

· 综述 ·

EV71 和 CoxA16 病毒的区别与联系

顾红岩 李兴旺

手足口病(hand, foot and mouth disease, HFMD)是婴幼儿常见传染病,主要表现为发热,手、足和口腔部的疱疹,由非脊髓灰质炎肠道病毒属的柯萨奇病毒(Coxsackievirus) A (CoxA) 和 B 组,埃可病毒(ECHO viruses) 4、6、7 型等感染引起, CoxA16 和人肠道病毒 71 型(enterovirus 71, EV71) 感染尤其常见。1958 年,加拿大首次分离出 CoxA16^[1], 1969 年,加利福尼亚首次报道了 EV71^[2], 至 1972 年美国纽约、孟加拉国、澳大利亚陆续出现中枢神经系统感染流行时才真正分离出 EV71 病毒^[1]。早期发现的手足口病病原体主要为 CoxA16, 20 世纪 70 年代后, EV71 与 CoxA16 感染交替出现,成为手足口病的主要病原体^[3]。二者均在世界范围内引起多次暴发。CoxA16: 美国(1968 年)^[4]、日本(1970 年)^[5]、澳大利亚(1991 年)^[6]、台湾(2006 至 2008 年)^[7]、西班牙(2009 年)^[8]; EV71: 马来西亚(2000 至 2003 年)^[9]、新加坡(2000 年)^[10]、泰国(2008 至 2009)^[11]、韩国(2008 至 2009 年)^[12]、中国阜阳(2008 年)^[13]。显然,手足口病已成为一种世界性疾病,已引起了全世界人民的重视。本文拟从病原学、临床表现、病毒基因型和核苷酸序列与临床表现的关系以及发病机制方面,对手足口病的两种主要病原体,即 EV71 和 CoxA16 的区别和联系进行综述。

一、病原学

EV71 和 CoxA16 均属于小 RNA 病毒科、肠道病毒属的 A 亚种,病毒无包膜,病毒基因组为单股正链 RNA,长约 7400 bp,仅含有一个开放读码框(ORF),约占整个基因组的 90%,两端是保守的非编码区,即 5'-非编码区(5'-UTR)和 3'-非编码区(3'-UTR)。该 ORF 编码一个多聚蛋白,多聚蛋白在病毒自身合成的蛋白酶作用下水解成 P1、P2 和 P3 三个前体蛋白,其中, P1 又被进一步水解成 4 种结构蛋白(衣壳蛋白),即 VP1-VP4, P2 和 P3 又分别被水解成 7 种非结构蛋白,即 2A-C 和 3A-D^[14],是产生病毒结构蛋白和病毒复制所需要的酶类。4 种结构蛋白拼装成具有 5 聚体样结构的亚单位,60 个亚单位构成病毒颗粒的衣壳。除 VP4 位于病毒粒子外壳的内侧与病毒核心紧密连接,其余 3 种衣壳蛋白均暴露于病毒颗粒表面,因而抗原决定簇基本上位于 VP1-VP3 上,由 VP1 和 VP3 组成的 BC 环以及由 VP2 组成的 EF 环就是 EV71 重要的中和抗体识别位点^[15]。

二、临床表现

EV71 感染的患儿除表现为单纯性手足口病外,

还常累及中枢神经系统,伴有严重并发症。据报道, 78.3% 的 EV71 感染患者表现为手足口病,其中, 18.6% 伴有中枢神经系统并发症, 6.2% 伴有神经性后遗症^[16]。2008 年,香港报道了 98 例 EV71 感染者^[17], 90.8% 表现为手足口病, 2 例出现疱疹性咽峡炎,其他患者表现为非特异性症状,包括发热、上呼吸道症状、非特异性皮疹和肺炎, 11.2% 的住院患者伴有脑膜炎或脑炎(6.1%)、肺炎(3.1%)、急性迟缓性麻痹(1.0%)和休克(1.0%), 72.4% 的患者年龄小于 5 岁,此外还可以感染成年人(24~42 岁)。

EV71 中枢神经系统感染的临床表现变化多样,病情轻重不一,一般表现有阵挛(65%)、呕吐(53%)、共济失调(35%)、意向性震颤(21%)、眼球震颤(18%)和情感淡漠(15%)^[18]。

