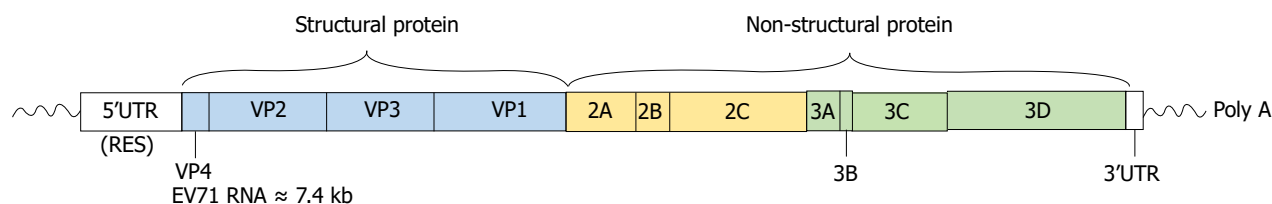


图1 肠道病毒71型基因组结构<sup>[4]</sup>.

(internal ribosome entry site, IRES)的突变也影响EV71对小鼠的感染毒性<sup>[9]</sup>. 而感染组织倾向性也可能与病毒序列变异有关, 从呼吸道、胃肠道、中枢神经系统和血液标本中分离的EV71序列的比较显示, 不同来源的EV71核苷酸存在差异. 进一步的研究表明, EV71 VP1的97位氨基酸与病毒的嗜神经组织特性有关<sup>[21]</sup>. 近期研究显示, EV71 VP1突变体L97R被认为更具毒性, 可能是因为它能更好地与硫酸肝素结合<sup>[22]</sup>, 而硫酸肝素是许多病毒(包括EV71)的常见附着受体<sup>[23]</sup>. 与此相反的是, VP1突变体145G与硫酸肝素的结合比突变体145E更好, 其神经毒力却被认为比后者小<sup>[24]</sup>, 可能是因为硫酸肝素优先吸附在大量非靶细胞上, 导致突变体VP1-145G的捕获衰减. 但EV71 VP1的硫酸肝素结合特性与病毒毒力是否呈正相关或负相关, 目前并没有确切结论.

## 2 宿主基因

同种同亚型的EV71病毒在不同的宿主会产生不同的临床症状, 地区分布不同临床表现也不同<sup>[25]</sup>, 这除了与病毒的毒力差别有关外, 还可能决定于不同的宿主对病毒的反应不同. 人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)基因是一种免疫相关基因, 在亚洲人中多见, 表型频率分布可达17%-35%, 而在白人种中少见(表型频率分布仅0%-1%). 据此, 中国台湾学者通过病例对照研究, 发现HLA-A33基因与病毒的易感性相关, 并发现HLA-A2基因与肺水肿的发生相关<sup>[26]</sup>. 根据该基因在不同人群分布的差异或许可以解释在过去为什么EV71多在中国台湾、马来西亚以及中国内地、日本等亚太地区爆发. 细胞毒性T淋巴细胞抗原4(cytotoxic T lymphocyte antigen 4, CTLA-4)是T细胞毒性和耐受性的重要调节因子, 其多态性与EV71感染儿童脑炎有关<sup>[27]</sup>. 其他遗传多态性, 如肿瘤坏死因子和干扰素受体1<sup>[28,29]</sup>, 在EV71患者中也被发现与疾病严重程度相关.

EV71所致HFMD, 不同个体的临床表型复杂多样, 这除了与病毒因素有关外, 更重要的是由病毒和宿主的相互作用决定的, 尤其是不同个体对病毒发生的免疫反应不同. EV71感染首先通过与宿主细胞表面的特异性受体结合而吸附于宿主细胞表面, 然后进入宿主细胞并将病毒核酸释放入细胞进行繁殖扩增, 属于细胞内感

染. 与体液免疫功能比较, 细胞免疫与非体液免疫功能对EV71感染患儿的影响更大<sup>[30,31]</sup>. 在免疫应答过程中, 众多细胞因子在机体内通过旁分泌、自分泌或内分泌等方式发挥作用, 具有多效性、重叠性、拮抗性、协同性等多种生理特性, 形成了十分复杂的细胞因子调节网络<sup>[3]</sup>, 而宿主的遗传因素通过控制某些细胞因子的产量或反应性调控免疫状态.

## 3 宿主受体位点

宿主细胞表面的受体在病毒感染和侵入机体的过程中发挥关键性作用, 决定了病毒的宿主和组织嗜性. 目前报道的较为明确的EV71受体包括溶酶体整合膜蛋白2(lysosomal integral membrane protein 2, SCARB2)和P选择素糖蛋白配体1(P-selectin glycoprotein ligand 1, PSGL1). SCARB2是一种双链跨膜蛋白, 主要分布于溶酶体及基质, 参与细胞膜运输、内含体和溶酶体的重组等过程. EV71可通过VP1区结合游离的SCARB2受体而进入细胞内, 这个过程能被SCARB2的抗体所抑制<sup>[32]</sup>. 此外, SCARB2受体蛋白的表达能使那些对EV71不易感的细胞变得有利于病毒的繁殖<sup>[33]</sup>. Chen等<sup>[34]</sup>研究证实, EV71通过其五聚体周围的“口袋”区与SCARB2结合使病毒颗粒构象改变, 导致病毒释放基因组RNA完成感染过程. PSGL1主要存在于白细胞表面, 在炎症早期与EV71结合引起炎症因子的释放<sup>[35]</sup>. 也有研究发现, Toll样受体作为重要的病原模式识别受体能够识别EV71, 与宿主抵抗病毒感染和炎症反应等有直接关系, 可能参与介导EV71感染所致混合性拮抗反应综合征<sup>[36]</sup>, 另有研究报告了几种EV71的替代受体<sup>[23,37,38]</sup>.

