

干扰素诱导蛋白16-干扰素基因刺激因子通路在柯萨奇病毒A6型感染手足口病患儿的表达及其临床意义

李亚萍¹ 张萌¹ 李博驹¹ 刘晨瑞¹ 苟国娥¹ 李嘉昕³ 张玉凤³ 席淼³ 邓慧玲²

【摘要】目的 探索干扰素诱导蛋白16 (IFI16) 和干扰素基因刺激因子 (STING) 在柯萨奇病毒A6型 (CV-A6) 感染手足口病 (HFMD) 患儿的表达及其临床意义。**方法** 收集2023年5月至8月西安交通大学第二附属医院、西安市儿童医院和西安市中心医院收治的CV-A6感染HFMD患儿外周血标本55例, 同时匹配收集同期健康体检儿童血清20例作为对照。入组HFMD患儿根据疾病轻重程度分为轻症、重症患儿。采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测不同严重程度、急性期与恢复期患儿IFI16、环化GMP-AMP合酶 (cGAS)、STING、干扰素调节因子3 (IRF-3) 和 α 干扰素 (IFN- α) 的表达水平。**结果** 与对照组相比, 轻症CV-A6 HFMD患儿IFI16和STING的表达均升高, 而在重症CV-A6 HFMD患儿中则表达下降[15.92 (13.34, 19.13) ng/ml vs. 13.66 (11.91, 14.83) ng/ml; $Z = -2.200$ 、 $P = 0.028$; 1 345.45 (991.55, 1843.63) pg/ml vs. 1 072.26 (947.25, 1 180.97) pg/ml; $Z = -2.000$ 、 $P = 0.046$], 仅STING在重症CV-A6型HFMD患儿急性期与恢复期间表达差异具有统计学意义[1 072.26 (947.25, 1 180.97) vs. 1 665.29 (1 341.62, 1 961.83); $Z = -3.237$ 、 $P = 0.001$]; 与对照组相比, IFN- α 在轻症CV-A6 HFMD患儿表达降低[864.47 (721.41, 952.89) pg/ml vs. 715.08 (575.41, 896.69) pg/ml, $Z = -2.054$ 、 $P = 0.040$]; 但cGAS、IRF3在对照组、轻症和重症HFMD患儿间表达差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。Sperman相关性分析显示, IFI16和STING表达具有正相关性 ($r = 0.286$ 、 $P = 0.013$)。临床特征方面, 神经受累 (病理反射阳性) 患儿IFI16 ($Z = -3.307$ 、 $P = 0.001$) 和STING ($Z = -2.702$ 、 $P = 0.007$) 水平均低于病理反射阴性患儿, 有肢体抽动 ($Z = -2.489$ 、 $P = 0.013$)、精神差 ($Z = -2.542$ 、 $P = 0.011$) 和高血糖水平 ($Z = -2.828$ 、 $P = 0.005$) 患儿的IFI16水平也低于无以上特征的患儿, IFI16与血糖水平也具有负相关性 (Sperman相关性分析: $r = -0.427$ 、 $P = 0.001$)。**结论** CV-A6感染可激活IFI16-STING通路。IFI16和STING的表达与CV-A6型HFMD的重症化相关联, 其较高的表达水平可能是机体抵御重症化的保护因素。

【关键词】 手足口病; 脱氧核糖核酸感受器; 干扰素诱导蛋白16; 干扰素基因刺激因子

Expression and clinical significance of interferon gamma inducible protein 16-stimulator of interferon genes pathway in children with hand, foot and mouth disease infected by Coxsackie virus A6

Li Yaping¹, Zhang Meng¹, Li Boju¹, Liu Chenrui¹, Gou Guoe¹, Li Jiaxin³, Zhang Yufeng³, Xi Miao³, Deng Huiling².