EV71 感染最明显的特征是,并发脑干脑炎的患者病死率较高,可达 26%^[19]。大部分死亡病例年龄在 3 岁以下,病情进展迅速,可快速进展为肺水肿和(或)肺出血,和心肺功能衰竭以及广泛脑干损害,而最终导致死亡^[20]。刘晓军等^[21]报道了 32 例重症脑干脑炎患者,均为 EV71 感染所致,早期具有植物神经功能损害的临床特征,仅数小时至 1 d 左右,典型植物神经功能紊乱即可进展为肺水肿出血阶段,进而危及生命。总之, EV71 感染的手足口病患者,病情进展快,易出现神经系统损害、神经源性肺水肿、严重的后遗症或死亡,需引起人们的高度重视。

CoxA16 感染者常表现为单纯性手足口病,症状相对较轻,伴或不伴发热,多见手足口臀部的红色丘疹,常无并发症,多呈自限性,预后较好。然而,近年越来越多的研究表明, CoxA16 并不总是引起良性感染。Wang 等^[22]报道了 1 例患手足口病的 15 月龄男婴,死于 CoxA16 感染引起的心肌炎和难治性休克。CoxA16 感染所导致的手足口病也可以伴有严重的神经系统并发症,如脑干脑炎和急性迟缓性麻痹^[23]。此外,妊娠早期妇女感染 CoxA16,除出现手足口病外,还可导致流产^[24]。

EV71 和 CoxA16 感染所导致的临床症状存在较大差异,各自又可分别导致轻症和重症手足口病,但其感染致病机制仍然不清,这与宿主和病毒本身都存在一定的关系。因此,从病原学方面研究不同 EV71 和 CoxA16 毒株的生物学特性及与毒株毒力密切相关的核苷酸序列,对于理解临床表现的差异方面,具有一定的作用。

三、病毒基因型和核苷酸序列与临床表现的关系

根据病毒衣壳蛋白 VP1 核苷酸序列的差异,可将 EV71 病毒分为 A、B 和 C 3 种基因型, B、C 基因型又

可进一步分为 B1 ~ B5 和 C1 ~ C5。手足口病临床表现间的差异,与 EV71 和 CoxA16 的基因型或者不同毒株间核苷酸序列的差异是否存在相关性呢?大量学者对其进行了相关研究。

1. 基因型与临床表现的关系: Ni 等^[25]对宁波市 78 例 EV71 临床分离株(7 株来自死亡病例,17 株来自重症病例)研究发现,这些分离株均属于 C4a 基因型; Wang 等^[26]对 7 株长春 EV71 分离株(4 株轻症,3 株重症)进化树分析发现,均属于 C4 基因型; Sun 等^[27]对 17 株广东 EV71 分离株(4 株来自死亡病例,7 株重症,6 株轻症)进行分型,也均属于 C4 基因型。

CoxA16 所导致的重症手足口病病例尚少有报道,且相关重症患者的分离株的基因型未见报道。但来自轻症患者的分离株,有学者对其基因型进行了研究。如 2009 年,曲梅等^[28]对 9 株 CoxA16 北京分离株进化树分析发现,均属于 B1 基因亚型。

以上研究均表明,手足口病的临床表现,与 EV71 和 CoxA16 不同毒株的不同基因型间,并不存在相关性。

2. 核苷酸序列与临床表现的关系:脊髓灰质炎(Polio)病毒也属于小 RNA 病毒科、肠道病毒属, EV71 和 CoxA16 与其病毒结构高度相似^[14]。EV71 基因组中,前 750 个核苷酸为 5'-UTR,其中第 453 ~ 561 位碱基(以国际标准株 BrCr 为准)与 Polio 病毒的内部核糖体进入位点(internal ribosome entry site, IRES)第 V 区结构域相对应,该结构域与 Polio 病毒的毒力密切相关^[29],而且在蛋白翻译及宿主细胞终止蛋白合成中起重要作用^[30],此外,5'-UTR 还含有一个四叶草形的结构,可结合病毒复制所需的蛋白,并启动病毒基因组的复制^[30]; 750-7330 核苷酸为编码区,余为 3'-UTR。