## 4 EV71感染模型

4.1 体外系统 最常见的EV71感染细胞系是横纹肌肉瘤起源的人恶性胚胎横纹肌肉瘤细胞(rhabdomyosarcoma, RD)细胞系<sup>[39]</sup>. 这种RD细胞株能产生大量的病毒颗粒, 因此常被用于动物实验<sup>[40]</sup>和病毒结构研究<sup>[41]</sup>中EV71的扩增. 除RD细胞外, 用于脊髓灰质炎病毒感染的各种细胞株, 如HELA和HEK293, 也易受EV71感染和转染<sup>[42,43]</sup>. 这些细胞系常被用作病毒蛋白功能研究的平台. 一些神经细胞系, 包括sk-n-sh、nsc-34和sf268, 已被用



于研究宿主对EV71的反应<sup>[44]</sup>、系统发育分析<sup>[45]</sup>和抗病毒药物鉴定<sup>[46]</sup>。

除RD细胞外,许多细胞系被用于EV71分子病毒学、病毒-宿主相互作用或药物筛选的研究,如THP-1和人PBMC被用于研究EV71感染的先天性免疫<sup>[43]</sup>。到目前为止,RD细胞系似乎是文献中最常用的金标准,部分原因可能是它具有不同EV71基因型的高产率<sup>[47]</sup>。随着越来越多的实验室使用相同的RD细胞系,未来更容易交叉比较来自不同实验室的结果。由于这些细胞系模型在某种程度上与人类自然感染相似,因此还需要另一种方法来验证通过细胞培养系统获得的发现,在这方面,动物模型可以为研究者对EV71体内感染和发病机制的理解提供更加完整和有说服力的证据。

4.2 体内系统 从细胞培养系统中获得的实验结果需要在动物模型和人类临床试验中进行验证。目前有四种小鼠感染模型<sup>[48]</sup>,这些模型正被积极地用于抗病毒研究。在这些模型中,有一个共同点就是经常使用肢体瘫痪和死亡率来评估疾病的严重程度。

4.2.1 依赖于EV71适应性毒株的小鼠模型:成人通常对EV71感染拥有抵抗力,同样成年小鼠也不容易感染EV71临床分离株。为了解决这个问题,研究人员在ICR小鼠模型中开发出适合小鼠感染的EV71毒株MP4<sup>[49-51]</sup>。将亲本EV71注射到一天龄ICR小鼠体内,从脑组织中分离的适应性EV71毒株被再次用于连续的注射适应循环,第四轮循环得到的EV71被指定为MP4<sup>[50]</sup>。与其亲本EV71株相比,MP4的细胞毒性更强,产生的斑块更大。由于EV71是一种具有准物种性质的RNA病毒,小鼠适应性毒株往往会积累一些突变,而这些适应性突变在人类自然感染过程中不容易被发现。除了MP4,免疫缺陷的nod/scid小鼠模型中也产生了适应性EV71毒株<sup>[52]</sup>。对临床分离株与小鼠适应株的氨基酸序列进行比较,发现两者在VP1、VP3和蛋白酶2A等结构蛋白存在显著差异<sup>[52]</sup>。因此,目前还不能确定用EV71适应株感染小鼠得到的研究结果是否可以扩展到人类对自然毒株感染情况。

4.2.2 免疫缺陷小鼠模型:宿主的免疫系统对病毒感染起着至关重要的作用<sup>[53]</sup>。免疫缺陷小鼠,即使没有携带任何人类病毒感染受体,也可以支持EV71临床分离株的感染,而不是依赖于小鼠适应株。

有研究显示宿主体内的干扰素是防止EV71感染和发病的必要条件<sup>[54]</sup>。AG129小鼠,由于缺乏干扰素或干扰素受体,当通过静脉注射或口服途径感染非小鼠适应性EV71时,会出现肢体瘫痪和死亡,在肠道和口腔感染的中枢神经系统中都能检测到病毒蛋白<sup>[55]</sup>。与小鼠AG129相似,小鼠A129(缺乏干扰素受体)也可感染小鼠

非适应株EV71<sup>[56]</sup>。此外,stat-1是干扰素信号传导过程中的关键转录因子,stat-1基因敲除小鼠G129(缺乏干扰素受体)通过粪-口途径可成功感染B型和C型EV71临床分离株,感染的小鼠后肢瘫痪,中枢神经系统中含有丰富的病毒蛋白<sup>[40]</sup>,支持干扰素信号在保护中枢神经系统免受EV71感染机制中的重要作用。

除先天免疫外,体液免疫在EV71感染和发病中也起着重要作用。缺乏T和B淋巴细胞的nod/scid小鼠可以感染小鼠适应性EV71<sup>[52]</sup>。然而,既然小鼠适应EV71也可以感染具有免疫活性的小鼠<sup>[50]</sup>,nod/scid小鼠模型中缺失的T淋巴细胞和B淋巴细胞是否真正对免受小鼠适应EV71感染的保护中起作用?进一步研究显示,nod/scid小鼠接种EV71临床分离株发生了肢体麻痹,上述问题得到解决。尽管肢体瘫痪已被用作小鼠模型中评估EV71发病机制的常见标志,但在人类自然感染中,急性弛缓性麻痹的发生频率不如HFMD。有趣的是,在nod/scid模型中,首次在感染了临床分离株的小鼠模型中观察到一种类似HFMD的皮疹表型。此外,炎症因子IL-23/IL-17轴似乎在感染的nod/scid小鼠模型中被激活。这些有趣的现象是否在nod/scid模型具有特异性,或者可以推广到其他小鼠模型或人类患者,还有待观察。

