

肠道病毒 71 型感染致中枢神经系统损害及其免疫发病机制

陈友鹏 梁旭竞

肠道病毒 71 型 (enterovirus 71, EV71) 为小 RNA 病毒科 (picornavirida) 肠道病毒属 (enterovirus) 成员, 其核酸为单股正旋 RNA。1974 年 schmidt 等^[1] 首次从美国加利福尼亚州有中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 症状患者的标本中分离到 EV71, 此后其感染的流行范围遍及全球。EV71 与柯萨奇病毒 A 组 16 型 (Coxsackie A16, CA16) 为引起手足口病 (hand-foot-mouth-disease, HFMD) 的主要病原体, 好发于夏秋季, 多发于 5 岁以下儿童。由于 CA16 感染表现轻微, 在临床上较少有严重的中枢神经系统症状, 常预后良好。

一、我国 HFMD 疫情特点与 EV71 感染现状

最近几年来, 日本、马来西亚、新加坡等亚洲地区出现了 EV71 流行, 流行规模呈上升趋势, 并发重症 CNS 而导致死亡的病例也逐渐增多。自 2008 年 3 月份安徽省阜阳市出现疫情以来^[2], 几乎波及中国大陆所有省份和地区。卫生部疫情资料表明, 最近 3 年来全国 HFMD 病例急剧增多, 病死率从 2008 年的 25.8/100,000 上升至 2010 年的 52.9/100,000, 2010 年 1 至 9 月死亡人数达 829 例^[3]。卫生部将 2009 年 HFMD 疫情概括为 3 个特点: 疫情出现早, 报告病例多; 病例分布广, 呈逐步扩散; 以儿童为主, EV71 感染占多。为此, HFMD 已被列为 2010 年重大疾病防治项目, 包括重症病例调查与暴发疫情处置。

二、EV71 感染在中枢神经系统方面的表现与影响预后的因素

不同个体在 EV71 感染后临床表现复杂多样, 包括 HFMD、疱疹性咽峡炎, 严重者可累及神经系统、呼吸系统和循环系统, 形成复杂的疾病谱。多数患儿表现轻微, 可自愈。8% ~ 24% 急性发作可引起无菌性脑膜炎、脑干脑炎、急性脊髓灰质炎样麻痹、脑脊髓炎、神经源性肺水肿和心力衰竭等并发症, 甚至导致死亡, 这是本病引起患儿死亡的主要原因。重症存活患者常伴有神经系统后遗症^[4-6]。Chang 等^[4] 的 232 例累及 CNS 的儿童病例研究, 其中急性期有 25 例 (10.8%) 因心肺衰竭和脑干脑炎死亡; 在病后超过 1 个月的恢复期内, 还有 14 例 (6.0%) 患儿因深度昏迷或吸入性肺炎而死亡; 同时对 142 例患儿进行了长期随访, 其中的 16 例急性脊髓灰质炎样麻痹、5 例脑脊髓炎和 31 例合并心肺衰竭患儿中, 分别有

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2011.03.018

基金项目: 广东省医学科研基金项目 (项目编号 A2011348)

作者单位: 510630 广州, 暨南大学附属第一医院感染科

通讯作者: 陈友鹏, Email: typchen@jnu.edu.cn

9例(56%)、1例(20%)和18例(58%)出现了神经源性后遗症,如下肢无力和肌萎缩,甚至智商下降和认知功能障碍等神经发育迟缓的表现。对2008年安徽阜阳 HFMD 死亡病例回顾性分析,儿童年龄为3岁及以下,均有发热,还有精神差、呼吸困难、皮肤黏膜疹和发绀,并发 CNS 损害如脑炎、脑膜炎和脊髓炎,以及进展迅速的肺水肿、出血而死亡。多数病例出现外周血白细胞数(white blood cell, WBC)、天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、肌酸激酶同工酶(creatine kinase -myocardial band, CK-MB)和血糖升高^[7-8]。台湾一项对1997至2002年间 EV71 感染所致脑膜脑炎的202例重症患儿进行回顾性调查,其中需实施气管插管者72例,这与年龄<2岁、肺水肿或出血、低血压、偏瘫和头颅 MRI 检查阳性等因素有关^[9]。如早期出现神经源性肺水肿和低血压,其预后不良。