McGoldrick 等^[31]发现 Polio 病毒的 5'-UTR 和病毒 RNA 依赖的 RNA 聚合酶 3D (3Dpol) 基因,可决定其神经毒性。此外,5'-端的 IRES 元件,可以调节肠道病毒的复制,而且该部位核苷酸的突变可严重影响甚至消除 Polio 病毒^[32]和柯萨奇 B3 病毒^[33]的毒力。

由于 EV71 和 CoxA16 与脊髓灰质炎病毒的结构具有高度相似性,学者也对 EV71 和 CoxA16 的 5'-UTR、3D 基因和 IRES 元件等的核苷酸序列进行了大量研究。

Yang 等^[34]从一个重症患者的咽拭子中分离培养出两株 CoxA16,对其 3'-和 5'-UTR 及 VP1 的序列分析发现,二者间存在基因序列的差异,5'-UTR 有 7 个核苷酸不同,3'-UTR 有 5 个,VP1 编码区有 3 个氨基酸存在差异,虽然差异很小,但其对新生小鼠的致病性却明显不同,而且进化树分析表明,这两个毒株属于 B 基因型的不同亚型。

Chang 等^[14]对 6 株 EV71 临床分离株(3 株来自伴有神经系统症状患者,3 株来自轻症患者)的全序列分析发现, IRES 和 3Dpol 区域与标准株相比都存在碱基突变。而且,根据 3Dpol 区 1994 位氨基酸的突变与否,可以将这 6 株毒株中具有不同毒力的毒株区分开。

Li 等^[35]对 5 株 EV71 毒株进行核苷酸全序列测序,并与 Pubmed 中的 51 株已知背景的 EV71 毒株序列进行

比对。发现 VP1 的 Glu^{P729},蛋白酶 2A 的 Lys^{P930} 和 5'-UTR 的 G^{P272}、U^{P488} 和 A^{P700}/U^{P700} 与 EV71 的毒力有关。

此外, Arita 等^[36]研究还表明, EV71 标准株 BrCr, 5'-UTR 和 3Dpol 区域的碱基突变,可使其在食蟹猴模型中的神经毒力减弱。Huang 等^[37]发现 EV71 病毒 VP1 蛋白第 145 位氨基酸和 VP2 衣壳蛋白第 149 位氨基酸的突变,可提高病毒的体外感染力和小鼠的致死率。

以上的大量研究均表明, EV71 和 CoxA16 的核苷酸序列都很可能与其毒力相关,并进一步影响患者的临床表现。因此,对其核苷酸序列的研究有助于了解手足口病的发病机制。

四、EV71 和 CoxA16 的发病机制

手足口病的发病机制目前尚未明确。由于 EV71 感染更易引起重症患者,因此学者对 EV71 的发病机制研究的较多。病毒黏附到易感细胞表面的细胞受体,可启动病毒感染。病毒的细胞受体在决定细胞、组织、种属嗜性和病毒的致病机制方面发挥着重要的作用^[38]。因此,确定和识别 EV71 的受体,是阐明 EV71 致病机理的重要步骤。

据报道,现在共发现了 5 种 EV71/CoxA16 的细胞表面受体。

1. SCARB2: B 类清道夫受体 II ——SARB2,也叫溶酶体整合膜蛋白 II 或类分化抗原簇因子 36b-2 (CD36b like-2) 或 LGP85,属于清道夫受体 B 类亚科家族。SCARB2 在体内广泛表达,包括中枢神经系统^[38],主要分布于溶酶体和内涵体,参与膜运输和内体-溶酶体区室的重组^[39]。Yamayoshi 等^[40]用 RD 细胞的基因组 DNA 转染对 EV71 不易感的鼠 L929 细胞后,筛选出两株单克隆细胞系——Ltr051 和 Ltr246, Ltr051 对 EV71 高度易感,感染效率与 RD 细胞类似, Ltr246 的感染效率低于 Ltr051;通过人类芯片分析技术,发现 Ltr051 细胞携带人 SCARB2 基因;表达 SCARB2 的 L929 细胞,对所检测的所有 EV71 病毒(包括 A、B、C 基因型)都具有高度的易感性;而且,抗-SCARB2 和可溶性 SCARB2 都可以阻碍 EV71 的感染;由此表明 SCARB2 是 EV71 感染的受体,在 EV71 的早期感染中起重要作用;此外,还证明了 CoxA16 也可利用 SCARB2 感染细胞。随后, Yamayoshi 等^[41]又选择了 162 例 EV71 (包括 B2、B4、B5、C1、C2 和 C4 亚型)、17 例 CoxA16 和 37 例 CoxA16 临床分离株进行研究,发现所有毒株均可感染 RD 细胞和 L-SCARB2 细胞,进一步表明 SCARB2 是 EV71 感染的主要受体,在其感染中发挥重要作用。最近, Yamayoshi 等^[42]通过比较发现鼠 Scarb2 (mScarb2) 有 85.8% 的氨基酸与人 SCARB2 (hSCARB2) 相同,相似性达 99.9%;但表达 mScarb2 的 L929 细胞,对 EV71 的易感性却远低于表达 hSCARB2 的 L929 细胞;进而通过不同的 hSCARB2-mScarb2 嵌合体突变株,发现 hSCARB2 的第 142 ~ 204 位氨基酸在 EV71 的易感性和 EV71 病毒颗粒的结合中都具有重要作用。Chen 等^[43]进一步研究发现,第 144 ~ 151 位氨基酸在 EV71 与 SCARB2 的黏附中发挥着至关重要的作用。病毒方面,

