

手足口病患儿线粒体抗病毒蛋白和线粒体融合蛋白1表达及其临床意义

王沐淇¹ 李亚萍¹ 冯丹丹¹ 邓慧玲² 张玉凤² 王文俊¹ 贾晓黎¹ 党双锁¹

【摘要】目的 检测线粒体抗病毒蛋白(MAVS)和线粒体融合蛋白1(MFN1)在手足口病(HFMD)患儿的表达水平,探索其在HFMD中的临床意义。**方法** 选择2017年5月至2019年5月于西安交通大学第二附属医院感染科和西安市儿童医院就诊的82例HFMD患儿作为研究对象,将其按照病情严重程度和感染病原体不同分为EV71重症(18例)、EV71轻症(22例)、CA16重症(16例)和CA16轻症(26例),并以同期同年龄段体检儿童42例作为对照组。抽取手足口病患儿和对照组儿童外周血,检测并比较各组单个核细胞中MAVS和MFN1的mRNA相对表达量,采用单因素方差分析、两独立样本 t 检验分析各组研究对象MAVS和MFN1表达差异,以Spearman相关性分析MAVS和MFN1表达量与患者临床特征的相关性。**结果** MAVS在EV71型HFMD和CA16型HFMD患儿中相对表达量分别为 $(8.42 \pm 2.27)\%$ 和 $(7.40 \pm 2.34)\%$,均低于对照组MAVS相对表达量 $[(11.78 \pm 3.42)\%]$,差异均有统计学意义($t = 3.450$ 、 $P = 0.002$, $t = 4.512$ 、 $P < 0.001$)。但MAVS在EV71型HFMD组[重症 vs. 轻症: $(8.07 \pm 2.26)\%$ vs. $(8.71 \pm 2.35)\%$, $t = 0.611$ 、 $P = 0.549$]和CA16型HFMD组[重症 vs. 轻症: $(7.58 \pm 2.52)\%$ vs. $(7.29 \pm 2.32)\%$, $t = 0.270$ 、 $P = 0.790$]重症与轻症患儿中表达水平差异无统计学意义。MFN1在EV71型HFMD和CA16型HFMD患儿中相对表达量分别为 $(2.87 \pm 1.20)\%$ 和 $(2.56 \pm 1.22)\%$,均低于对照组儿童表达水平 $[(4.38 \pm 1.28)\%]$,差异有统计学意义($t = 3.510$ 、 $P < 0.001$, $t = 4.232$ 、 $P < 0.001$)。MFN1相对表达量在EV71型HFMD重症和轻症患儿中差异无统计学意义[重症 vs. 轻症: $(2.44 \pm 1.20)\%$ vs. $(3.22 \pm 1.14)\%$, $t = 1.492$ 、 $P = 0.153$];但CA16型HFMD患儿MFN1相对表达量在重症和轻症病例组中差异有统计学意义 $[(3.23 \pm 1.37)\%$ vs. $(2.15 \pm 0.95)\%$, $t = 2.150$ 、 $P = 0.045$]。MAVS相对表达水平与患儿年龄相关($r = 0.339$ 、 $P = 0.030$);MFN1相对表达水平与患儿血糖水平($r = 0.442$ 、 $P = 0.004$)相关。**结论** MAVS和MFN1在手足口病患者中表达水平降低,MFN1高表达可能与CA16所致手足口病重症化有关。

【关键词】 手足口病; 线粒体抗病毒蛋白; 线粒体融合蛋白; 先天免疫

Expression and clinical significance of mitochondria antiviral signaling protein and mitochondria fusion protein of children with hand, foot and mouth disease Wang Muqi¹, Li Yaping¹, Feng Dandan¹, Deng Huiling², Zhang Yufeng², Wang Wenjun¹, Jia Xiaoli¹, Dang Shuangshuo¹. ¹Department of Infectious Diseases, The Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, China; ²Department of Infectious Diseases, Xi'an Children's Hospital, Xi'an 710003, China
Corresponding author: Li Yaping, Email: liyaping8605@126.com