¹Department of Infectious Diseases, Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, China; ²Department of Pediatrics, Xi'an Central Hospital, Xi'an 710003, China; ³Department of Infectious Diseases, Xi'an Children's Hospital, Xi'an 710002, China

Corresponding author: Deng Huiling, Email: denghuiling70@126.com

【Abstract】Objective To investigate the expression and clinical significance of interferon gamma

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2024.03.002

基金项目: 国家自然科学基金青年项目 (No. 81701632); 陕西省自然科学基金基础研究计划资助项目 (No. 2022JQ-916); 陕西省重点产业创新链 (群)-社会发展领域 (No. 2022ZDLSF01-05); 西安市创新能力强基计划-医学研究项目 (No. 21YXYJ006)

作者单位: 710004 西安市, 西安交通大学第二附属医院感染科¹; 710003 西安市, 西安市中心医院儿科²; 710002 西安市, 西安市儿童医院感染科³

通信作者: 邓慧玲, Email: denghuiling70@126.com

inducible protein 16 (IFI16) and stimulator of interferon genes (STING) of children with hand, foot and mouth disease (HFMD) infected by Coxsackie virus A6 (CV-A6). **Methods** The peripheral blood samples of 55 children with CV-A6 HFMD admitted to the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an Children's Hospital and Xi'an Central Hospital from May to August 2023 were collected, and 20 samples were collected from healthy children as controls. According to the severity of the disease, the children were divided into mild and severe cases. Enzyme-linked immunosorbent (ELISA) assay was used to detect the expression levels of IFI16, Cyclic GMP-AMP Synthase (cGAS), STING, interferon regulatory factor 3 (IRF-3) and interferon- α (IFN- α) in different severity, acute phase and recovery phase. **Results** Compared with control group, the expression of IFI16 and STING increased in mild CV-A6 HFMD children, and decreased in severe CV-A6 HFMD children [15.92 (13.34, 19.13) ng/ml vs. 13.66 (11.91, 14.83) ng/ml: $Z = -2.200$, $P = 0.028$; 1 345.45 (991.55, 1 843.63) pg/ml vs. 1 072.26 (947.25, 1 180.97) pg/ml: $Z = -2.000$, $P = 0.046$]. Only the expression of STING in children with severe CV-A6 HFMD was significantly different between the acute stage and the recovery stage [1 072.26 (947.25, 1 180.97) vs. 1 665.29 (1 341.62, 1 961.83): $Z = -3.237$, $P = 0.001$]. Compared with the control group, the expression of IFN- α in the mild CV-A6 HFMD group decreased [864.47 (721.41, 952.89) pg/ml vs. 715.08 (575.41, 896.69) pg/ml: $Z = -2.054$, $P = 0.040$]. There was no significant difference in the expression of cGAS and IRF3 among the control group, mild HFMD group and severe HFMD group (all $P > 0.05$). Sperman correlation analysis showed that IFI16 expression was positively correlated with STING expression ($r = 0.286$, $P = 0.013$). The expression of IFI16 ($Z = -3.307$, $P = 0.001$) and STING ($Z = -2.702$, $P = 0.007$) in children with nerve involvement (positive pathological reflex) were lower than those in children with negative pathological reflex. Children with limb twitching ($Z = -2.489$, $P = 0.013$), poor mental state ($Z = -2.542$, $P = 0.011$), and high blood glucose level ($Z = -2.828$, $P = 0.005$) also had lower IFI16 levels than those without such characteristics, and IFI16 was negatively correlated with blood glucose levels (Sperman correlation analysis: $r = -0.427$, $P = 0.001$). **Conclusions** CV-A6 infection can activate the IFI16-STING pathway. The expression of IFI16 and STING are associated with the severity of CV-A6-induced HFMD, and their higher expression levels may be a protective factor of the body against the progression to severe disease.

【Key words】 Hand, foot and mouth disease; Deoxyribonucleic acid receptor; Interferon inducible protein 16; Stimulator of interferon genes

手足口病 (hand, foot and mouth disease, HFMD) 是一种由肠道病毒感染引起的儿童常见传染病, 主要由肠道病毒71型 (enterovirus A71, EV-A71) 和柯萨奇病毒A16型 (Coxsackievirus A16, CV-A16) 引起, 然而, 近年来CV-A6感染病例比例逐渐增加, 成为主要的病原体^[1-3]。

固有免疫系统则是宿主抵御病原体入侵的第一道防线。近年研究显示, DNA感应器如环化GMP-AMP合酶 (cyclic GMP-AMP synthase, cGAS) 和干扰素诱导蛋白16 (interferon gamma inducible protein 16, IFI16), 能够通过识别胞质和核DNA来激活多条信号通路, 引发固有免疫应答^[4-6]。cGAS通过结合外源DNA来促进第二信使环化GMP-AMP (cyclic GMP-AMP, cGAMP) 的合成, 并激活干扰素基因刺激因子 (stimulator of interferon genes, STING), 最终触发干扰素的产生以抵御外来病原体感染或触发自身炎症反应。