去除可溶性重组 SCARB2 蛋白的碳水化合物部分, 不会抑制病毒与受体的结合, 这提示人 SCARB2 的蛋白部分在结合过程中发挥重要作用^[38]。Chen 等^[43]发现位于 VP1 EF 环壁上的氨基酸, 对于 SCARB2 的结合和病毒的感染力具有重要作用。Lin 等^[44]使用 siRNA 干扰 RD 细胞和 NIH3T3 细胞 (3T3-SCARB2 细胞) 上 SCARB2 的表达, 发现可影响 EV71 的感染, 继而影响病毒衣壳蛋白的表达。网格蛋白或动力蛋白的特异性 siRNA, 或网格蛋白介导的内吞作用的化学抑制剂, 都可干扰 EV71 进入 3T3-SCARB2 细胞的过程, 而小窝蛋白特异的 siRNA 或小窝蛋白介导的内吞作用的抑制剂却没有上述作用, 从而表明 EV71 的感染仅涉及网格蛋白介导的途径^[44]。此外还发现, EV71 的内吞作用具有 PH 依赖性, 需要内涵体的酸化, 以及膜胆固醇的完整性^[44]。也就是说, EV71 先与 SCARB2 受体结合, 再通过网格蛋白介导的和 PH 依赖的内吞作用进入细胞。

2. PSGL-1: P- 选择素糖蛋白配体 -1 (PSGL-1, CD162) 是一种跨膜黏蛋白, 主要在髓系、淋巴系和树突状细胞表达^[45]。由于 EV71 感染所致的脑炎和神经源性肺水肿患者, T 细胞显著下降, 促炎细胞因子显著增加, Nishimura 等^[45]推测 T 细胞感染在 EV71 的致病机制中可能具有重要作用, 因此将对 EV71 易感的 Jurkat T 细胞的 cDNA 文库, 转染鼠骨髓瘤 (P3U1) 细胞, 形成了 4 个可以结合 EV71 的克隆, 这些克隆均表达 PSGL-1, 并使用 293T 细胞证实 PSGL-1 是 EV71 和 CoxA16 的一种功能性受体, 还发现人 PSGL-1 的 N- 末端区域 (42 ~ 62 位氨基酸) 是 EV71 的重要结合部位, 而且 EV71 和 CoxA16 可通过 PSGL-1 依赖的途径在细胞内复制。Nishimura 等^[46]进一步研究表明, PSGL-1 的 N- 末端区域的酪氨酸硫酸化, 而不是 O- 糖基化, 有助于 EV71 的结合以及在 Jurkat T 细胞内的复制。