【Abstract】Objective To detect the expression levels of mitochondrial antiviral signaling protein (MAVS) and mitochondrial fusion protein 1 (MFN1) in children with hand, foot and mouth disease (HFMD), and to explore the clinical significances of HFMD. **Methods** Total of 82 children with HFMD were selected, including 18 cases with severe enterovirus 71 (EV71)-HFMD, 22 cases with mild EV71-HFMD, 16 cases with severe Coxsackievirus A16 (CA16)-HFMD and 26 cases with mild CA16-HFMD, while 42 healthy children of the same age range were selected as controls. Peripheral blood of these groups of children were obtained to detect and compare the mRNA expression levels of MAVS and MFN1 in

mononuclear cells. MAVS and MFN1 expressions among different groups were analyzed by univariate variance analysis and *t*-test and the correlation between mRNA expression of the two indexes and clinical characteristics were analyzed by Spearman correlation analysis. **Results** The relative expression levels of MAVS of cases with EV71-HFMD and CA16-HFMD were $[(8.42 \pm 2.27)\%]$ and $[(7.40 \pm 2.34)\%]$, respectively, which were significantly lower than that of control group $[(11.78 \pm 3.42)\%]$, with significant differences ($t = 3.450, P = 0.0016; t = 4.512, P < 0.001$). However, there was no significant difference of MAVS expression levels of cases with severe HFMD and mild HFMD, either of cases with CA16 HFMD [severe vs. mild: $(7.58 \pm 2.52)\%$ vs. $(7.29 \pm 2.32)\%$; $t = 0.270, P = 0.790$] or cases with EV71 HFMD [severe vs. mild: $(8.07 \pm 2.26)\%$ vs. $(8.71 \pm 2.35)\%$; $t = 0.611, P = 0.549$]. The relative expression of MFN1 of cases with EV71-HFMD $[(2.87 \pm 1.20)\%]$ and CA16-HFMD $[(2.56 \pm 1.22)\%]$ were significantly lower than that of control group $[(4.38 \pm 1.28)\%]$, with significant differences ($t = 3.510, P < 0.001; t = 4.232, P < 0.001$). The relative expression levels of MFN1 between cases with severe and mild EV71-HFMD were $(2.44 \pm 1.20)\%$ and $(3.22 \pm 1.14)\%$, with significant difference ($t = 1.492, P = 0.153$). However, the relative expression of MFN1 in CA16-HFMD showed statistically significant difference between cases in severe group and mild group $[(3.23 \pm 1.37)\%$ vs. $(2.15 \pm 0.95)\%]$, with significant difference ($t = 2.150, P = 0.045$). MAVS relative expression level was correlated with age ($r = 0.339, P = 0.030$); MFN1 relative expression level was correlated with blood glucose level ($r = 0.442, P = 0.004$). **Conclusions** The expression levels of MAVS and MFN1 decreased in HFMD patients, and the high expression of MFN1 may be related to the severity of CA16-HFMD.

【Key words】 Hand, foot and mouth disease; Mitochondria antiviral signaling protein; Mitochondria fusion protein 1; Innate immunity

手足口病(hand, foot and mouth disease, HFMD)是一种好发于婴幼儿的传染病,主要临床表现为散发在手、足及臀部等的疱疹、口腔黏膜溃疡,伴或不伴发热,重症者可伴发脑膜炎、脑炎、急性弛缓性麻痹和心肌炎等,严重者可致死^[1]。能够引起手足口病的病原体有20多种,最常见的是肠道病毒71型(Enterovirus 71, EV71)和柯萨奇病毒A组16型(Coxsackievirus A16, CA16)。研究发现免疫失衡可能在HFMD的发病进程中起到重要作用^[2],且线粒体的结构和功能会影响机体免疫功能^[3]。线粒体抗病毒蛋白(mitochondrial antiviral signaling protein, MAVS)广泛分布在线粒体外膜上,是细胞内识别病毒RNA的重要模式识别受体维甲酸诱导受体I(retinoic acid-inducible gene I, RIG-I)的下游接头蛋白,可诱导I型干扰素的产生^[4]。线粒体融合蛋白1(mitochondrial fusion protein mitofusin 1, MFN1)是介导线粒体融合的关键蛋白质,线粒体融合被证明与未成熟树突状细胞的分化和迁移及干扰素的产生有关^[5]。MAVS和MFN1在线粒体发挥宿主抗病毒先天免疫功能中发挥着重要作用,但仅有零星报道在细胞学实验中发现MAVS在EV71或CA16感染的抗病毒免疫中具有重要作用^[6-8],尚无相关的临床报道。本研究拟检测MAVS和MFN1在EV71型HFMD患者、CA16型HFMD患者以及同年龄段同期儿童血清中的mRNA表达水平,分析二者

