

# 人肠道病毒71型感染及其防治研究进展

阎永红 刘顺爱 成军 梁璞

**【摘要】**手足口病主要发生在5岁以下婴幼儿,近年来在亚太地区多次暴发。其临床症状主要包括发热、食欲不振和疱疹等轻微症状,通常具有自限性;少数病例可进展,伴严重的中枢神经系统、呼吸系统和心血管系统并发症,甚至死亡。人肠道病毒71型(EV71)是手足口病最常见的病原体之一,且易导致重症病例,应引起高度重视。因此,本文阐述EV71感染机制与疫苗研究的最新进展,旨在为手足口病的预防与治疗提供一定启发和依据。

**【关键词】**手足口病;人肠道病毒71型;疫苗

**Progress on human enterovirus 71 infection and its prevention and treatment** Yan Yonghong, Liu Shunai, Cheng Jun, Liang Pu. Institute of Infectious Diseases, Beijing Key Laboratory of Emerging Infectious Diseases, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, 100015 Beijing, China

Corresponding author: Liang Pu, Email: liangpu8802@163.com

**【Abstract】** Hand, foot and mouth disease (HFMD) mainly occurs among children under 5 years old, which broke out many times in the Asia-Pacific region recently. The clinical symptoms of HFMD mainly include fever, anorexia, herpes and other mild symptoms, usually self-limited but a few cases were complicated with serious central nervous system, respiratory, cardiovascular system complications, and even death. Human enterovirus 71 (EV71) is one of the most common pathogens of HFMD, and it is more likely to lead to severe cases, which should be paid great attention. This review summarizes the latest progress of EV71 infection mechanism and vaccine research and development, and to provide some inspiration and basis for the prevention and treatment of HFMD.

**【Key words】** Hand, foot and mouth disease; Enterovirus 71; Vaccine

手足口病(hand, foot and mouth disease, HFMD)是高发于春夏季节的急性传染病,主要发生在5岁以下婴幼儿<sup>[1]</sup>;临床表现为短暂发热并伴有手、足、臀和腹股沟等部位的斑丘疹或疱疹以及口腔溃疡等,通常具有自限性,但有少数病例可伴严重的中枢神经系统、呼吸系统和心血管系统并发症,包括无菌性脑炎、急性迟缓性麻痹、肺水肿和心肌炎等<sup>[2]</sup>。HFMD可由多种肠道病毒感染导致,人肠道病毒71型(enterovirus 71, EV71)与柯萨奇病毒A16型(Coxsackievirus A16, CoxA16)是目前最主要的两种病原体,其中EV71具有嗜神经毒性,更易引发严重的神经系统并发症,甚至死亡<sup>[3]</sup>。病毒传播途径主要为粪-口途径或是接触患者鼻咽分泌物,偶尔也会因接触病毒污染的物品而间接感染<sup>[1]</sup>。现将EV71感染机制与疫苗研究的最新进展综述如下。

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2019.05.004

基金项目:国家重点研发计划“华北地区中国人遗传资源样本库集群建设”(No. 2016YFC1201703)

作者单位:100015北京,首都医科大学附属北京地坛医院传染病研究所;新发突发传染病研究北京市重点实验室

通信作者:梁璞,Email: liangpu8802@163.com

## 一、EV71感染流行病学

自1969年EV71于美国加利福尼亚州被首次发现以来,已多次引起世界范围内尤其是亚太地区HFMD大规模暴发:首次于1997年发生在马来西亚,造成41例儿童死亡;次年,我国台湾省也发生大规模EV71疫情,至少405例儿童产生严重神经系统并发症,其中78例死亡<sup>[4]</sup>;2008年,EV71疫情再次席卷我国台湾省,导致387例重症病例,14例死亡<sup>[5]</sup>;同年我国安徽省阜阳HFMD大暴发,也造成23例儿童死亡;此外,韩国、新加坡、越南、柬埔寨以及美国、荷兰、法国、英国等国家的省市也多有EV71疫情报告<sup>[6]</sup>。其中我国、韩国和越南近十年的EV71流行株多为C4亚型,而日本和马来西亚流行株则以B5亚型更为常见<sup>[7]</sup>。

## 二、EV71病毒颗粒结构

EV71为小RNA病毒科肠道病毒属A组的单股正链RNA病毒,无包膜,基因组长约7.4 kb,包括5'非编码区、P1、P2和P3三大编码区以及3'非编码区,其中P1区主要编码VP1~VP4四种结构蛋白,P2与P3区则分别编码NS2A~2C和NS3A~3D七种非结构蛋白<sup>[3]</sup>。EV71进入细胞后经过脱