3. 唾液酸: 唾液酸 (SA) 也叫 N- 乙酰基神经氨酸, 是糖酸类化合物, 通常以短链残基的形式连接于糖蛋白、糖脂等糖缀合物的末端^[47], 广泛存在于生物体内。唾液酸是重要的生物信息传递分子, 细胞表面糖蛋白和糖脂的唾液酸化修饰在许多生物过程中发挥着非常重要的作用, 如细胞黏附、抗原识别和信号转导等^[47]。DLD-1 肠道细胞表面表达大量的唾液酸化糖基, EV71 可特异性感染 DLD-1 肠道细胞^[48]。Yang 等^[48]首次发现在 DLD-1 细胞上 SA- 连接的 O- 糖基和糖脂类, 而不是 N- 糖基, 与 EV71 的感染有关; 此外, 来自母乳的 SA- α 2, 3Gal[唾液酸 (2-3) - 连接的半乳糖] 和 SA- α 2, 6Gal[唾液酸 (2-6) - 连接的半乳糖], 均可抑制 EV71 感染, 表明母乳喂养可阻止 EV71 通过肠道感染婴儿。如前所述, SCARB2 和 PSGL-1 是 EV71 和 CoxA16 与细胞黏附的受体^[40, 45]。这两种受体都是高度糖基化的膜蛋白, PSGL-1 由唾液酸化路易斯 X 抗原糖基化, SCARB2 也是一种唾液酸化糖蛋白^[49]。Su 等^[49]研究表明, 使用唾液酸酶去除细胞表面的唾液酸后, 可减少 EV71 对 RD 细胞和 SK-N-SH 细胞的黏附作用; 唾液酸特异性的植物凝集素等可与 EV71 竞

争, 并明显抑制 EV71 的结合; 此外, SCARB2 去唾液酸化后, 可阻碍其与 EV71 的相互作用。

4. Annexin II: 膜联蛋白 II (Annexin II, Anx2) 属于膜联蛋白基因家族, 可通过其结合 Ca^{2+} 的 α - 螺旋核心区域与磷脂膜相互作用^[50]。据报道, Anx2 是许多病毒感染的受体或辅助因子, 在呼吸道合胞病毒进入上皮细胞^[51], 巨细胞病毒进入内皮细胞^[52], HIV 进入巨噬细胞^[53]过程中, 均具有重要作用。Yang 等^[54]研究显示 Anx2 蛋白可与 EV71 的 VP1 蛋白结合, 而 CoxA16 不能与 Anx2 结合, 可溶性重组 Anx2 或抗 -Anx2, 都可减少 EV71 的结合。酵母双杂交分析显示, EV71 VP1 蛋白上第 40 ~ 100 位氨基酸是与 Anx2 相互作用的重要部位, EV71 与 Anx2 的结合可以增强病毒的进入和感染力^[54]。

5. DC-SIGN: 树突状细胞 (dendritic cell, DC) 是一类重要的专职抗原提呈细胞 (antigen presenting cell, APC), 在抵御病原微生物的入侵中发挥重要作用。特异性细胞间黏附因子 3 结合非整合素分子 (dendritic cell-specific ICAM-3-grabbing nonintegrin, DC-SIGN) 是表达于 DC 表面的特异性受体。DC-SIGN 属于 C 型 (钙依赖性) 凝集素家族, 是一种由 404 个氨基酸组成的 II 型跨膜蛋白, 由包浆外区、跨膜区和胞浆区组成^[55]。研究表明, DC-SIGN 能识别和结合多种病毒并介导病毒进入细胞, 如 HIV、HCV 和埃博拉病毒等^[56-58]。Lin 等^[59]表明 EV71 可感染人不成熟 DCs, 并在 DCs 表达病毒蛋白, EV71 进入 DCs, 部分由 DC-SIGN 介导。进一步分析表明 EV71 感染可增强 DCs 的活化, 细胞因子如 IL-6、12 和 TNF- α 的分泌, 并刺激 T 细胞的增殖, 即产生保护性免疫^[59]。

综上所述, 手足口病已成为一种世界性疾病, 可导致严重的并发症, 甚至死亡, 已引起人们的高度重视。EV71 和 CoxA16 是导致手足口病最主要的病原体, 二者在病原学、临床表现和发病机制等方面都存在一定的区别和联系, 对这些区别和联系的深入研究将有助于手足口病的进一步防治。