表达水平与患者临床特征的相关性,以探讨MAVS和MFN1在手足口病中的作用机制,现报道如下。

资料与方法

一、一般资料

选择2017年5月至2019年5月西安交通大学第二附属医院感染科和西安市儿童医院就诊的HFMD患儿共82例,并选取同期体检6~96月龄儿童42例作为对照。HFMD患儿中男48例、女34例,重症34例、轻症48例, EV71感染者40例(轻症22例、重症18例), CA16感染者42例(轻症26例、重症16例),均符合国家卫生健康委员会制定的《手足口病诊疗指南(2018年版)》诊断标准^[1],且均无神经、免疫等系统基础病史。本研究已通过西安交通大学第二附属医院伦理委员会(批号:20140032)和西安市儿童医院伦理委员会(批号:2012-016)批准,入组患儿家属已签知情同意书。

二、观察指标

入组患儿清晨空腹,抽外周血3 ml,提取血液中的单个核细胞,提取样本细胞总RNA,并对抽取到的RNA进行质检;按照PrimeScript™ RT reagent Kit with gDNA Eraser (TaKaRa, JPN)进行逆转录,去除残留在RNA中的基因组;利用基因特异性引物进行荧光定量PCR,采用两步

法qPCR程序进行扩增,具体步骤按照荧光定量PCR试剂盒说明书(SYBR[®] Premix Ex Taq[™] II (Tli RNaseH Plus) (TaKaRa, JPN)进行PCR定量检测。Real Time PCR反应体系:预变性95 ℃、30 s, PCR反应95 ℃、5 s, 60 ℃、31 s,在ABI 7900荧光定量PCR仪上采用优化后的程序进行扩增。以3-磷酸甘油醛脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)作为内参, MAVS和MFN1基因引物使用Prime 5软件设计,由生工生物(中国)生物公司合成。GADPH引物序列为F: 5'-GGAGTCCACTGGCGTCTTCA-3'; R: 5'-GCAGAGGGGGCAGAGATGA-3'。MAVS引物序列为F: 5'-GCCAAGTTACCCCATGCCTGTC-3'; R: 5'-AGGGGGCCACCATCTGGAT-3'。MFN1引物序列为F: 5'-GTTGCTGTTGCCGGGTGATA-3'; R: 5'-CGCCTTCTTAGCCAGCACAA-3'。

MAVS和MFN1相对表达量计算:即将内参基因(多为管家基因,在细胞内稳定表达)认为定量(100%),再根据公式按照 $2^{-\Delta Ct}$ 的计算方法得到MAVS和MFN1的mRNA相对于内参的相对表达量,具体公式为目的基因相对表达量 $= 2^{-\Delta Ct}$, $\Delta Ct = Ct$ (目的基因) - Ct (内参基因)。同时,记录手足口患儿临床信息,包括年龄、性别、出生体重、临床症状(是否出现发热、呕吐、易惊、嗜睡及惊厥等)、实验室检查(白细胞数目、中性粒细胞和淋巴细胞数目及比值、血糖等)。