此外,干扰素- $\gamma$ 诱导蛋白-10(interferon- $\gamma$ -inducible protein-10, IP-10)是EV71患者高表达的趋化因子<sup>[57]</sup>。与野生型对照小鼠相比,IP-10敲除小鼠感染小鼠适应性EV71后的死亡率更高,表明IP-10在EV71感染和发病机制中的保护作用<sup>[58]</sup>。

4.2.3 转基因小鼠模型:近年来,许多EV71感染过程中的细胞受体<sup>[33,35,37,59]</sup>被提出,这些受体促进了非敏感细胞系如小鼠成纤维细胞L929对EV71的感染。然而,表达人PSGL-1的转基因小鼠不能支持EV71临床分离株的感染<sup>[60]</sup>。在这些报道的细胞受体中,迄今为止只有人scarb2(hscarb2)被证明支持体内EV71感染。

以往报道有两种不同的hscarb2-tg小鼠模型。在ef-1a-hscarb2模型<sup>[61]</sup>中,ef-1a启动子被用来驱动C57b/6小鼠背景中hscarb2的表达;在sc2-hscarb2模型<sup>[62]</sup>中,一个天然的hscarb2启动子在人scarb2-bac克隆中驱动c57b/6小鼠背景中的转基因表达。这两种模型都能感染EV71,发展成肢体瘫痪,并在肌肉和神经组织中检测到病毒蛋白。然而,上述hscarb2Tg小鼠模型还不能有效支持口腔感染<sup>[61,62]</sup>,而这对于儿童是一个重要的传播途径。

4.2.4 杂交小鼠模型:如上所述,hscarb2受体和免疫缺陷都有助于EV71感染和发病。因此,将转基因hscarb2和宿主免疫缺陷结合可能会进一步提高感染效率。事实上,通过杂交培育hscarb2-tg和stat-1ko小鼠产生了一个新的杂交小鼠模型。与其亲本小鼠相比,该杂交小鼠模型更

易于应用。例如, 杂交小鼠在2 wk大的时候, 仍然可以感染不同基因型的EV71, 需要的滴度(pfu)比亲本小鼠低1000倍<sup>[63]</sup>。EV71感染的杂交小鼠在中枢神经系统(如中脑和脊髓)中表现出高密度的病毒蛋白。与stat-1ko模型一样, 尽管EV71感染的杂交小鼠出现肢体瘫痪, 但在肌肉组织中没有检测到病毒RNA和蛋白。这表明, 瘫痪完全源于中枢神经系统损伤, 而不是肌肉破坏。这种新的混合(hscarb2-tg/stat-1-ko)模型可以作为一个评估药物或疫苗疗效的平台<sup>[63]</sup>。

尽管这种杂交小鼠模型对研究EV71相关的神经病变和抗病毒治疗是一个更为敏感的系统, 但由于缺乏干扰素信号, 不能成为研究免疫调节剂治疗的良好模型。

## 5 EV71疫苗

EV71一般通过密切的人与人接触传播, 因此, 疫苗接种可能是控制EV71感染的最佳方法。目前研究的EV71疫苗有多种类型, 包括灭活病毒疫苗<sup>[64-66]</sup>、病毒样颗粒疫苗<sup>[67]</sup>、DNA疫苗<sup>[68]</sup>、亚单位疫苗<sup>[69]</sup>和减毒活疫苗<sup>[70]</sup>。

灭活病毒EV71疫苗的开发进展迅速, 是目前EV71疫苗中最先进的候选疫苗<sup>[65,66,71-73]</sup>, 健康儿童接种灭活EV71疫苗5年后的免疫持续性仍然较高<sup>[74]</sup>。2015年12月, 中国食品药品监督管理局批准了两种预防HFMD的灭活EV71疫苗<sup>[75]</sup>。由于灭活的EV71疫苗不能复制, 因此出于安全考虑, 它们比减毒活疫苗更受欢迎。然而, 灭活疫苗的生产成本和潜在的供应问题使其在实际应用中受到了限制<sup>[76]</sup>。

病毒样颗粒(VLPS)疫苗与灭活EV71疫苗不同, VLPS疫苗的优点是能够同时以其天然构象呈现EV71衣壳蛋白的所有表面表位<sup>[75,77]</sup>。尽管VLPS疫苗的效力低于灭活疫苗, 但实验动物模型研究表明, VLP能产生保护性中和抗体, 并对疫苗中不存在的多种亚型产生交叉反应<sup>[77]</sup>。与VLP相关的问题是其稳定性、净化和生产成本。其他类型的EV71疫苗(DNA疫苗、亚单位疫苗和减毒活疫苗)尚处于早期发展阶段, 目前正在对小鼠和非人类灵长类动物进行临床前试验<sup>[75]</sup>。

## 6 结论

EV71感染在亚太地区引起了大规模的HFMD暴发, 已引起社会各界的高度关注。但是, 目前尚无有效的EV71治疗药物, EV71感染发病机制的研究也没有确切结论, 还有很多问题需要解决。EV71疫苗是保护儿童免受感染的有效方法, 然而, 目前没有一种EV71疫苗能提供有效的保护作用来防止其他肠道病毒的感染, 开发能覆盖多种肠道病毒的疫苗仍是一种前瞻性的选择。

在今后的研究中, (1)应建立一个全球性EV71感染监测网络, 持续的监测有助于识别和发现新的EV71变

种; (2)迫切需要有效的抗病毒药物来对抗亚洲和世界各地频繁发生的EV71感染; (3)应深入研究EV71感染模型中病毒种群的行为及其与发病机制的关系, 因为目前还不清楚致命感染是由单一毒株导致, 还是由人群中携带不同突变的病原体的合作引起, 对这个问题的解答可以为设计一种有效的EV71疫苗铺平道路; 最后, 应进一步寻找新的特异性EV71受体, 特别是加强嗜神经性受体的研究, 可为特效的靶向药物的研究提供科学依据。