STING作为DNA感应通路中的核心衔接分子, 桥接上游DNA传感器与下游效应器之间的信号转导^[6]。STING信号通路的激活也可以由除cGAs外的其他DNA传感器介导, 包括IFI16、DEAD盒解旋酶41 (DEAD-box helicase 41, DDX41) 和减数分裂重组蛋白11 (recombinant meiotic recombination, MRE11) 等^[7]。IFI16是含有吡喃和HIN结构域 (PYHIN) 的蛋白质家族成员, 最初被识别为涉及先天信号转导和病毒DNA感应的关键分子^[8], 最近研究又揭示了IFI16作为一种细胞内RNA结合蛋白, 在多种RNA病毒感染中起着关键作用^[9]。当STING被激活时, 其能作为一个信号转导的枢纽, 招募TANK结合激酶1 (TANK binding kinase 1, TBK1) 并激活干扰素调节因子3 (interferon regulatory factor 3, IRF-3), 促进 α 干扰素 (interferon- α , IFN- α) 的产生, 抵御外来病原体感染或触发自身炎症反应^[10-12]。

本团队前期研究发现EV71感染严重程度与PRRs通路相关的27个基因相关,包括IFI16、维甲酸诱导基因蛋白I(Retinoic acid-inducible gene I, RIG-I)、IRF7和E3连接酶三基序蛋白21(tripartite-motif protein 21, TRIM21),且证实了EV71感染患儿急性期血清中这些基因的表达与疾病严重程度显著相关^[13]。然而,IFI16和STING在由RNA病毒CV-A6引起的HFMD发病机理中的作用仍不清晰。为此,本研究通过收集不同严重程度CV-A6型HFMD患儿外周血样,检测上述分子的表达水平,以期证实IFI16-STING通路相关的蛋白水平与CV-A6型HFMD严重程度的关联,明确其对于HFMD患儿的临床意义,现报道如下。

资料与方法

一、研究对象

选取2023年5月至8月西安交通大学第二附属医院、西安市儿童医院和西安市中心医院收治的HFMD患儿血标本55例(病例组),同时匹配收集同期健康体检儿童血清标本20例作为对照组。入组HFMD患儿及轻症、重症的诊断标准根据国家卫生健康委员会制定的《手足口病诊疗指南(2018年版)》^[14],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(审批号:2023086)、西安市儿童医院(审批号:20230046)和西安市中心医院伦理委员会(审批号:LW202303)批准,且已取得入组患儿家属知情同意并已签署知情同意书。

二、研究方法

符合条件入组HFMD患儿经病原学检测均为CV-A6型,再根据疾病轻重程度按照标准分为轻症、重症患儿。所有入组患儿入院第1天清晨空腹取外周血作为急性期样本,同时取患儿出院时清晨空腹外周血作为恢复期样本,收集血浆,采用酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测IFI16、cGAS、STING、IRF-3和IFN- α 表达水平。同时收集HFMD患儿入院第1天的临床资料:性别、年龄、出生体重、临床症状(是否发热、皮疹、鼻塞、流涕、咳嗽、咽痛、食纳差、精神差、易惊、烦躁、肌无力、肢体抽动、抽搐、嗜睡,有无病理反射等)和实验室检查指标(血常规、血糖、转氨酶等);对照组为健康

儿童,收集年龄、性别、IFI16、cGAS、STING、IRF-3和IFN- α 表达水平。

三、统计学处理

采用SPSS 26.0软件对数据进行统计分析。研究对象性别、年龄分布、有无发热、肢体抽动、抽搐等临床症状,有无病理反射为计数资料以[例(%)]表示;白细胞、中性粒细胞百分比、空腹血糖水平等正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,中性粒细胞计数、丙氨酸氨基转移酶、乳酸脱氢酶等实验室指标为偏态分布计量资料,以中位数(四分位数间距)[M(P25, P75)]表示。对照组和病例组研究对象的性别和年龄比较采用 χ^2 检验,将其他临床和实验室指标转化为二分类变量,IFI16、cGAS、STING、IRF-3和IFN- α 表达为非正态分布计量资料,以中位数(四分位数)[M(P25, P75)]表示,两组间比较采用Mann-Whitney *U*检验;急性期和恢复期实验室检查指标为非正态分布配对样本,采用Wilcoxon符号秩检验;相关性分析采用Spearman相关分析。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、一般资料