参考文献

- 1 Zhu Z, Zhu S, Guo X, et al. Retrospective seroepidemiology indicated that human enterovirus 71 and coxsackievirus A16 circulated widely in central and southern China before large-scale outbreaks from 2008[J]. *Virology*, 2010, 7:300.
- 2 Schmidt NJ, Lennette EH, Ho HH. An apparently new enterovirus isolated from patients with disease of the central nervous system[J]. *J Infect Dis*, 1974, 129(3):304-309.
- 3 沙爱龙, 刘颖. 手足口病的研究概况[J]. *生命科学仪器*, 2007, 5(11):13-16.
- 4 Adler JL, Mostow SR, Mellin H, et al. Epidemiologic investigation of hand, foot, and mouth disease. Infection caused by Coxsackievirus A 16 in Baltimore, June through September 1968[J]. *Am J Dis Child*, 1970, 120(4):309-314.
- 5 Fujimiya Y, Oyama S, Numazaki Y, et al. Serologic relationship of Coxsackie A-16 viruses from the epidemic of hand-foot-and mouth disease in Japan, 1970, to the prototype strain[J]. *Jpn J Microbiol*, 1974, 18(5):379-384.

- 6 Ferson MJ, Bell SM. Outbreak of Coxsackievirus A16 hand, foot, and mouth disease in a child day-care center[J]. *Am J Public Health*,1991,81(12):1675-1676.
- 7 Wu PC, Huang LM, Kao CL, et al. An outbreak of Coxsackievirus A16 infection: comparison with other enteroviruses in a preschool in Taipei[J]. *J Microbiol Immunol Infect*,2010,43(4):271-277.
- 8 Reina J, Deniz C, Gimenez J, et al. An outbreak of hand-foot-and-mouth disease caused by Coxsackie virus A16 in the Mallorca island[J]. *An Pediatr (Barc)*,2011,75(2):145-146.
- 9 Ooi MH, Wong SC, Podin Y, et al. Human enterovirus 71 disease in Sarawak, Malaysia: a prospective clinical, virological, and molecular epidemiological study[J]. *Clin Infect Dis*,2007,44(5):646-656.
- 10 Chan KP, Goh KT, Chong CY, et al. Epidemic hand, foot and mouth disease caused by human enterovirus 71, Singapore[J]. *Emerg Infect Dis*,2003,9(1):78-85.
- 11 Chatproedprai S, Theanboonlers A, Korkong S, et al. Clinical and molecular characterization of hand-foot-and-mouth disease in Thailand, 2008-2009[J]. *Jpn J Infect Dis*,2010,63(4):229-233.
- 12 Ryu WS, Kang B, Hong J, et al. Clinical and etiological characteristics of enterovirus 71-related diseases during a recent 2-year period in Korea[J]. *J Clin Microbiol*,2010,48(7):2490-2494.
- 13 Zhang Y, Zhu Z, Yang W, et al. An emerging recombinant human enterovirus 71 responsible for the 2008 outbreak of hand foot and mouth disease in Fuyang city of China[J]. *Virol J*,2010,7:94.
- 14 Chang GH, Lin L, Luo YJ, et al. Sequence analysis of six enterovirus 71 strains with different virulences in humans[J]. *Virus Res*,2010,151(1):66-73.
- 15 文萍. 肠道病毒71型感染的研究概况[J]. *中国当代医药*,2010,17(4):127-128.
- 16 Chen SP, Huang YC, Li WC, et al. Comparison of clinical features between Coxsackievirus A2 and enterovirus 71 during the enterovirus outbreak in Taiwan, 2008 A Children's Hospital Experience[J]. *J Microbiol Immunol Infect*,2010,43(2):99-104.
- 17 Ma E, Chan KC, Cheng P, et al. The enterovirus 71 epidemic in 2008--public health implications for Hong Kong[J]. *Int J Infect Dis*,2010,14(9):e775-e780.
- 18 王中林, 张婷. 肠道病毒71感染的研究进展[J]. *国外医学(儿科学分册)*,2001,28(6):311-313.
- 19 Wang SM, Liu CC, Tseng HW, et al. Clinical spectrum of enterovirus 71 infection in children in southern Taiwan, with an emphasis on neurological complications[J]. *Clin Infect Dis*,1999,29(1):184-190.
- 20 Chang LY, Lin TY, Hsu KH, et al. Clinical features and risk factors of pulmonary oedema after enterovirus-71-related hand, foot, and mouth disease[J]. *Lancet*,1999,354(9191):1682-1686.
- 21 刘晓军, 李伟, 张玉琴, 等. 肠道病毒71型感染致重症脑干脑炎的临床特征和治疗[J]. *中国当代儿科杂志*,2009,11(12):967-969.
- 22 Wang CY, Li LF, Wu MH, et al. Fatal Coxsackievirus A16 infection[J]. *Pediatr Infect Dis J*,2004,23(3):275-276.
- 23 Xu W, Liu CF, Yan L, et al. Distribution of enteroviruses in hospitalized children with hand, foot and mouth disease and relationship between pathogens and nervous system complications[J]. *Virol J*,2012,9:8.