## 7 参考文献

- Teoh HL, Mohammad SS, Britton PN, Kandula T, Lorentzos MS, Booy R, Jones CA, Rawlinson W, Ramachandran V, Rodriguez ML, Andrews PJ, Dale RC, Farrar MA, Sampaio H. Clinical Characteristics and Functional Motor Outcomes of Enterovirus 71 Neurological Disease in Children. *JAMA Neurol* 2016; 73: 300-307 [PMID: 26785318 DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.4388]
- 郑亚明, 常昭瑞, 姜黎黎, 嵇红, 陈国平, 罗平, 潘静静, 田晓灵, 魏雷雷, 霍达, 缪梓萍, 邹晓妮, 陈建华, 廖巧红. 手足口病重症病例分析: 基于全国手足口病监测试点数据. *中华流行病学杂志* 2017; 38: 759-762 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2017.06.014]
- Duan G, Yang H, Shi L, Sun W, Sui M, Zhang R, Wang X, Wang F, Zhang W, Xi Y, Fan Q. Serum inflammatory cytokine levels correlate with hand-foot-mouth disease severity: a nested serial case-control study. *PLoS One* 2014; 9: e112676 [PMID: 25391156 DOI: 10.1371/journal.pone.0112676]
- Shih C, Liao CC, Chang YS, Wu SY, Chang CS, Liou AT. Immunocompetent and Immunodeficient Mouse Models for Enterovirus 71 Pathogenesis and Therapy. *Viruses* 2018; 10: 674 [PMID: 30487421 DOI: 10.3390/v10120674]
- Chan YF, Sam IC, AbuBakar S. Phylogenetic designation of enterovirus 71 genotypes and subgenotypes using complete genome sequences. *Infect Genet Evol* 2010; 10: 404-412 [PMID: 19465162 DOI: 10.1016/j.meegid.2009.05.010]
- Hirst GK. Genetic recombination with Newcastle disease virus, polioviruses, and influenza. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 1962; 27: 303-309 [PMID: 13954778]
- Ledinko N. Genetic recombination with poliovirus type 1. Studies of crosses between a normal horse serum-resistant mutant and several guanidine-resistant mutants of the same strain. *Virology* 1963; 20: 107-119 [PMID: 13929034]
- Muslin C, Joffret ML, Pelletier I, Blondel B, Delpeyroux F. Evolution and Emergence of Enteroviruses through Intra- and Inter-species Recombination: Plasticity and Phenotypic Impact of Modular Genetic Exchanges in the 5' Untranslated Region. *PLoS Pathog* 2015; 11: e1005266 [PMID: 26562151 DOI: 10.1371/journal.ppat.1005266]
- Yeh MT, Wang SW, Yu CK, Lin KH, Lei HY, Su IJ, Wang JR. A single nucleotide in stem loop II of 5'-untranslated region contributes to virulence of enterovirus 71 in mice. *PLoS One* 2011; 6: e27082 [PMID: 22069490 DOI: 10.1371/journal.pone.0027082]
- Liu Y, Fu C, Wu S, Chen X, Shi Y, Zhou B, Zhang L, Zhang F, Wang Z, Zhang Y, Fan C, Han S, Yin J, Peng B, Liu W, He X. A novel finding for enterovirus virulence from the capsid protein VP1 of EV71 circulating in mainland China. *Virus Genes* 2014; 48: 260-272 [PMID: 24442718 DOI: 10.1007/s11262-014-1035-2]
- Nishimura Y, Lee H, Hafenstein S, Kataoka C, Wakita T, Bergelson JM, Shimizu H. Enterovirus 71 binding to PSGL-1 on leukocytes: VP1-145 acts as a molecular switch to control