衣壳作用释放出基因组RNA, 即刻翻译出1个多聚蛋白体, 经2A蛋白酶水解为前体蛋白P1、P2和P3, P1被3CD蛋白(病毒3C蛋白酶和3D RNA聚合酶复合体)切割为VP1、VP0和VP3三种结构蛋白, 组装为二十面体病毒核衣壳结构, VP0又继续水解为VP2和VP4<sup>[8]</sup>; 病毒RNA复制过程主要发生在囊泡复合体处, 依赖于3D RNA聚合酶, 最终病毒基因组与核衣壳组装为成熟子代病毒颗粒, 随宿主细胞破裂后释放到细胞间质而开始新的感染<sup>[9]</sup>; 而在此过程中, 宿主细胞蛋白合成则完全被病毒2A蛋白酶中止。根据VP1序列差异, EV71分为A、B、C共3种基因型, 11种基因亚型, 其中A型仅包含1种原型株BrCr, 而B型和C型则分别有B1~B5和C1~C5五种基因亚型<sup>[10]</sup>。

### 三、EV71的宿主细胞受体

目前研究已发现的EV71特异性细胞受体主要包括以下几种类型:

1. 清道夫受体B类II型(human scavenger receptor B2, hSCARB2): SCARB2又称为溶酶体整合膜蛋白II、LGP85或CD36b-2, 是一种表达在多种细胞表面的III型二次跨膜蛋白, 胞外结构域与EV71结合后形成SCARB2-EV71复合物, 通过网格蛋白依赖的内吞途径进入胞质, 经溶酶体作用后SCARB2构象发生变化, 介导EV71脱衣壳, 可见酸性环境对EV71脱衣壳过程十分重要; 鼠源SCARB2不能与EV71结合, 但在鼠细胞表面表达人SCARB2后, 即可对所有人源EV71毒株易感<sup>[11]</sup>; 可能因人神经元细胞表面的SCARB2介导了EV71的直接感染, 进而导致严重的中枢神经系统并发症<sup>[8]</sup>。

2. P-选择素糖蛋白配体-1(human P-selectin glycoprotein ligand 1, PSGL-1): 又称为CD162, 是一种高硫酸肝素化和糖基化的I型单次跨膜蛋白, 主要在白细胞表面持续性表达, 可能参与炎症早期过程中白细胞在血管内皮细胞间的聚集和移动; EV71与PSGL-1结合后通过小窝蛋白依赖途径内吞入细胞, 而抗-PSGL-1可以阻止该感染过程; 但序列分析发现约80%的EV71分离株均不能识别PSGL-1受体<sup>[12]</sup>。

3. 树突状细胞特异性细胞间黏附分子-3结合非整合素因子(dendritic cell specific intercellular-adhesionmolecule-3 grabbing non-integrin, DC-SIGN): 即CD209, 是一种表达在巨噬细胞和树突状细胞表面的C型凝集素受体, EV71通过该受体与树突状细胞结合, 转移至易感细胞而导致病毒扩散<sup>[13]</sup>。

4. 膜联蛋白A2(annexin A2, Anx2): Anx2属于膜蛋白家族, 是一种钙依赖性磷脂结合蛋白, 主要参与细胞内的生物膜聚集及质膜循环等过程; 有文献报道Anx2可与VP1结合并促进EV71感染<sup>[14]</sup>, 但其介导病毒进入细胞的方式尚未明确。

5. 硫酸乙酰肝素(heparan sulfate, HS)和唾液酸化聚糖: 目前已发现HS可作为多种病毒进入易感细胞的受体, 包括EV71和呼吸道合胞病毒等<sup>[15]</sup>。多种病原体表面的多糖结合蛋白均具有识别糖脂或唾液酸化糖蛋白的能力, 而唾液酸化聚糖通常在呼吸道和胃肠道上皮细胞表面大量表达, 因此其可能是EV71感染肠上皮细胞的受体<sup>[16]</sup>。

### 四、EV71疫苗研发进展

一系列报道已证实EV71感染可诱导中和抗体产生, 这为其疫苗研发奠定了理论基础, 目前已有商品化的EV71型灭活疫苗, 同时多种类型候选疫苗尚在研发, 如减毒活疫苗、病毒样颗粒、重组蛋白、重组质粒和多肽疫苗等。