纳入研究的CV-A6感染HFMD患儿共55例(病例组),其中轻症40例,重症15例,重症病例均出现了神经系统受累,处于HFMD第2期;男36例,女19例,年龄 ≤ 3 岁者36例,年龄 > 3 岁者19例;对照组儿童20例,其中男11例,女9例,年龄 ≤ 3 岁者17例,年龄 > 3 岁者3例,对照组和病例组研究对象年龄($\chi^2 = 2.703$ 、 $P = 0.100$)和性别($\chi^2 = 0.685$ 、 $P = 0.408$)差异无统计学意义。

二、IFI16、cGAS、STING、IRF-3和IFN- α 在各组研究对象的表达

ELISA结果显示,与对照组相比,轻症CV-A6 HFMD患儿IFI16($Z = -0.776$ 、 $P = 0.438$)和STING($Z = -0.674$ 、 $P = 0.500$)表达升高,但差异均无统计学意义,而IFN- α 表达下降($Z = -2.054$ 、 $P = 0.040$),差异有统计学意义;重症CV-A6 HFMD患儿IFI16($Z = -2.200$ 、 $P = 0.028$)和STING($Z = -2.000$ 、 $P = 0.046$)表达下降,差异均有统计学意义;IFN- α 表达下降($Z = -1.467$ 、 $P = 0.142$),但差异无统计学意义。对照组、轻症和重症HFMD患儿cGAS和IRF-3表达差

异亦无统计学意义 (P 均 > 0.05)，见表1。

三、IFI16、cGAS、STING和IFN- α 在HFMD患儿急性期与恢复期的表达

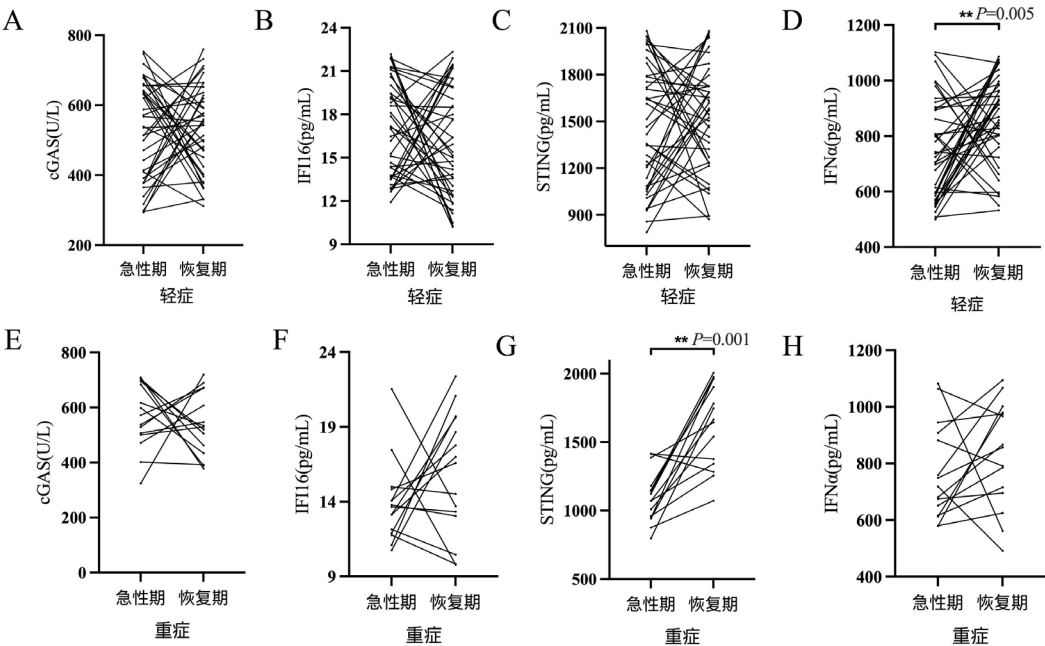
对40例轻症CV-A6感染HFMD患儿外周血ELISA检测显示，IFN- α 在急性期表达下降，恢复期表达升高，急性期与恢复期表达差异具有统计学意义[715.08 (575.41, 896.69) vs.