三、统计学处理

采用SPSS 22.0软件进行统计分析。中性粒细胞百分比、MAVS和MFN1相对表达量均为计量资料,且呈正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析;淋巴细胞百分比、血糖水平和中性粒细胞/淋巴细胞比值为偏态分布计量资料,以中位数(四分位数)表示。研究对象性别、年龄、出生体重、疾病严重程度、是否出现发热、呕吐、易惊、嗜睡及惊厥分组为计数资料,以例(%)表示。将类别为计量资料的临床特征(中性粒细胞百分比、淋巴细胞百分比、血糖水平、中性粒细胞/淋巴细胞)以中位数为间隔转换为二分类资料,用 t 检验比较各临床特征不同组别的MAVS、MFN1相对表达水平是否不同,再进一步采用Spearman秩相关分析MAVS和MFN1相对表达量与上述 t 检验或方差分析具有统计学意义的HFMD临床特征的相关性。以

$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、MAVS和MFN1在不同手足口病患者中的表达

MAVS在EV71、CA16感染所致手足口病患者相对于GAPDH表达量均低于正常儿童中相对表达量,差异均有统计学意义($t = 3.450$ 、 $P = 0.002$, $t = 4.512$ 、 $P < 0.001$),但EV71所致手足口病轻症和重症患者MAVS相对表达量差异无统计学意义($t = 0.611$ 、 $P = 0.549$);CA16所致手足口病轻症和重症患者MAVS相对表达量差异亦无统计学意义($t = 0.270$ 、 $P = 0.790$),见表1。

EV71和CA16感染所致手足口病患者MFN1均显著低于正常儿童中表达量,差异均有统计学意义($t = 3.510$ 、 $P = 0.001$, $t = 4.232$ 、 $P < 0.001$)。MFN1在CA16所致手足口病重症患者表达水平高于轻症患者,差异有统计学意义($t = 2.150$ 、 $P = 0.045$);但MFN1在EV71所致手足口病轻症和重症患者表达水平未差异无统计学意义($t = 1.492$ 、 $P = 0.153$),见表1。

二、不同临床特征HFMD患儿MAVS和MFN1的表达

不同病情严重程度、性别、出生体重、EV71感染、呕吐、发热、热程、体温、易惊、嗜睡、惊厥、白细胞计数、中性粒细胞百分比、淋巴细胞百分比和中性粒细胞/淋巴细胞HFMD患儿的MAVS和MFN1的表达差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。而不同年龄患儿(≤ 3 岁 vs. > 3 岁)MAVS相对表达量差异有统计学意义($t = -2.327$ 、 $P = 0.025$),不同血糖水平(≤ 6.60 mmol/L vs. > 6.60 mmol/L)患儿MFN1表达差异有统计学意义($t = -2.351$ 、 $P = 0.026$)。见表2。

三、MAVS和MFN1表达的相关性以及和HFMD患儿临床特征的相关性分析

MAVS表达水平和MFN1表达量呈正相关(图1)。将表2中所筛选出与MAVS和MFN1表达水平有统计学差异的临床指标行相关性分析,显示MAVS相对表达水平与患儿年龄具有相关性($r = 0.339$ 、 $P = 0.030$);MFN1相对表达水平与患儿血糖水平($r = 0.442$ 、 $P = 0.004$)具有相关性,差异均有统计学意义。见图2。

表 1 MAVS 和 MFN1 在各组研究对象的表达 ($\bar{x} \pm s$, %)

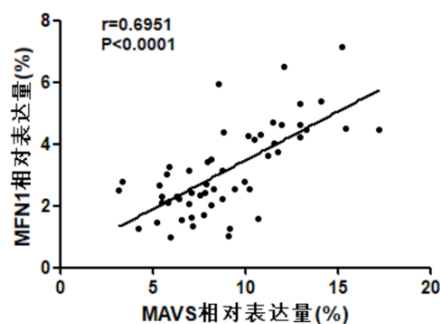
组别	例数	MAVS	MFN1
正常组	42	11.78 ± 3.42	4.38 ± 1.28
EV71感染组	40	8.42 ± 2.27	2.87 ± 1.20
轻症	22	8.71 ± 2.35	3.22 ± 1.14
重症	18	8.07 ± 2.26	2.44 ± 1.20
<i>t</i> 值		0.611	1.492
<i>P</i> 值		0.549	0.153
CA16感染组	42	7.40 ± 2.34	2.56 ± 1.22
轻症	26	7.29 ± 2.32	2.15 ± 0.95
重症	16	7.58 ± 2.52	3.23 ± 1.37
<i>t</i> 值		0.270	2.150
<i>P</i> 值		0.790	0.045
<i>F</i> 值		12.166	9.925
<i>P</i> 值		< 0.001	< 0.001
<i>t</i> _{正常组 vs. EV71感染组}		3.450	3.510
<i>P</i> _{正常组 vs. CA16感染组}		0.002	0.001
<i>t</i> _{正常组 vs. CA16感染组}		4.512	4.232
<i>P</i> _{正常组 vs. CA16感染组}		< 0.001	< 0.001
<i>t</i> _{EV71感染组 vs. CA16感染组}		1.421	0.813
<i>P</i> _{EV71感染组 vs. CA16感染组}		0.163	0.421