1. 重组蛋白和合成多肽疫苗: 利用大肠埃希菌原核表达系统、酵母真核表达系统或杆状病毒表达系统表达EV71的VP1蛋白, 免疫模式动物后虽然也可诱导产生高水平的特异性抗-EV71并对机体提供保护, 但与全病毒灭活疫苗的免疫效果相比, 中和抗体效价依然较低, 且仅能对低剂量EV71攻击起到保护作用<sup>[17]</sup>。SP70是VP1蛋白表面的线性中和表位, 在所有EV71亚型间均高度保守, 免疫SP70合成多肽可有效诱导中和抗体产生<sup>[18]</sup>, 但合成多肽易降解, 需配合佐剂以增强免疫原性。

2. 病毒样颗粒(virus-like particles, VLPs)疫苗: 病毒样颗粒在形态上与天然病毒颗粒非常相似, 主要由病毒结构蛋白组成, 因不含病毒基因组而不能自发复制感染, 是构建候选疫苗的安全之选; 研究表明EV71 VLPs免疫小鼠的抗血清可有效保护新生乳鼠在EV71致死性攻击下存活<sup>[19]</sup>。在此基础上又相继出现了表面有EV71中和表位SP70的CVA16嵌合VLPs以及嵌合表达SP70的乙型肝炎病毒核心蛋白VLPs, 经免疫小鼠证实两者均可诱导高效价的保护性中和抗体的产生<sup>[20-21]</sup>。

3. DNA疫苗和重组质粒疫苗: 直接免疫EV71 VP1编码基因虽然也可诱导特异性中和抗体产生, 但效价普遍不高<sup>[22]</sup>; 若将其转入减毒鼠伤寒沙门菌后再免疫母鼠, 则其子代乳鼠可有效抵御EV71的致死性攻击<sup>[23]</sup>; 如将EV71 P1与3CD蛋白编码基因共同整合入重组腺病毒颗粒免疫动物, 可显著提高特异性中和抗体效价, 并诱导特异性细胞免疫<sup>[24]</sup>; 另有学者利用番茄表达EV71 VP1蛋白, 口服免疫后, 不但能够有效诱导特异性体液和细胞免疫反应, 还可以产生一定水平的抗EV71特异性分泌型IgA抗体<sup>[25]</sup>。

4. 减毒活疫苗: 对猕猴免疫EV71 BrCr株减毒活疫苗后虽然可诱导高水平特异性中和抗体的产生, 且对所有基因型EV71感染均有交叉保护作用<sup>[26]</sup>, 但免疫后猕猴出现了轻微的中枢神经系统症状, 说明疫苗株仍然保存了其神经嗜性, 存在毒力恢复的安全隐患。因此有学者构建了高保真的EV71减毒株, 通过对病毒3D RNA聚合酶的L123F和G64R两处氨基酸位点进行修饰而实现减毒, 作为减毒活疫苗备

选株具有更好的前景<sup>[27]</sup>。

5. 全病毒灭活疫苗: 制备全病毒灭活疫苗是短期内预防和控制EV71感染最直接有效的途径, 因此EV71全病毒灭活疫苗研究进展最为迅速。近年来已有5种候选EV71灭活疫苗的I期和II期临床试验均证实疫苗接种不但能够有效诱导高效价中和抗体, 还可以诱导特异性T细胞免疫应答, 且不引起接种者明显炎症反应; 其中由北京微谷生物医药有限公司、北京科兴生物制品有限公司和中国医学科学院医学生物学研究所研发的EV71全病毒灭活铝佐剂疫苗以C4亚型作为疫苗原型株, 至少有3万余例婴幼儿参与了III期临床试验, 在保证随机化、双盲以及设置安慰剂对照的前提下; 试验证实该儿童使用EV71灭活疫苗的安全性, 能够有效预防90%以上EV71感染导致的HFMD或疱疹性咽峡炎以及80%以上EV71感染导致的其他病症, 且对不同基因亚型EV71感染均具有交叉保护作用<sup>[28-30]</sup>。因此, 2015年12月, 国家食品药品监督管理总局(Food and Drug Administration, FDA)批准了由中国医学科学院医学生物学研究所及北京科兴生物制品有限公司研发生产的EV71型灭活疫苗(人二倍体细胞)上市申请, 目前易感婴幼儿只需通过区一级疾病预防控制中心提前预约即可接种EV71灭活疫苗。

### 五、抗EV71治疗药物

近20年来, EV71曾多次引发亚太地区HFMD大暴发, 已成为继脊髓灰质炎后又一个严重威胁低龄儿童健康的公共卫生问题; 为此, 抗EV71治疗药物如小分子药物或特异性抗体制剂应运而生, 目前此两种药物主要的抗病毒作用机制为:

1. 小分子药物: 目前在研的小分子药物主要有以下4种作用途径: ①药物干预EV71与宿主细胞表面受体结合并通过内吞作用进入胞内的过程; 采用普利康纳利与BPR0Z-194-吡啶基咪唑烷酮复合物与VP1结合, 阻止其构象改变, 干扰EV71进入细胞的过程<sup>[31]</sup>; 初乳中的铁结合糖蛋白, 即乳铁蛋白, 也可通过与VP1结合阻止感染进程<sup>[32]</sup>。②药物降低病毒蛋白酶活性; EV71核衣壳的组装离不开多种蛋白酶作用, 已有报道发现芦平曲韦能够降低3C蛋白酶活性抑制EV71复制<sup>[33]</sup>。③药物干扰病毒复制; 核苷类似物利巴韦林以及非核苷类似物DTriP-22等能够通过抑制3D RNA聚合酶活性干扰EV71复制过程<sup>[34-35]</sup>; 病毒3A蛋白及其前体蛋白3AB对EV71的复制也十分关键<sup>[36]</sup>, 也是未来药物潜在的作用靶点。④药物干扰病毒基因组翻译; 因EV71基因组RNA 5'端无帽子结构, 其翻译起始主要依赖于核糖体内部进入位点(internal ribosome entry site, IRES), 目前黄酮类药物山奈酚已被证实可改变IRES特异性反式作用元件结构而抑制IRES活性, 进而干扰EV71的翻译进程<sup>[37]</sup>。

2. 特异性的小干扰RNA和单克隆抗体: 人工合成的小

干扰RNA(small interfering RNA, siRNA)可以特异性干扰病毒基因表达, 其中NS3D的siRNA已证实能够有效抑制EV71感染<sup>[38]</sup>; 另外, EV71特异性中和抗体也可直接阻止病毒感染的扩散, 目前已发现的中和表位主要集中在结构蛋白VP1上, 也有少数研究发现位于VP2和VP3上的中和表位<sup>[39]</sup>, 其中Mab51与10D3两种单克隆抗体在所有EV71亚型间均具有普遍的中和效能, Mab51主要识别VP1氨基酸序列215\_KQEKD\_219处的1个高度保守的线性表位; 而10D3识别VP3蛋白knob区域中高度保守的一个构象表位<sup>[40]</sup>; 虽然已证实被动免疫产生的中和抗体能够有效保护小鼠在EV71致死性攻击后免于死亡, 但对已发生的EV71感染却无明显的效果。

综上所述, 手足口病在亚太地区的反复暴发已成为严重的婴幼儿公共卫生问题, 但尚无确切有效的治疗药物, 目前我国率先研发的EV71灭活疫苗虽已批准上市, 但疫苗的远期评价和普及工作仍任重道远; 且HFMD另一重要病原体CoxA16的疫苗研发尚无突破性进展, 因此, 制备EV71/CoxA16二价疫苗或预防多种肠道病毒感染的多价疫苗为HFMD诊疗主要的研究方向。