884.03 (763.04, 985.39) : $Z = -2.826$ 、 $P = 0.005$]。15例重症CV-A6感染HFMD患儿外周血显示STING在急性期表达下降，恢复期表达升高，急性期与恢复期表达差异具有统计学意义 [1 072.26 (947.25, 1 180.97) vs. 1 665.29 (1 341.62, 1 961.83) : $Z = -3.237$ 、 $P = 0.001$] (图1)。

表1 IFI16、cGAS、STING、IRF-3 和 IFN- α 在各组研究对象中的表达 [M (P25, P75)]

组别	例数	IFI16 (ng/ml)	cGAS (U/L)	STING (pg/ml)	IRF-3 (pg/ml)	IFN- α (pg/ml)
对照组	20	15.92 (13.34, 19.13)	562.34 (353.25, 609.44)	1345.45 (991.55, 1843.63)	103.28 (84.22, 136.87)	864.47 (721.41, 952.89)
轻症组	40	17.04 (13.67, 19.87)	553.29 (381.92, 652.61)	1441.03 (1 083.92, 1 792.79)	117.39 (100.84, 139.73)	715.08 (575.41, 896.69)
重症组	15	13.66 (11.91, 14.83)	572.07 (500.70, 694.95)	1 072.26 (947.25, 1 180.97)	132.46 (92.92, 150.20)	718.21 (616.62, 908.07)
K值		8.918	1.950	8.501	1.937	4.671
P值		0.012	0.377	0.014	0.380	0.097
Z ₁ 值		-0.776	-0.894	-0.674	-1.019	-2.054
P ₁ 值		0.438	0.371	0.500	0.308	0.040
Z ₂ 值		-2.200	-1.217	-2.000	-1.333	-1.467
P ₂ 值		0.028	0.224	0.046	0.191	0.142
Z ₃ 值		-2.891	-0.926	-2.910	-0.595	-0.643
P ₃ 值		0.004	0.354	0.004	0.552	0.521

注：Z₁、P₁：对照组 vs. 轻症组，Z₂、P₂：对照组 vs. 重症组，Z₃、P₃：轻症组 vs. 重症组



注：A~D：轻症CV-A6型HFMD；E~H：重症CV-A6型HFMD

图1 IFI16、cGAS、STING和IFN- α 在HFMD患儿急性期与恢复期的表达

四、IFI16、cGAS、STING、IRF-3和IFN-α的相关性

对照组和急性期HFMD全部患儿（75例）血清样本的IFI16、cGAS、STING、IRF-3和IFN-α的检测分析显示IFI16与STING表达水平呈显著正相关性（ $r = 0.286$ 、 $P = 0.013$ ）（图2A）。

五、不同临床特征HFMD患儿IFI16、cGAS、STING、IRF-3和IFN-α的表达

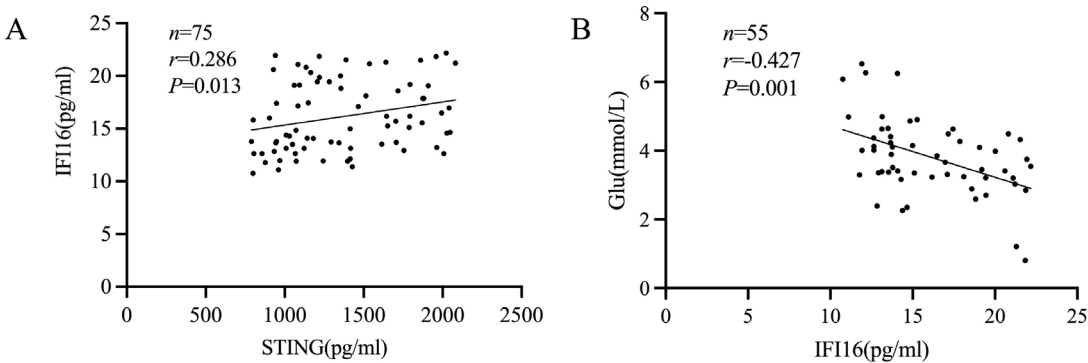
通过分析患儿居住地、住院天数、是否发热、最高体温、热程、有无皮疹、皮疹部位，有无鼻塞、流涕、咳嗽、咽痛、呕吐、头痛、

食纳差、精神差、易惊、烦躁、肌无力、肢体抽动、抽搐、嗜睡、病理反射等临床特征与血常规、CRP、PCT、血糖、转氨酶和心肌酶等实验室检查指标发现，有神经受累（病理反射阳性）患儿IFI16（ $Z = -3.307$ 、 $P = 0.001$ ）和STING（ $Z = -2.702$ 、 $P = 0.007$ ）水平均低于病理反射阴性患儿，有肢体抽动（ $Z = -2.489$ 、 $P = 0.013$ ）、精神差（ $Z = -2.542$ 、 $P = 0.011$ ）和高血糖水平（ $Z = -2.828$ 、 $P = 0.005$ ）患儿IFI16水平低于无此特征患儿（表2），将血糖水平作为计量资料分析显示IFI16水平和血糖水平间也呈一定负相关关系（ $r = -0.427$ 、 $P = 0.001$ ）（图2B）。