表 2 不同临床特征 HFMD 患儿 MAVS 和 MFN1 的表达

临床特征	例数/数值	MAVS相对表达量 (%)	MFN1相对表达量 (%)
性别			
男	48	8.22 ± 1.95	2.76 ± 1.21
女	34	7.44 ± 2.78	2.64 ± 1.24
<i>t</i> 值		1.065	0.302
<i>P</i> 值		0.294	0.765
年龄			
≤ 3岁	54	7.32 ± 2.14	2.46 ± 0.99
> 3岁	28	9.01 ± 2.36	3.21 ± 1.46
<i>t</i> 值		-2.327	-1.733
<i>P</i> 值		0.025	0.099
出生体重			
≤ 2 500 g	6	7.04 ± 1.84	1.63 ± 0.65
> 2 500 g	76	7.96 ± 2.38	2.80 ± 1.20
<i>t</i> 值		-0.656	-1.652
<i>P</i> 值		0.516	0.107
EV71			
阴性	42	7.40 ± 2.34	2.56 ± 1.22
阳性	40	8.42 ± 2.27	2.87 ± 1.20
<i>t</i> 值		-1.421	-0.813
<i>P</i> 值		0.163	0.421
呕吐			
否	64	7.79 ± 2.12	2.72 ± 1.20
是	18	8.29 ± 3.10	2.68 ± 1.31
<i>t</i> 值		-0.573	0.099
<i>P</i> 值		0.57	0.921
发热			
否	4	5.82 ± 0.06	2.69 ± 0.82
是	78	8.00 ± 2.34	2.71 ± 1.23
<i>t</i> 值		-1.304	-0.031
<i>P</i> 值		0.2	0.976