- receptor interaction. *PLoS Pathog* 2013; 9: e1003511 [PMID: 23935488 DOI: 10.1371/journal.ppat.1003511]
- 12 Yuan S, Li G, Wang Y, Gao Q, Wang Y, Cui R, Altmeyer R, Zou G. Identification of Positively Charged Residues in Enterovirus 71 Capsid Protein VP1 Essential for Production of Infectious Particles. *J Virol* 2015; 90: 741-752 [PMID: 26512078 DOI: 10.1128/JVI.02482-15]
- 13 Wen HL, Si LY, Yuan XJ, Hao SB, Gao F, Chu FL, Sun CX, Wang ZY. Complete genome sequencing and analysis of six enterovirus 71 strains with different clinical phenotypes. *Virol J* 2013; 10: 115 [PMID: 23577963 DOI: 10.1186/1743-422X-10-115]
- 14 Li R, Zou Q, Chen L, Zhang H, Wang Y. Molecular analysis of virulent determinants of enterovirus 71. *PLoS One* 2011; 6: e26237 [PMID: 22039449 DOI: 10.1371/journal.pone.0026237]
- 15 Singh S, Poh CL, Chow VT. Complete sequence analyses of enterovirus 71 strains from fatal and non-fatal cases of the hand, foot and mouth disease outbreak in Singapore (2000). *Microbiol Immunol* 2002; 46: 801-808 [PMID: 12516778]
- 16 Yee PT, Tan KO, Othman I, Poh CL. Identification of molecular determinants of cell culture growth characteristics of Enterovirus 71. *Virol J* 2016; 13: 194 [PMID: 27894305 DOI: 10.1186/s12985-016-0645-9]
- 17 Chang SC, Li WC, Chen GW, Tsao KC, Huang CG, Huang YC, Chiu CH, Kuo CY, Tsai KN, Shih SR, Lin TY. Genetic characterization of enterovirus 71 isolated from patients with severe disease by comparative analysis of complete genomes. *J Med Virol* 2012; 84: 931-939 [PMID: 22499017 DOI: 10.1002/jmv.23287]
- 18 Li P, Yue Y, Song N, Li B, Meng H, Yang G, Li Z, An L, Qin L. Genome analysis of enterovirus 71 strains differing in mouse pathogenicity. *Virus Genes* 2016; 52: 161-171 [PMID: 26781949 DOI: 10.1007/s11262-015-1271-0]
- 19 Llaure AS, Andino R. Quasispecies theory and the behavior of RNA viruses. *PLoS Pathog* 2010; 6: e1001005 [PMID: 20661479 DOI: 10.1371/journal.ppat.1001005]
- 20 Huang SW, Wang YF, Yu CK, Su IJ, Wang JR. Mutations in VP2 and VP1 capsid proteins increase infectivity and mouse lethality of enterovirus 71 by virus binding and RNA accumulation enhancement. *Virology* 2012; 422: 132-143 [PMID: 22078110 DOI: 10.1016/j.virol.2011.10.015]
- 21 Cordey S, Petty TJ, Schibler M, Martinez Y, Gerlach D, van Belle S, Turin L, Zdobnov E, Kaiser L, Tapparel C. Identification of site-specific adaptations conferring increased neural cell tropism during human enterovirus 71 infection. *PLoS Pathog* 2012; 8: e1002826 [PMID: 22910880 DOI: 10.1371/journal.ppat.1002826]
- 22 Tseligka ED, Sobo K, Stoppini L, Cagno V, Abdul F, Piuze I, Meylan P, Huang S, Constant S, Tapparel C. A VP1 mutation acquired during an enterovirus 71 disseminated infection confers heparan sulfate binding ability and modulates ex vivo tropism. *PLoS Pathog* 2018; 14: e1007190 [PMID: 30075025 DOI: 10.1371/journal.ppat.1007190]
- 23 Tan CW, Poh CL, Sam IC, Chan YF. Enterovirus 71 uses cell surface heparan sulfate glycosaminoglycan as an attachment receptor. *J Virol* 2013; 87: 611-620 [PMID: 23097443 DOI: 10.1128/JVI.02226-12]
- 24 Kobayashi K, Sudaka Y, Takashino A, Imura A, Fujii K, Koike S. Amino Acid Variation at VP1-145 of Enterovirus 71 Determines Attachment Receptor Usage and Neurovirulence in Human Scavenger Receptor B2 Transgenic Mice. *J Virol* 2018; 92 [PMID: 29848584 DOI: 10.1128/JVI.00681-18]
- 25 McMinn PC. An overview of the evolution of enterovirus 71 and its clinical and public health significance. *FEMS Microbiol Rev* 2002; 26: 91-107 [PMID: 12007645 DOI: 10.1111/j.1574-6976.2002.tb00601.x]
- 26 Chang LY, Chang IS, Chen WJ, Huang YC, Chen GW, Shih SR, Juang JL, Shih HM, Hsiung CA, Lin TY, Huang LM. HLA-A33 is associated with susceptibility to enterovirus 71 infection. *Pediatrics* 2008; 122: 1271-1276 [PMID: 19047245 DOI: 10.1542/peds.2007-3735]
- 27 Yang KD, Yang MY, Li CC, Lin SF, Chong MC, Wang CL, Chen RF, Lin TY. Altered cellular but not humoral reactions in children with complicated enterovirus 71 infections in Taiwan. *J Infect Dis* 2001; 183: 850-856 [PMID: 11237800 DOI: 10.1086/319255]
- 28 Li JA, Chen ZB, Lv TG, Han ZL, Liu PP. Impact of endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism on severity of enterovirus 71-infection in Chinese children. *Clin Biochem* 2013; 46: 1842-1847 [PMID: 24140479 DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2013.10.009]
- 29 Zou R, Zhang G, Li S, Wang W, Yuan J, Li J, Wang Y, Lin Y, Deng Y, Zhou B, Gao GF, Liu Y. A functional polymorphism in IFNAR1 gene is associated with susceptibility and severity of HFMD with EV71 infection. *Sci Rep* 2015; 5: 18541 [PMID: 26679744 DOI: 10.1038/srep18541]
- 30 Chang LY, Hsiung CA, Lu CY, Lin TY, Huang FY, Lai YH, Chiang YP, Chiang BL, Lee CY, Huang LM. Status of cellular rather than humoral immunity is correlated with clinical outcome of enterovirus 71. *Pediatr Res* 2006; 60: 466-471 [PMID: 16940249 DOI: 10.1203/01.pdr.0000238247.86041.19]
- 31 Yee PT, Poh CL. T Cell Immunity To Enterovirus 71 Infection In Humans And Implications For Vaccine Development. *Int J Med Sci* 2018; 15: 1143-1152 [PMID: 30123051 DOI: 10.7150/ijms.26450]
- 32 Patel KP, Bergelson JM. Receptors identified for hand, foot and mouth virus. *Nat Med* 2009; 15: 728-729 [PMID: 19584857 DOI: 10.1038/nm0709-728]
- 33 Yamayoshi S, Yamashita Y, Li J, Hanagata N, Minowa T, Takemura T, Koike S. Scavenger receptor B2 is a cellular receptor for enterovirus 71. *Nat Med* 2009; 15: 798-801 [PMID: 19543282 DOI: 10.1038/nm.1992]
- 34 Chen P, Song Z, Qi Y, Feng X, Xu N, Sun Y, Wu X, Yao X, Mao Q, Li X, Dong W, Wan X, Huang N, Shen X, Liang Z, Li W. Molecular determinants of enterovirus 71 viral entry: cleft around GLN-172 on VP1 protein interacts with variable region on scavenger receptor B 2. *J Biol Chem* 2012; 287: 6406-6420 [PMID: 22219187]
- 35 Nishimura Y, Shimizu H. Identification of P-selectin glycoprotein ligand-1 as one of the cellular receptors for enterovirus 71. *Uirusu* 2009; 59: 195-203 [PMID: 20218328]
- 36 Denizot M, Neal JW, Gasque P. Encephalitis due to emerging viruses: CNS innate immunity and potential therapeutic targets. *J Infect* 2012; 65: 1-16 [PMID: 22484271 DOI: 10.1016/j.jinf.2012.03.019]
- 37 Su PY, Wang YF, Huang SW, Lo YC, Wang YH, Wu SR, Shieh DB, Chen SH, Wang JR, Lai MD, Chang CF. Cell surface nucleolin facilitates enterovirus 71 binding and infection. *J Virol* 2015; 89: 4527-4538 [PMID: 25673703 DOI: 10.1128/JVI.03498-14]
- 38 Ren XX, Ma L, Liu QW, Li C, Huang Z, Wu L, Xiong SD, Wang JH, Wang HB. The molecule of DC-SIGN captures enterovirus 71 and confers dendritic cell-mediated viral trans-infection. *Virol J* 2014; 11: 47 [PMID: 24620896 DOI: 10.1186/1743-422X-11-47]
- 39 Han JF, Cao RY, Tian X, Yu M, Qin ED, Qin CF. Producing infectious enterovirus type 71 in a rapid strategy. *Virol J* 2010; 7: 116 [PMID: 20525351 DOI: 10.1186/1743-422X-7-116]
- 40 Liao CC, Liou AT, Chang YS, Wu SY, Chang CS, Lee CK, Kung JT, Tu PH, Yu YY, Lin CY, Lin JS, Shih C. Immunodeficient mouse models with different disease profiles by in vivo infection with the same clinical isolate of enterovirus 71. *J Virol* 2014; 88: 12485-12499 [PMID: 25142603]