- 24 Ogilvie MM, Tearne CF. Spontaneous abortion after hand-foot-and-mouth disease caused by Coxsackie virus A16[J]. *Br Med J*,1980,281(6254):1527-1528.
- 25 Ni H, Yi B, Yin J, et al. Epidemiological and etiological characteristics of hand, foot, and mouth disease in Ningbo, China, 2008-2011[J]. *J Clin Virol*,2012,54(4):342-348.
- 26 Wang X, Zhu C, Bao W, et al. Characterization of full-length enterovirus 71 strains from severe and mild disease patients in northeastern China[J]. *PLoS One*,2012,7(3):e32405.
- 27 Sun LM, Zheng HY, Zheng HZ, et al. An enterovirus 71 epidemic in Guangdong Province of China, 2008: epidemiological, clinical, and virogenic manifestations[J]. *Jpn J Infect Dis*,2011,64(1):13-18.
- 28 曲梅, 李洁, 贾蕾, 等. 北京市2009年手足口病的病原构成及柯萨奇A组16型病毒基因特征分析[J]. *病毒学报*,2010,26(6):432-436.
- 29 李幸乐, 许玉玲, 黄学勇, 等. 河南省2010年肠道病毒EV71型分离株全基因组序列分析[J]. *郑州大学学报(医学版)*,2011,46(5):699-703.
- 30 Thompson SR, Sarnow P. Enterovirus 71 contains a type I IRES element that functions when eukaryotic initiation factor eIF4G is cleaved[J]. *Virology*,2003,315(1):259-266.
- 31 McGoldrick A, Macadam AJ, Dunn G, et al. Role of mutations G-480 and C-6203 in the attenuation phenotype of Sabin type 1 poliovirus[J]. *J Virol*,1995,69(12):7601-7605.
- 32 Gromeier M, Alexander L, Wimmer E. Internal ribosomal entry site substitution eliminates neurovirulence in intergeneric poliovirus recombinants[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*,1996,93(6):2370-2375.
- 33 Dunn JJ, Chapman NM, Tracy S, et al. Genomic determinants of cardiovirulence in coxsackievirus B3 clinical isolates: localization to the 5' nontranslated region[J]. *J Virol*,2000,74(10):4787-4794.
- 34 Yang E, Zhao H, Zhang Y, et al. A comparative study of the characteristics of two Coxsackie A virus type 16 strains (genotype B)[J]. *Sci China Life Sci*,2012,55(4):336-342.
- 35 Li R, Zou Q, Chen L, et al. Molecular analysis of virulent determinants of enterovirus 71[J]. *PLoS One*,2011,6(10):e26237.
- 36 Arita M, Shimizu H, Nagata N, et al. Temperature-sensitive mutants of enterovirus 71 show attenuation in cynomolgus monkeys[J]. *J Gen Virol*,2005,86(Pt 5):1391-1401.
- 37 Huang SW, Wang YF, Yu CK, et al. Mutations in VP2 and VP1 capsid proteins increase infectivity and mouse lethality of enterovirus 71 by virus binding and RNA accumulation enhancement[J]. *Virology*,2012,422(1):132-143.
- 38 Yamayoshi S, Fujii K, Koike S. Scavenger receptor b2 as a receptor for hand, foot, and mouth disease and severe neurological diseases[J]. *Front Microbiol*,2012,3:32.
- 39 Eskelinen EL, Tanaka Y, Saftig P. At the acidic edge: emerging functions for lysosomal membrane proteins[J]. *Trends Cell Biol*,2003,13(3):137-145.
- 40 Yamayoshi S, Yamashita Y, Li J, et al. Scavenger receptor B2 is a cellular receptor for enterovirus 71[J]. *Nat Med*,2009,15(7):798-801.
- 41 Yamayoshi S, Iizuka S, Yamashita T, et al. Human SCARB2-dependent infection by Coxsackievirus A7, A14, and A16 and enterovirus 71[J]. *J Virol*,2012,86(10):5686-5696.
- 42 Yamayoshi S, Koike S. Identification of a human SCARB2 region that is important for enterovirus 71 binding and infection[J]. *J Virol*,2011,85(10):4937-4946.
- 43 Chen P, Song Z, Qi Y, et al. Molecular determinants of enterovirus 71 viral entry: cleft around GLN-172 on VP1 protein interacts with variable region on scavenger receptor B 2[J]. *J Biol Chem*,2012,287(9):6406-6420.
- 44 Lin YW, Lin HY, Tsou YL, et al. Human SCARB2-mediated entry and endocytosis of EV71[J]. *PLoS One*,2012,7(1):e30507.
- 45 Nishimura Y, Shimojima M, Tano Y, et al. Human P-selectin glycoprotein ligand-1 is a functional receptor for enterovirus 71[J]. *Nat Med*,2009,15(7):794-797.
- 46 Nishimura Y, Wakita T, Shimizu H. Tyrosine sulfation of the amino terminus of PSGL-1 is critical for enterovirus 71