表 2 不同临床特征 HFMD 患儿 IFI16 和 STING 的表达 [M (P25, P75)]

临床特征	例数	IFI16 (ng/ml)	Z值	P值	STING (pg/ml)	Z值	P值
病理反射			-3.307	0.001		-2.702	0.007
阴性	40	17.04 (13.72, 19.87)			1 441.03 (1 074.60, 1 792.79)		
阳性	15	13.14 (11.91, 14.08)			1 122.88 (947.25, 1 243.11)		
肢体抽动			-2.489	0.013		-0.673	0.501
无	50	15.72 (13.63, 19.44)			1 313.31 (1 063.10, 1 709.28)		
有	5	12.14 (11.50, 14.12)			1 072.26 (984.99, 1 601.14)		
精神差			-2.542	0.011		-0.802	0.423
无	32	17.13 (13.71, 19.87)			1 349.11 (1 054.32, 1 775.21)		
有	23	14.07 (12.14, 16.48)			1 180.97 (1009.39, 1 614.36)		
血糖 ^a			-2.828	0.005		-1.330	0.184
< 3.81 mmol/L	28	17.60 (14.14, 20.98)			1 441.03 (1 043.16, 1 779.79)		
≥ 3.81 mmol/L	27	13.69 (12.64, 17.16)			1 149.90 (1 049.93, 1 414.69)		

注：^a：3.81 mmol/L 为纳入患儿血糖的平均值，因此以其为分界二分法进行比较



注：A：IFI16和STING相关性；B：IFI16和血糖水平相关性

图2 患儿IFI16与STING和血糖水平的相关性

讨 论

HFMD作为一种常见的儿童传染病,其病原谱近年有所变化,目前CV-A6已成为西安市HFMD的主导病原体,会导致伴随多种神经系统症状的重症患者的出现^[15]。IFI16是一种关键的DNA传感器,可触发下游STING依赖性I型IFN的产生和抗病毒免疫反应^[16]。STING作为IFI16通路最重要的一种衔接蛋白,被激活后的STING蛋白沿内质网-内质网高尔基体中间体(ER-Golgi intermediate compartment, ERGIC)-高尔基体方向转运,STING逐步多聚化聚集并招募关键激酶TBK1和IRF3以及众多的调控蛋白,促使IFN及干扰素刺激基因(interferon-stimulated genes, ISGs)的表达与分泌,进而抵御病原微生物的入侵以及维持组织稳态^[10, 17]。已有研究证实IFI16与广泛病毒感染相关的固有免疫应答息息相关^[18]。IFI16在与人类病原体单纯疱疹病毒1型(Herpes simplex virus-1, HSV-1)DNA基因组结合后,既诱导抗病毒细胞因子表达,协调病毒基因组的表观遗传沉默,减少蛋白质表达和病毒复制^[19]。IFI16能直接结合基孔肯雅病毒基因组RNA并限制病毒复制和成熟^[20];还通过其造血干扰素诱导的核抗原a(hematopoietic interferon-inducible nuclear a, HINA)结构域与甲型流感病毒RNA结合^[21],并且能通过其PYRIN(也称MEFV innate immunity regulator)结构域与RIG-I启动子直接结合促进RIG-I激活和促进IFN- β 的产生来抑制IAV复制。同样诺如病毒研究也发现IFI16和STING的敲减会导致被感染细胞中IFN水平显著下降,也相应增加了病毒复制^[22]。这些证据均表明,IFI16虽然最先作为DNA感受器被发现,但其在RNA病毒感染中也扮演重要角色。

本研究进一步证实了IFI16和STING在CV-A6感染中的作用。通过对2023年夏季CV-A6型HFMD患儿研究发现与对照组相比,IFI16和STING在轻症CV-A6型HFMD患儿表达升高,在重症CV-A6型HFMD患儿表达显著下降,且轻、重症患儿间表达具有显著差异。在对同一患儿急性期和恢复期观察中,重症患儿急性期与恢复期间STING表达差异显著,而cGAs在各组间表达无显著差异。进一步分析还发现发挥抗病毒作用的最终产物IFN- α 表达也减少。因此推测,尽管IFI16与cGAS同为DNA传感器,但IFI16似乎能够识别CV-A6这一RNA病毒,