三、EV71 感染致 CNS 损伤机制与机体免疫在抵御 EV71 感染中的作用

不同个体 EV71 感染后临床表现的差异,除与病毒本身因素有关外,更重要的是由于不同个体对 EV71 感染所发生的免疫反应不同。但 EV71 感染引起 CNS 损伤机制及其影响结局的原因尚不清楚,主要与病毒和宿主因素有关,如 EV71 病毒的衣壳蛋白(viral protein, VP)、宿主细胞蛋白功能等。根据病毒衣壳蛋白 VP1 核苷酸序列差异,可将 EV71 分为 A、B、C 3 个基因型,其中 B 和 C 型又进一步分为多个亚型。该病毒的毒力机制尚未明确,但有研究显示 EV71 毒力决定簇是由多个基因位点共同作用形成的。近年来我国所分离得到 EV71 病毒株基本上为 C4 亚型^[10-12]。姚英民等^[13]对广州地区儿童 EV71 病毒株进行鉴定,确认为基因型 C4 亚型,这与 2009 年珠海 EV71 病毒株^[12]相同。但 BALB/c 小鼠致死性实验显示 6 株 EV71 C4 亚型病毒株分别来自 6 例不同临床表现的患儿,其毒力也不同^[14]。由于 VP1 区编码 EV71 的主要抗原决定簇,因此其具有高度的遗传多变性。目前对于同一地区 EV71 频繁发生基因型转换的现象尚无确切解释。因此,同一 EV71 流行病毒株在不同时间与地区、不同人群乃至不同个体感染后,患儿的临床表现不同,除与病毒毒力、感染病毒数量有关外,还与宿主本身的免疫状况密切相关。

目前对于 EV71 感染的发病机制尚不明了,也缺乏有效的疫苗或抗病毒药物来控制其暴发流行和改善病情与预后。有关宿主蛋白在 EV71 感染作用机制的认识刚刚开始,需要更深入地研究与确认。最近确认人 P-选择素糖蛋白配体-1(P-selectin glycoprotein ligand-1, PSGL-1)^[15]和清道夫受体 B2(human scavenger receptor class B-member 2, SCARB2; 又称之溶菌酶跨膜蛋白 II, lysosomal integral membrane protein II or CD36b like-2)^[16]为 EV71 的受体,但为两种不同的受体分子, EV71 感染致 CNS 损害的机理不明。PSGL-1 在淋巴细胞表面表达,故推测 EV71 与淋巴细胞表面 PSGL-1 结合后,诱导炎症因子的产生,继而导致脑膜炎或肺水肿;或者细胞因子损伤血脑屏障,导致病毒直接侵犯 CNS。

临床上,婴幼儿为 EV71 感染的易感人群。因此,不成熟的免疫功能可能与

EV71 感染发病率与病死率增加有关,并发脑干脑炎、肺水肿患儿体内外周血淋巴细胞下降、CD4⁺T 细胞、CD8⁺T 细胞减少以及细胞免疫功能低下^[17-18];重症患儿外周血 CD4⁺与 CD8⁺T 细胞也下降^[18]。这在小鼠动物实验中得到了类似结论^[19],淋巴细胞尤其是 B 淋巴细胞缺陷的小鼠很容易感染 EV71,而且 B 淋巴细胞、CD4⁺或 CD8⁺T 淋巴细胞缺陷的小鼠 EV71 感染后,其疾病严重性、病死率和组织病毒载量明显高于正常鼠。此外,感染前后使用病毒特异性中和抗体治疗能改善 B 细胞缺陷小鼠的病情、降低病死率及其病毒载量。临床上丙种球蛋白缺乏症者很容易出现 CNS 慢性埃可病毒感染^[20]。此前,一项流行病学调查 3 至 12 个月的婴儿血清 EV71 特异性中和抗体阳性率,92% ~ 94% 未检测出中和抗体^[21],提示婴儿并未从母体中获得其保护抗体,也就意味着细胞免疫在 EV71 感染中的作用更为重要。