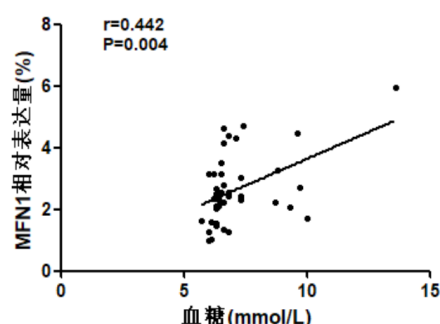
续表 2

热程			
≤ 3 d	34	7.46 ± 1.86	2.37 ± 1.35
> 3 d	48	8.21 ± 2.61	2.95 ± 1.05
<i>t</i> 值		-1.017	-1.539
<i>P</i> 值		0.316	0.132
体温 (°C)			
≤ 38	4	5.82 ± 0.06	2.69 ± 0.82
38~39	24	8.89 ± 2.40	2.65 ± 1.38
> 39	54	7.61 ± 2.25	2.74 ± 1.18
<i>F</i> 值		2.198	0.024
<i>P</i> 值		0.125	0.976
易惊			
否	44	8.34 ± 2.26	2.72 ± 1.11
是	38	7.38 ± 2.38	2.70 ± 1.34
<i>t</i> 值		1.322	0.048
<i>P</i> 值		0.194	0.962
嗜睡			
否	62	7.98 ± 2.44	2.83 ± 1.23
是	20	7.30 ± 1.31	1.88 ± 0.55
<i>t</i> 值		0.609	1.681
<i>P</i> 值		0.546	0.101
惊厥			
否	62	8.03 ± 2.59	2.68 ± 1.32
是	20	7.47 ± 1.29	2.81 ± 0.79
<i>t</i> 值		0.659	-0.302
<i>P</i> 值		0.514	0.764
白细胞			
≤ 15 × 10 ⁹ /ml	70	7.91 ± 2.49	2.74 ± 1.12
> 15 × 10 ⁹ /ml	12	7.83 ± 1.18	2.58 ± 1.74
<i>t</i> 值		0.073	0.289
<i>P</i> 值		0.942	0.774
中性粒细胞百分比			
≤ 49.65%	41	7.98 ± 2.55	2.74 ± 1.11
> 49.65%	41	7.81 ± 2.15	2.68 ± 1.33
<i>t</i> 值		0.241	0.171
<i>P</i> 值		0.811	0.865
淋巴细胞百分比			
≤ 54.3%	41	7.58 ± 2.28	2.72 ± 1.22
> 54.3%	41	8.20 ± 2.40	2.71 ± 1.23
<i>t</i> 值		-0.846	0.035
<i>P</i> 值		0.403	0.972
中性粒细胞/淋巴细胞			
≤ 1.021	41	8.10 ± 2.69	2.83 ± 1.21
> 1.021	41	7.68 ± 1.94	2.59 ± 1.22
<i>t</i> 值		0.571	0.643
<i>P</i> 值		0.572	0.524
血糖			
≤ 6.60 mmol/L	46	7.65 ± 2.14	2.34 ± 0.95
> 6.60 mmol/L	36	8.25 ± 2.61	3.24 ± 1.36
<i>t</i> 值		-0.816	-2.351
<i>P</i> 值		0.420	0.026



注: Pearson相关性分析

图1 MAVS和MFN1表达水平的相关性



注: Spearman相关性分析

图2 MFN1表达水平和血糖水平的相关性

讨 论

手足口病作为一种常见的急性传染病,主要致病病原体为EV71或CA16^[9],发病机制主要为病原体进入人体后,一方面作为病原体相关分子模式被机体模式识别受体识别,进而诱发炎症因子和I型干扰素的产生^[10];另一方面病毒蛋白破坏各种受体途径,抵消机体先天性免疫,减少I型干扰素的产生,进而促进病毒繁殖^[2-3];若机体免疫功能失调,病毒得以大量繁殖扩散则导致手足口病显性感染发生,故先天免疫在手足口病的发病机制中发挥重要作用^[11]。

MAVS是典型的细胞质模式识别受体RIG-I,黑素瘤分化相关基因5(melanoma differentiation-associated gene 5, MDA5)信号转导通路中的关键蛋白质^[12]。受到病毒刺激后,RIG-I和MDA5构象发生改变,与MAVS相互作用,进而激活干扰素调节因子3(interferon regulatory factor 3, IRF3)和NF- κ B等天然免疫相关通路并诱导干扰素表达^[13]。此外,病毒还可通过蛋白酶解MAVS抑制干扰素的表达进而实现天然免疫逃避^[7-8]。MAVS参与激活多种病毒感染后的先天免疫,包括甲型流感病毒^[14]、西尼罗河病毒^[15]和水疱性口炎病毒(vesicular stomatitis virus, VSV)等^[16],同时有研究发现EV71和CA16病毒可靶向感染细胞中的MAVS进而抑制I型干扰素的产生^[7-8]。MFN1和MFN2可通过形成同型或异型二聚体介导线粒体融合使线粒体的形状适应细胞稳态的变化^[17],MFN1是调节线粒体裂变/融合的关键蛋白^[18],可参与调节线粒体外膜干扰素- β 启动子刺激物1(interferon promoter stimulant 1, IPS-1),主要包括MAVS,VISA等RIG-I样受体下游分子等相关蛋白,进而