- DOI: 10.1128/JVI.00692-14]
- 41 Lyu K, Wang GC, He YL, Han JF, Ye Q, Qin CF, Chen R. Crystal structures of enterovirus 71 (EV71) recombinant virus particles provide insights into vaccine design. *J Biol Chem* 2015; 290: 3198-3208 [PMID: 25492868 DOI: 10.1074/jbc.M114.624536]
  - 42 Wang B, Xi X, Lei X, Zhang X, Cui S, Wang J, Jin Q, Zhao Z. Enterovirus 71 protease 2Apro targets MAVS to inhibit antiviral type I interferon responses. *PLoS Pathog* 2013; 9: e1003231 [PMID: 23555247 DOI: 10.1371/journal.ppat.1003231]
  - 43 Wang W, Xiao F, Wan P, Pan P, Zhang Y, Liu F, Wu K, Liu Y, Wu J. EV71 3D Protein Binds with NLRP3 and Enhances the Assembly of Inflammasome Complex. *PLoS Pathog* 2017; 13: e1006123 [PMID: 28060938 DOI: 10.1371/journal.ppat.1006123]
  - 44 Too IH, Yeo H, Sessions OM, Yan B, Libau EA, Howe JL, Lim ZQ, Suku-Maran S, Ong WY, Chua KB, Wong BS, Chow VT, Alonso S. Enterovirus 71 infection of motor neuron-like NSC-34 cells undergoes a non-lytic exit pathway. *Sci Rep* 2016; 6: 36983 [PMID: 27849036 DOI: 10.1038/srep36983]
  - 45 Yu P, Bao L, Xu L, Li F, Lv Q, Deng W, Xu Y, Qin C. Neurotropism In Vitro and Mouse Models of Severe and Mild Infection with Clinical Strains of Enterovirus 71. *Viruses* 2017; 9 [PMID: 29156632 DOI: 10.3390/v9110351]
  - 46 Shih SR, Weng KF, Stollar V, Li ML. Viral protein synthesis is required for Enterovirus 71 to induce apoptosis in human glioblastoma cells. *J Neurovirol* 2008; 14: 53-61 [PMID: 18300075 DOI: 10.1080/13550280701798980]
  - 47 Fukuhara M, Iwami S, Sato K, Nishimura Y, Shimizu H, Aihara K, Koyanagi Y. Quantification of the dynamics of enterovirus 71 infection by experimental-mathematical investigation. *J Virol* 2013; 87: 701-705 [PMID: 23097444 DOI: 10.1128/JVI.01453-12]
  - 48 Shih C, Liao CC, Chang YS, Wu SY, Chang CS, Liou AT. Immunocompetent and Immunodeficient Mouse Models for Enterovirus 71 Pathogenesis and Therapy. *Viruses* 2018; 10 [PMID: 30487421 DOI: 10.3390/v10120674]
  - 49 Chen IC, Wang SM, Yu CK, Liu CC. Subneutralizing antibodies to enterovirus 71 induce antibody-dependent enhancement of infection in newborn mice. *Med Microbiol Immunol* 2013; 202: 259-265 [PMID: 23408291 DOI: 10.1007/s00430-013-0289-y]
  - 50 Wang YF, Chou CT, Lei HY, Liu CC, Wang SM, Yan JJ, Su IJ, Wang JR, Yeh TM, Chen SH, Yu CK. A mouse-adapted enterovirus 71 strain causes neurological disease in mice after oral infection. *J Virol* 2004; 78: 7916-7924 [PMID: 15254164 DOI: 10.1128/JVI.78.15.7916-7924.2004]
  - 51 Lin YW, Chang KC, Kao CM, Chang SP, Tung YY, Chen SH. Lymphocyte and antibody responses reduce enterovirus 71 lethality in mice by decreasing tissue viral loads. *J Virol* 2009; 83: 6477-6483 [PMID: 19386699 DOI: 10.1128/JVI.00434-09]
  - 52 Arita M, Ami Y, Wakita T, Shimizu H. Cooperative effect of the attenuation determinants derived from poliovirus sabin 1 strain is essential for attenuation of enterovirus 71 in the NOD/SCID mouse infection model. *J Virol* 2008; 82: 1787-1797 [PMID: 18057246 DOI: 10.1128/JVI.01798-07]
  - 53 Zhang Y, Li J, Li Q. Immune Evasion of Enteroviruses Under Innate Immune Monitoring. *Front Microbiol* 2018; 9: 1866 [PMID: 30154774 DOI: 10.3389/fmicb.2018.01866]
  - 54 Sun J, Ennis J, Turner JD, Chu JJ. Single dose of an adenovirus vectored mouse interferon- $\alpha$  protects mice from lethal EV71 challenge. *Antiviral Res* 2016; 134: 207-215 [PMID: 27623347 DOI: 10.1016/j.antiviral.2016.09.003]
  - 55 Khong WX, Yan B, Yeo H, Tan EL, Lee JJ, Ng JK, Chow VT, Alonso S. A non-mouse-adapted enterovirus 71 (EV71) strain exhibits neurotropism, causing neurological manifestations in a novel mouse model of EV71 infection. *J Virol* 2012; 86: 2121-2131 [PMID: 22130542 DOI: 10.1128/JVI.06103-11]