然而,一些临床研究显示细胞免疫增加还与预后不佳相关。重症与后遗症患儿血液与脑脊液中白细胞数量升高,以淋巴细胞为主^[22-23];此外,尸检报告显示病毒和单核细胞都已侵犯 CNS^[24-25]。我国青岛地区 EV71 感染患儿研究显示,其体内 IFN- γ 表达水平增高^[26]。累及 CNS 的 EV71 感染者的临床表现和组织炎性反应表明,该感染为一种免疫病理损伤,而且糖皮质激素治疗有效。

因此,尽管宿主机体细胞免疫与体液免疫在 EV71 感染过程中的作用尚无一致结论。但可以明确的是,机体免疫功能低下的婴幼儿易感,同时重症化的可能性更大;至于 EV71 感染后宿主蛋白分子、B 或 T 淋巴细胞、Th1/Th2 细胞及其细胞因子,在 EV71 感染免疫防御或免疫损伤中何者发挥更为重要的作用及其作用机制,需要更深入的临床与动物模型研究加以证实。

四、小结

儿童 EV71 感染在我国正处于高发/流行时期,由于其可引起 CNS 近远期并发症甚至死亡而引起社会各界的高度关注。但目前对于 EV71 致病机理尤其是其 CNS 感染的认识尚不清楚。少部分患儿病情严重,出现神经源性损伤表现和死亡等并发症,除与 EV71 病毒毒力和数量有关外,与婴幼儿自身的免疫功能状态明确相关,但对于机体免疫功能的具体作用机制,尚有待于进一步阐明。

参 考 文 献

- 1 Schmidt NJ, Lennette EH, Ho HH. An apparently new enterovirus isolated from patients with disease of the central nervous system. *J Infect Dis*, 1974, 129(3): 304-309.
- 2 卜戈, 郭玲, 李治悦, 等. 阜阳市手足口病病例巢式 RT-PCR 诊断与结果分析. *中华疾病控制杂志*, 2009, 13(2): 111-113.
- 3 中国疾病预防控制中心法定传染病疫情报告. <http://www.chinacdc.cn/n272442/n272530/n272757/index.html> [2010-11-1].
- 4 Chang LY, Huang LM, Gau SS, et al. Neurodevelopment and cognition in children after enterovirus 71 infection. *N Engl J Med*, 2007, 356(12): 1226-1234.
- 5 McMin P, Stratov I, Nagarajan L, et al. Neurological manifestations of enterovirus 71 infection in children during an outbreak of hand, foot, and mouth disease in Western Australia. *Clin Infect Dis*, 2001, 32(2): 236-242.