正向调节RIG-I介导的抗病毒天然免疫作用^[17, 19]。MFN1可介导多种病毒感染后I型干扰素的产生,包括流感病毒、脑心肌炎病毒及新城疫病毒(Newcastle disease virus, NDV)等^[19]。此外,病毒也可通过裂解MFN1实现免疫逃避,如登革热病毒可通过裂解MFN1破坏线粒体融合扩散病毒感染^[20]。

本研究首次将MAVS和MFN1两种线粒体免疫中的关键蛋白表达水平与手足口病患儿临床特征关联起来。本研究中手足口病患儿MAVS和MFN1表达水平均降低,既可解释为大量病毒在体内繁殖扩散,对MAVS和MFN1有裂解作用,也可解释为由于机体MAVS和MFN1水平低,继而诱发I型干扰素产生减少,抗病毒作用减弱继而病毒大量繁殖,抑或是二者兼之,尚需要进一步证实。此外,本研究还发现MAVS和MFN1的表达水平呈正相关,表明两种蛋白质或许在结构或者功能上具有一致性。有研究认为尽管MAVS在线粒体先天免疫中起核心作用,但MFN1可调控MAVS介导抗病毒反应,线粒体的动力学可能在线粒体抗病毒反应中起关键作用^[21],但MFN1和MAVS在结构或功能上的一致性尚需进一步验证。

以往研究认为免疫反应在手足口病重症化中具有重要作用^[22],免疫失衡可导致病毒在体内大量繁殖,且病毒直接攻击免疫细胞使其受损及促炎/抗炎反应的“细胞因子风暴”是病情加重的主要原因^[23-24]。本研究发现MFN1在CA16所致手足口病轻型和重型患者中表达水平不同,且MFN1水平反映的线粒体代谢状态也被认为在先天性免疫中具有精细的调节作用^[4],因此MFN1可能与CA16所致手足口病重症化有一定相关性,但仍需进一步验证。本研究还发现MFN1表达水平与患儿血糖水平具有一定的相关性,虽然差异有统计学

意义,但相关系数偏小,尚待进一步研究证实。而有研究^[25]认为MFN1是通过调节线粒体裂解/融合进而调控RIG-1样受体信号通路而影响天然免疫功能,此过程也依赖MAVS的参与,但本研究中MAVS表达水平在手足口病轻重症中差异不具有统计学意义,而MAVS相对表达水平与患儿年龄具有相关性,患儿年龄 ≤ 3 岁是HFMD重症高危因素^[1],但由于相关系数 r 偏小,MAVS相对表达水平与患儿年龄及HFMD的严重程度的相关性仍需进一步验证。提示MFN1可能通过MAVS以外的途径影响手足口病患儿的免疫功能,并进而影响重症化程度。相对较小的样本量可能会对研究结果产生影响,但总体来说,MAVS和MFN1可能是影响手足口病发病的重要因子,关注线粒体结构、功能及动力学对明确手足口病发病机制、确定可能的诊断指标具有一定参考价值。