- infection[J]. PLoS Pathog,2010,6(11):e1001174.
- 47 王亚娟, 邢国文. 唾液酸酶和唾液酸糖基转移酶的结构、功能与催化反应研究进展[J]. 有机化学,2011,31(8):1157-1168.
- 48 Yang B, Chuang H, Yang KD. Sialylated glycans as receptor and inhibitor of enterovirus 71 infection to DLD-1 intestinal cells[J]. Virol J,2009,6:141.
- 49 Su PY, Liu YT, Chang HY, et al. Cell surface sialylation affects binding of enterovirus 71 to rhabdomyosarcoma and neuroblastoma cells[J]. BMC Microbiol,2012,12:162.
- 50 Rintala-Dempsey AC, Rezvanpour A, Shaw GS. S100-annexin complexes--structural insights[J]. FEBS J,2008,275(20):4956-4966.
- 51 Malhotra R, Ward M, Bright H, et al. Isolation and characterisation of potential respiratory syncytial virus receptor(s) on epithelial cells[J]. Microbes Infect,2003,5(2):123-133.
- 52 Wright JF, Kurosky A, Wasi S. An endothelial cell-surface form of annexin II binds human cytomegalovirus[J]. Biochem Biophys Res Commun,1994,198(3):983-989.
- 53 Ryzhova EV, Vos RM, Albright AV, et al. Annexin 2: a novel human immunodeficiency virus type 1 Gag binding protein involved in replication in monocyte-derived macrophages[J]. J Virol,2006,80(6):2694-2704.
- 54 Yang SL, Chou YT, Wu CN, et al. Annexin II binds to capsid protein VP1 of enterovirus 71 and enhances viral infectivity[J]. J Virol,2011,85(22):11809-11820.
- 55 李莉平, 肖昕, 王自能. 病原微生物利用DC-SIGN逃逸机体免疫作用[J]. 中国免疫学杂志,2006,22(7):688-690.
- 56 Hijazi K, Wang Y, Scala C, et al. DC-SIGN increases the affinity of HIV-1 envelope glycoprotein interaction with CD4[J]. PLoS One,2011,6(12):e28307.
- 57 Pohlmann S, Zhang J, Baribaud F, et al. Hepatitis C virus glycoproteins interact with DC-SIGN and DC-SIGNR[J]. J Virol,2003,77(7):4070-4080.
- 58 Alvarez CP, Lasala F, Carrillo J, et al. C-type lectins DC-SIGN and L-SIGN mediate cellular entry by Ebola virus in cis and in trans[J]. J Virol,2002,76(13):6841-6844.
- 59 Lin YW, Wang SW, Tung YY, et al. Enterovirus 71 infection of human dendritic cells[J]. Exp Biol Med (Maywood),2009,234(10):1166-1173.
- (收稿日期: 2013-03-12)
(本文编辑: 孙荣华)

顾红岩, 李兴旺. EV71 和 CoxA16 病毒的区别与联系 [J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2014, 8 (1): 132-136.

中华医学会