- 6 Nolan MA, Craig ME, Lahra MM, et al. Survival after pulmonary edema due to enterovirus 71 encephalitis. *Neurology*, 2003, 60(10):1651-1656.
- 7 韩明锋, 陈晓枫, 冉献贵, 等. 重症手足口病死亡病例原因分析及防治对策. *安徽医学*, 2008, 29(4):350-351.
- 8 杜杰, 丁振涛, 万俊峰, 等. 阜阳市手足口病死亡患儿流行病学特征分析. *安徽医学*, 2009, 30(3):256-257.
- 9 Tsou YA, Cheng YK, Chung HK, et al. Upper aerodigestive tract sequelae in severe enterovirus 71 infection: predictors and outcome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2008, 72(1):41-47.
- 10 韩剑峰, 安康, 刘洪, 等. 河南新乡 2008 年手足口病病原分离鉴定及病毒基因组特征. *军事医学科学院院刊*, 2008, 32(6):523-526.
- 11 雷永良, 王晓光, 陈秀英, 等. 肠道病毒 71 型浙江毒株全基因组核苷酸序列测定分析. *中国卫生检验杂志*, 2009, 19(1):30-33.
- 12 林毅雄, 魏泉德, 张丽荣, 等. 2009 年珠海市肠道病毒 71 型分子流行病学特征分析. *华南预防医学*, 2010, 36(2):15-18.
- 13 姚英民, 谢健屏, 赖桂香, 等. 广州地区儿童肠道病毒 71 型分离与鉴定. *南方医科大学学报*, 2008, 28(10):1823-1824.
- 14 Chang GH, Lin L, Luo YJ, et al. Sequence analysis of six enterovirus 71 strains with different virulences in humans. *Virus Res*, 2010, 151(1):66-73.
- 15 Nishimura Y, Shimojima M, Tano Y, et al. Human P-selectin glycoprotein ligand-1 is a functional receptor for enterovirus 71. *Nat Med*, 2009, 15(7):794-797.
- 16 Yamayoshi S, Yamashita Y, Li J, et al. Scavenger receptor B2 is a cellular receptor for enterovirus 71. *Nat Med*, 2009, 15(7):798-801.
- 17 Chang LY, Hsiung CA, Lu CY, et al. Status of cellular rather than humoral immunity is correlated with clinical outcome of enterovirus 71. *Pediatr Res*, 2006, 60(4):466-471.
- 18 Wang SM, Lei HY, Huang KJ, et al. Pathogenesis of enterovirus 71 brainstem encephalitis in pediatric patients: roles of cytokines and cellular immune activation in patients with pulmonary edema. *J Infect Dis*, 2003, 88(4):564-570.
- 19 Lin YW, Chang KC, Kao CM, et al. Lymphocyte and antibody responses reduce enterovirus 71 lethality in mice by decreasing tissue viral loads. *J Virol*, 2009, 83(13):6477-6483.
- 20 McKinnev RE Jr, Katz SL, Wilfert CM. Chronic enteroviral meningoencephalitis in agammaglobulinemic patients. *Rev Infect Dis*, 1987, 9(2):334-356.
- 21 Chang LY, King CC, Hsu KH, et al. Risk factors of enterovirus 71 infection and associated hand-foot-mouth-disease/ herpangina in children. *Pediatrics*, 2002, 109(6):e88.
- 22 Chang LY, Hsia SH, Wu CT, et al. Outcome of enterovirus 71 infections with or without stage-based management: 1998 to 2002. *Pediatr Infect Dis J*, 2004, 23(4):327-332.
- 23 Hsia SH, Wu CT, Chang JJ, et al. Predictors of unfavorable outcomes in enterovirus 71-related cardiopulmonary failure in children. *Pediatr Infect Dis J*, 2005, 24(4):331-334.
- 24 Lum LC, Wong KT, Lam SK, et al. Fatal enterovirus 71 encephalomyelitis. *J Pediatr*, 1998, 133(6):795-798.
- 25 Yan JJ, Wang JR, Liu CC, et al. An outbreak of enterovirus 71 infection in Taiwan 1998: a comprehensive pathological, virological, and molecular study on a case of fulminant encephalitis. *J Clin Virol*, 2000, 17(1):13-22.
- 26 赵娜, 陈宗波, 钱娜, 等. IFN- γ +874 位点单核苷酸多态性和蛋白表达水平与肠道病毒 71 感染关系. *齐鲁医学杂志*, 2010, 25(4):315-316.

(收稿日期:2011-01-09)

(本文编辑:孙荣华)

陈友鹏, 梁旭竞. 肠道病毒 71 型感染致中枢神经系统损害及其免疫发病机制[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志:电子版*, 2011, 5(3):360-363.