参 考 文 献

- [1] 国家卫生健康委员会. 手足口病诊疗指南(2018年版)[J]. 传染病信息,2018,31(3):193-198.
- [2] Chen KR, Ling P. Interplays between enterovirus a71 and the innate immune system[J]. J Biomed Sci,2019,26(1):95.
- [3] Rui Y, Su J, Wang H, et al. Disruption of mda5-mediated innate immune responses by the 3c proteins of Coxsackievirus a16, Coxsackievirus a6, and enterovirus d68[J]. J Virol,2017,91(13): e00546-00517.
- [4] Banoth B, Cassel SL. Mitochondria in innate immune signaling[J]. Transl Res,2018,202:52-68.
- [5] Xu Y, Shen J, Ran Z. Emerging views of mitophagy in immunity and autoimmune diseases[J]. Autophagy,2020,16(1):3-17.
- [6] 宋杰, 胡雅洁, 李嘉祺, 等. EV-A71和CV-A16感染正常人呼吸道上皮细胞诱导差异性IFN-I产生通路相关基因表达的研究[J]. 病毒学报,2016,32(6):694-701.
- [7] Wang B, Xi X, Lei X, et al. Enterovirus 71 protease 2apro targets mavs to inhibit anti-viral type i interferon responses[J]. PLoS Pathog,2013,9(3):e1003231.
- [8] Feng Q, Langereis MA, Lork M, et al. Enterovirus 2apro targets mda5 and mavs in infected cells[J]. J Virol,2014,88(6):3369-3378.
- [9] Esposito S, Principi N. Hand, foot and mouth disease: Current knowledge on clinical manifestations, epidemiology, aetiology and prevention[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis,2018,37(3):391-398.
- [10] Rasti M, Khanbabaee H, Teimoori A. An update on enterovirus 71 infection and interferon type i response[J]. Rev Med Virol,2019,29(1):e2016.
- [11] Jin Y, Zhang R, Wu W, et al. Innate immunity evasion by enteroviruses linked to epidemic hand-foot-mouth disease[J]. Front Microbiol,2018,9:2422.
- [12] Ren Z, Ding T, Zuo Z, et al. Regulation of mavs expression and signaling function in the antiviral innate immune response[J]. Front Immunol,2020,11:1030.
- [13] 杨星星, 王凯, 陈晓娟, 等. 线粒体抗病毒信号蛋白(mavs)在宿主天然免疫信号通路中的调节作用[J]. 生物化学与生物物理进展,2013,40(5):397-405.
- [14] Moriyama M, Koshiba T, Ichinohe T. Influenza a virus m2 protein triggers mitochondrial DNA-mediated antiviral immune responses[J]. Nat Commun,2019,10(1):4624.
- [15] Roe K, Giordano D, Young LB, et al. Dendritic cell-associated mavs is required to control west nile virus replication and ensuing humoral immune responses[J]. PLoS One,2019,14(6):e0218928.
- [16] Song N, Qi Q, Cao R, et al. Mavs o-glcacylation is essential for host antiviral immunity against lethal rna viruses[J]. Cell Rep,2019,28(9):2386-2396.e2385.
- [17] Wolf C, López Del Amo V, Arndt S, et al. Redox modifications of proteins of the mitochondrial fusion and fission machinery[J]. Cells,2020,9(4):815.
- [18] Ma K, Chen G, Li W, et al. Mitophagy, mitochondrial homeostasis, and cell fate[J]. Front Cell Dev Biol,2020,8:467.
- [19] Onoguchi K, Onomoto K, Takamatsu S, et al. Virus-infection or 5'ppp-RNA activates antiviral signal through redistribution of IPS-1 mediated by MFN1[J]. PLoS Pathog,2010,6(7):e1001012.
- [20] Yu CY, Liang JJ, Li JK, et al. Dengue virus impairs mitochondrial fusion by cleaving mitofusins[J]. PLoS Pathog,2015,11(12):e1005350.
- [21] Koshiba T, Yasukawa K, Yanagi Y, et al. Mitochondrial membrane potential is required for mavs-mediated antiviral signaling[J]. Sci Signal,2011,4(158):ra7.
- [22] Pei X, Fan X, Zhang H, et al. Low frequency, weak mcp-1 secretion and exhausted immune status of peripheral monocytes were associated with progression of severe enterovirus a71-infected hand, foot and mouth disease[J]. Clin Exp Immunol,2019,196(3):353-363.
- [23] 张薇, 孙浩淼, 王洁, 等. 淋巴细胞亚群失衡与EV71型手足口病重症化的相关性手足口病患儿外周血CXC趋化因子配体10表达, T细胞及细胞因子与预后的相关性[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2019,13(3):239-244.
- [24] 李侗曾, 梁连春. 重症手足口病发病机制及治疗研究进展[J]. 中华临床感染病杂志,2014,7(2):183-187.
- [25] Goswami R, Majumdar T, Dhar J, et al. Viral degradosome hijacks mitochondria to suppress innate immunity[J]. Cell Res,2013,23(8):1025-1042.

(收稿日期: 2020-06-08)
(本文编辑: 孙荣华)

王沐淇, 李亚萍, 冯丹丹, 等. 手足口病患儿线粒体抗病毒蛋白和线粒体融合蛋白1的表达及其临床意义[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2021,15(1):46-52.