  - 56 Caine EA, Partidos CD, Santangelo JD, Osorio JE. Adaptation of enterovirus 71 to adult interferon deficient mice. *PLoS One* 2013; 8: e59501 [PMID: 23527208 DOI: 10.1371/journal.pone.0059501]
  - 57 Wang SM, Lei HY, Yu CK, Wang JR, Su IJ, Liu CC. Acute chemokine response in the blood and cerebrospinal fluid of children with enterovirus 71-associated brainstem encephalitis. *J Infect Dis* 2008; 198: 1002-1006 [PMID: 18710325 DOI: 10.1086/591462]
  - 58 Shen FH, Tsai CC, Wang LC, Chang KC, Tung YY, Su IJ, Chen SH. Enterovirus 71 infection increases expression of interferon-gamma-inducible protein 10 which protects mice by reducing viral burden in multiple tissues. *J Gen Virol* 2013; 94: 1019-1027 [PMID: 23288420 DOI: 10.1099/vir.0.046383-0]
  - 59 Yang SL, Chou YT, Wu CN, Ho MS. Annexin II binds to capsid protein VP1 of enterovirus 71 and enhances viral infectivity. *J Virol* 2011; 85: 11809-11820 [PMID: 21900167 DOI: 10.1128/JVI.00297-11]
  - 60 Liu J, Dong W, Quan X, Ma C, Qin C, Zhang L. Transgenic expression of human P-selectin glycoprotein ligand-1 is not sufficient for enterovirus 71 infection in mice. *Arch Virol* 2012; 157: 539-543 [PMID: 22187102 DOI: 10.1007/s00705-011-1198-2]
  - 61 Lin YW, Yu SL, Shao HY, Lin HY, Liu CC, Hsiao KN, Chitra E, Tsou YL, Chang HW, Sia C, Chong P, Chow YH. Human SCARB2 transgenic mice as an infectious animal model for enterovirus 71. *PLoS One* 2013; 8: e57591 [PMID: 23451246 DOI: 10.1371/journal.pone.0057591]
  - 62 Fujii K, Nagata N, Sato Y, Ong KC, Wong KT, Yamayoshi S, Shimanuki M, Shitara H, Taya C, Koike S. Transgenic mouse model for the study of enterovirus 71 neuropathogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110: 14753-14758 [PMID: 23959904 DOI: 10.1073/pnas.1217563110]
  - 63 Liou AT, Wu SY, Liao CC, Chang YS, Chang CS, Shih C. A new animal model containing human SCARB2 and lacking stat-1 is highly susceptible to EV71. *Sci Rep* 2016; 6: 31151 [PMID: 27499235 DOI: 10.1038/srep31151]
  - 64 Zhu FC, Meng FY, Li JX, Li XL, Mao QY, Tao H, Zhang YT, Yao X, Chu K, Chen QH, Hu YM, Wu X, Liu P, Zhu LY, Gao F, Jin H, Chen YJ, Dong YY, Liang YC, Shi NM, Ge HM, Liu L, Chen SG, Ai X, Zhang ZY, Ji YG, Luo FJ, Chen XQ, Zhang Y, Zhu LW, Liang ZL, Shen XL. Efficacy, safety, and immunology of an inactivated alum-adjunct enterovirus 71 vaccine in children in China: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013; 381: 2024-2032 [PMID: 23726161 DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61049-1]
  - 65 Zhu F, Xu W, Xia J, Liang Z, Liu Y, Zhang X, Tan X, Wang L, Mao Q, Wu J, Hu Y, Ji T, Song L, Liang Q, Zhang B, Gao Q, Li J, Wang S, Hu Y, Gu S, Zhang J, Yao G, Gu J, Wang X, Zhou Y, Chen C, Zhang M, Cao M, Wang J, Wang H, Wang N. Efficacy, safety, and immunogenicity of an enterovirus 71 vaccine in China. *N Engl J Med* 2014; 370: 818-828 [PMID: 24571754 DOI: 10.1056/NEJMoa1304923]
  - 66 Li R, Liu L, Mo Z, Wang X, Xia J, Liang Z, Zhang Y, Li Y, Mao Q, Wang J, Jiang L, Dong C, Che Y, Huang T, Jiang Z, Xie Z, Wang L, Liao Y, Liang Y, Nong Y, Liu J, Zhao H, Na R, Guo L, Pu J, Yang E, Sun L, Cui P, Shi H, Wang J, Li Q. An inactivated enterovirus 71 vaccine in healthy children. *N Engl J Med* 2014; 370: 829-837 [PMID: 24571755 DOI: 10.1056/NEJMoa1303224]
  - 67 Chung YC, Ho MS, Wu JC, Chen WJ, Huang JH, Chou ST, Hu YC. Immunization with virus-like particles of enterovirus 71 elicits potent immune responses and protects mice against lethal challenge. *Vaccine* 2008; 26: 1855-1862 [PMID: 18329759]