并触发IFI16-STING通路启动抗病毒免疫反应,激活I型干扰素的产生。还有研究表明cGAS可与IFI16等其他因子协同作用以激活STING^[23],这一协同作用在CV-A6感染过程中的具体机制尚需进一步探究。本研究还发现, CV-A6感染所致HFMD患儿因免疫功能减弱导致IFI16产生减少,减弱了机体IFI16-STING通路反应从而减弱了机体抗病毒免疫应答;在重症患儿中观察到的IFI16和STING减少,进一步表明这些分子作为机体保护因素,其表达下调可能是重症化的指标。重症HFMD患儿急性期与恢复期IFI16水平差异无统计学意义,推测这可能与样本量较小有关,后续可扩大样本量或进行更深研究。与对照组相比, IFN- α 仅在轻症CV-A6 HFMD患儿表达降低,差异具有统计学意义,但在重症患儿可能因启动免疫反应导致产生增多,提示其可以作为是否发病的可能标志。

本研究结果还显示,IFI16和STING表达间呈正相关关系。有研究发现STING不仅作为IFI16的下游接头激活I型IFN转录,还直接与IFI16相互作用,其募集TRIM21通过泛素-蛋白酶体途径促进IFI16降解,负调控上游IFI16的稳定性,限制了抗病毒免疫过程中I型IFN的过量产生,保护细胞免受抗病毒免疫过程中的自我损伤,从而避免自身免疫性疾病^[24]。本研究也说明了在CV-A6感染过程中IFI16和STING相互作用,具体机制还有待后续深入研究。通过对HFMD患儿临床数据分析,还发现出现肢体抽动、精神差和病理反射阳性等神经系统症状患儿的IFI16和STING表达水平降低,这可能正是导致其重症化的原因,进一步说明了这些分子的相对高表达可能是机体抵御CV-A6感染发生重症化的保护因素。同时血糖较高患儿的IFI16水平较低,IFI16水平和血糖间具有一定的负相关性。血糖水平高也被认为是患儿易出现重症化的提示因素^[14, 25],虽然本研究患儿血糖水平还未达应激性高血糖程度,但或许IFI16与血糖水平的关系可进一步提示IFI16可作为CV-A6感染重症化的标志。

综上,本研究认为CV-A6感染会触发机体IFI16-STING通路而启动抗病毒免疫反应,诱导I型干扰素的产生;IFI16和STING可作为机体保护因子而应答肠道病毒感染,其表达水平降低可能是CV-A6型HFMD患儿重症化的一个标志。本研究仅初步在IFI16-STING通路的分子水平进行了探索,后期将进一步利用细胞学和动物学实验深入探索其

分子机制及与机体其他生命活动的相互作用。希望本研究能为HFMD发病机制提供新视角,并推动IFI16-STING通路在CV-A6感染和机体抗病毒免疫应答中作用机制的更深入研究。