- DOI: 10.1016/j.vaccine.2008.01.058]
- 68 Tung WS, Bakar SA, Sekawi Z, Rosli R. DNA vaccine constructs against enterovirus 71 elicit immune response in mice. *Genet Vaccines Ther* 2007; 5: 6 [PMID: 17445254 DOI: 10.1186/1479-0556-5-6]
  - 69 Foo DG, Alonso S, Phoon MC, Ramachandran NP, Chow VT, Poh CL. Identification of neutralizing linear epitopes from the VP1 capsid protein of Enterovirus 71 using synthetic peptides. *Virus Res* 2007; 125: 61-68 [PMID: 17222936 DOI: 10.1016/j.virusres.2006.12.005]
  - 70 Xu J, Qian Y, Wang S, Serrano JM, Li W, Huang Z, Lu S. EV71: an emerging infectious disease vaccine target in the Far East? *Vaccine* 2010; 28: 3516-3521 [PMID: 20304038 DOI: 10.1016/j.vaccine.2010.03.003]
  - 71 Wei M, Meng F, Wang S, Li J, Zhang Y, Mao Q, Hu Y, Liu P, Shi N, Tao H, Chu K, Wang Y, Liang Z, Li X, Zhu F. 2-Year Efficacy, Immunogenicity, and Safety of Vigoo Enterovirus 72 Vaccine in Healthy Chinese Children: A Randomized Open-Label Study. *J Infect Dis* 2017; 215: 56-63 [PMID: 28077584 DOI: 10.1093/infdis/jiw502]
  - 71 Yi EJ, Shin YJ, Kim JH, Kim TG, Chang SY. Enterovirus 71 infection and vaccines. *Clin Exp Vaccine Res* 2017; 6: 4-14 [PMID: 28168168 DOI: 10.7774/cevr.2017.6.1.4]
  - 73 Liu L, Mo Z, Liang Z, Zhang Y, Li R, Ong KC, Wong KT, Yang E, Che Y, Wang J, Dong C, Feng M, Pu J, Wang L, Liao Y, Jiang L, Tan SH, David P, Huang T, Zhou Z, Wang X, Xia J, Guo L, Wang L, Xie Z, Cui W, Mao Q, Liang Y, Zhao H, Na R, Cui P, Shi H, Wang J, Li Q. Immunity and clinical efficacy of an inactivated enterovirus 71 vaccine in healthy Chinese children: a report of further observations. *BMC Med* 2015; 13: 226 [PMID: 26381232 DOI: 10.1186/s12916-015-0448-7]
  - 74 Hu Y, Zeng G, Chu K, Zhang J, Han W, Zhang Y, Li J, Zhu F. Five-year immunity persistence following immunization with inactivated enterovirus 71 type (EV71) vaccine in healthy children: A further observation. *Hum Vaccin Immunother* 2018; 14: 1517-1523 [PMID: 29482422 DOI: 10.1080/21645515.2018.1442997]
  - 75 Reed Z, Cardoso MJ. Status of research and development of vaccines for enterovirus 71. *Vaccine* 2016; 34: 2967-2970 [PMID: 26973065 DOI: 10.1016/j.vaccine.2016.02.077]
  - 76 Chou AH, Liu CC, Chang JY, Jiang R, Hsieh YC, Tsao A, Wu CL, Huang JL, Fung CP, Hsieh SM, Wang YF, Wang JR, Hu MH, Chiang JR, Su IJ, Chong PC. Formalin-inactivated EV71 vaccine candidate induced cross-neutralizing antibody against subgenotypes B1, B4, B5 and C4A in adult volunteers. *PLoS One* 2013; 8: e79783 [PMID: 24278177 DOI: 10.1371/journal.pone.0079783]
  - 77 Lin YL, Yu CL, Hu YC, Tsai TJ, Kuo YC, Chi WK, Lin AN, Chiang BL. Enterovirus type 71 neutralizing antibodies in the serum of macaque monkeys immunized with EV71 virus-like particles. *Vaccine* 2012; 30: 1305-1312 [PMID: 22214888 DOI: 10.1016/j.vaccine.2011.12.081]

编辑: 崔丽君 电编: 刘继红



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2019 Baishideng Publishing Group Inc.  
All rights reserved.

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

**本刊讯** 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、和香港特别行政区和719位胃肠病学和肝病专家支持的开放存取的同行评议的半月刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助。

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括实验背景、实验动机、实验目标、实验方法、实验结果、实验结论、展望前景。

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术。

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医药学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究者提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务。



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,  
CA 94588, USA  
Telephone: +1-925-223-8242  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<https://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