参 考 文 献

- [1] 薛泽润, 吴瑞, 陈海龙, 等. 2019-2021年西安市手足口病的病原学特征分析[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2023, 43(5): 381-388.
- [2] Zhou XF, Qian K, Zhu CL, et al. Surveillance, epidemiology, and impact of the coronavirus disease 2019 interventions on the incidence of enterovirus infections in Nanchang, China, 2010-2022[J]. Front Microbiol, 2023, 14: 1251683.
- [3] Gao F, Liu P, Huo Y, et al. A screening study on the detection strain of Coxsackievirus A6: the key to evaluating neutralizing antibodies in vaccines[J]. Emerg Microbes Infect, 2024, 13(1): 2322671.
- [4] Pathare GR, Decout A, Glück S, et al. Structural mechanism of cGAS inhibition by the nucleosome[J]. Nature, 2020, 587(7835): 668-672.
- [5] Zhao BY, Xu PB, Rowlett CM, et al. The molecular basis of tight nuclear tethering and inactivation of cGAS[J]. Nature, 2020, 587(7835): 673-677.
- [6] Sodroski CN, Knipe DM. Nuclear interferon- stimulated gene product maintains heterochromatin on the herpes simplex viral genome to limit lytic infection[J]. P Natl Acad Sci USA, 2023, 120(45): e2310996120.
- [7] Huang RL, Ning Q, Zhao JH, et al. Targeting STING for cancer immunotherapy: From mechanisms to translation[J]. Int Immunopharmacol, 2022, 113(Pt A): 109304.
- [8] Cao L, Ji YX, Zeng LY, et al. P200 family protein IFI204 negatively regulates type I interferon responses by targeting IRF7 in nucleus[J]. PLoS Pathogens, 2019, 15(10): e1008079.
- [9] Cai CM, Tang YD, Xu GC, et al. The crosstalk between viral RNA- and DNA-sensing mechanisms[J]. Cell Mol Life Sci, 2021, 78(23): 7427-7434.
- [10] Decout A, Katz JD, Venkatraman S, et al. The cGAS-STING pathway as a therapeutic target in inflammatory diseases[J]. Nat Rev Immunol, 2021, 21(9): 548-569.
- [11] Wang L, Wen MY, Cao XT. Nuclear hnRNP A2B1 initiates and amplifies the innate immune response to DNA viruses[J]. Science, 2019, 365(6454): eaav0758.
- [12] Song JH, Mun SH, Yang H, et al. Antiviral mechanisms of saucerneol from against enterovirus A71, coxsackievirus A16, and coxsackievirus B3: role of mitochondrial ROS and the STING/TKB-1/IRF3 pathway[J]. Viruses-Basel, 2024, 16(1): 16.
- [13] Li M, Li YP, Deng HL, et al. DNA methylation and SNP in IFITM3 are correlated with hand, foot and mouth disease caused by enterovirus 71[J]. Int J Infect Dis, 2021, 105: 199-208.
- [14] 《手足口病诊疗指南》编写专家委员会. 手足口病诊疗指南(2018年版)[J]. 中华传染病杂志, 2018, 36(5): 257-263.
- [15] 张玉凤, 符佳, 王军, 等. 205例手足口病合并惊厥患儿的病原学及临床特征[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2021, 15(1): 53-59.
- [16] Fu YL, Zhan XX, You XL, et al. USP12 promotes antiviral responses by deubiquitinating and stabilizing IFI16[J]. PLoS Pathogens, 2023, 19(7): e1011480.
- [17] Chen C, Xu P. Cellular functions of cGAS-STING signaling[J]. Trends Cell Biol, 2023, 33(8): 630-648.
- [18] Kim B, Arcos S, Rothamel K, et al. Discovery of widespread host protein interactions with the pre-replicated genome of CHIKV using VIR-CLASP[J]. Mol Cell, 2020, 78(4): 624-640. e7.
- [19] Howard TR, Lum KK, Kennedy MA, et al. The nuclear DNA sensor IFI16 indiscriminately binds to and diminishes accessibility of the HSV-1 genome to suppress infection[J]. Msystems, 2022, 7(3): e0019822.
- [20] Thompson MR, Sharma S, Atianand M, et al. Interferon γ -inducible protein (IFI) 16 transcriptionally regulates type I interferons and other interferon-stimulated genes and controls the interferon response to both DNA and RNA viruses[J]. J Biol Chem, 2014, 289(34): 23568-23581.
- [21] Jiang Z, Wei F, Zhang Y, et al. IFI16 directly senses viral RNA and enhances RIG-I transcription and activation to restrict influenza virus infection[J]. Nat Microbiol, 2021, 6(7): 932-945.
- [22] Jahun AS, Sorgeloos F, Chaudhry Y, et al. Leaked genomic and mitochondrial DNA contribute to the host response to noroviruses in a STING-dependent manner[J]. Cell Rep, 2023, 42(3): 112179.
- [23] Almine JF, O'hare CAJ, Dunphy G, et al. IFI16 and cGAS cooperate in the activation of STING during DNA sensing in human keratinocytes[J]. Nat Commun, 2017, 8: 14392.
- [24] Li D, Wu R, Guo W, et al. STING-mediated IFI16 degradation negatively controls type I interferon production[J]. Cell Rep, 2019, 29(5): 1249-1260. e1244.
- [25] Qiu J, Lu XL, Liu X, et al. Derivation and validation of a mortality risk score for severe hand, foot and mouth disease in China[J]. Sci Rep-Uk, 2017, 7(1): 3371.

(收稿日期: 2024-03-16)

(本文编辑: 孙荣华)

李亚萍, 张萌, 李博驹, 等. 干扰素诱导蛋白 16-干扰素基因刺激因子通路在柯萨奇病毒 A6 型感染手足口病患儿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), 2024, 18(3): 135-141.