### 参 考 文 献

- [1] Omaña-Cepeda C, Martínez-Valverde A, Sabater-Recolons M, et al. A literature review and case report of hand, foot and mouth disease in an immunocompetent adult[J]. BMC Res Notes, 2016, 9(1):165.
- [2] Kim BI, Ki H, Park S, et al. Effect of climatic factors on hand, foot, and mouth disease in South Korea, 2010-2013[J]. PLoS One, 2016, 11(6):e0157500.
- [3] Solomon T, Lewthwaite P, Perera D, et al. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of enterovirus 71[J]. Lancet Infect Dis, 2010, 10(11):778-790.
- [4] Ping-Chin C, Shou-Chien C, Kow-Tong C. The current status of the disease caused by enterovirus 71 infections: epidemiology, pathogenesis, molecular epidemiology, and vaccine development[J]. Int J Environ Res Public Health, 2016, 13(9):890-904.
- [5] Wang SM, Ho TS, Lin HC, et al. Reemerging of enterovirus 71 in Taiwan: the age impact on disease severity[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2012, 31(6):1219-1224.
- [6] Lee KY. Enterovirus 71 infection and neurological complications[J]. Korean J Pediatr, 2016, 59(10):395-401.
- [7] Yang SG, Wu J, Ding C, et al. Epidemiological features of and changes in incidence of infectious diseases in China in the first decade after the SARS outbreak: an observational trend study[J]. Lancet Infect Dis, 2017, 17(7):716-725.
- [8] Cox JA, Hiscoc JA, Solomon T, et al. Immunopathogenesis and virus-host interactions of enterovirus 71 in patients with hand, foot and mouth disease[J]. Front Microbiol, 2017, 8(11):2249.
- [9] Yi EJ, Shin YJ, Kim JH, et al. Enterovirus 71 infection and vaccines[J]. Clin Exp Vaccine Res, 2017, 6(1):4-14.
- [10] Tee KK, Lam TT, Chan YF, et al. Evolutionary genetics of human enterovirus 71: origin, population dynamics, natural selection, and seasonal periodicity of the VP1 gene[J]. J Virol, 2010, 84(7):3339-3350.
- [11] 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.
- [12] Nishimura Y, Lee H, Hafenstein S, et al. Enterovirus 71 binding to PSGL-1 on leukocytes: VP1-145 acts as a molecular switch to control receptor interaction[J]. *PLoS Pathog*,2013,9(7):e1003511.
- [13] Ren X, Ma L, Liu QW, et al. The molecule of DC-SIGN captures enterovirus 71 and confers dendritic cell-mediated viral trans-infection[J]. *Virol J*,2014,11(1):47-53.
- [14] 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.
- [15] Tan CW, Poh CL, Sam IC, et al. Enterovirus 71 uses cell surface heparan sulfate glycosaminoglycan as an attachment receptor[J]. *J Virol*,2013,87(1):611-620.
- [16] 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(9):141-146.
- [17] Kim YI, Song JH, Kwon BE, et al. Pros and cons of VP1-specific maternal IgG for the protection of Enterovirus 71 infection[J]. *Vaccine*,2015,33(48):6604-6610.
- [18] Foo DG, Alonso S, Phoon MC, et al. Identification of neutralizing linear epitopes from the VP1 capsid protein of Enterovirus 71 using synthetic peptides[J]. *Virus Res*,2007,125(1):61-68.
- [19] Kim HJ, Son HS, Lee SW, et al. Efficient expression of enterovirus 71 based on virus-like particles vaccine[J]. *PLoS One*,2019,14(3):e0210477.
- [20] Zhao H, Li HY, Han JF, et al. Novel recombinant chimeric virus-like particle is immunogenic and protective against both enterovirus 71 and Coxsackievirus A16 in mice[J]. *Sci Rep*,2015,5(1):7878-7885.
- [21] Ye X, Ku Z, Liu Q, et al. Chimeric virus-like particle vaccines displaying conserved enterovirus 71 epitopes elicit protective neutralizing antibodies in mice through divergent mechanisms[J]. *J Virol*,2014,88(1):72-81.
- [22] Tung WS, Bakar SA, Sekawi Z, et al. DNA vaccine constructs against enterovirus 71 elicit immune response in mice[J]. *Genet Vaccines Ther*,2007,5(4):6-18.
- [23] Chiu CH, Chu C, He CC, et al. Protection of neonatal mice from lethal enterovirus 71 infection by maternal immunization with attenuated *Salmonella enterica* serovar Typhimurium expressing VP1 of enterovirus 71[J]. *Microbes Infect*,2006,8(7):1671-1678.
- [24] Tsou YL, Lin YW, Shao HY, et al. Recombinant adeno-vaccine expressing enterovirus 71-like particles against hand, foot, and mouth disease[J]. *PLoS Negl Trop Dis*,2015,9(4):e0003692.
- [25] Chen HF, Chang MH, Chiang BL, et al. Oral immunization of mice using transgenic tomato fruit expressing VP1 protein from enterovirus 71[J]. *Vaccine*,2006,24(15):2944-2951.
- [26] Arita M, Nagata N, Iwata N, et al. An attenuated strain of enterovirus 71 belonging to genotype a showed a broad spectrum of antigenicity with attenuated neurovirulence in cynomolgus monkeys[J]. *J Virol*,2007,81(17):9386-9395.
- [27] Meng T, Kwang J. Attenuation of human enterovirus 71 high-replication-fidelity variants in AG129 mice[J]. *J Virol*,2014,88(10):5803-5815.
- [28] Zhu FC, Meng FY, Li JX, et al. 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[J]. *Lancet*,2013,381(9882):2024-2032.
- [29] Zhu F, Xu W, Xia J, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of an enterovirus 71 vaccine in China[J]. *N Engl J Med*,2014,370(9):818-828.
- [30] Li R, Liu L, Mo Z, et al. An inactivated enterovirus 71 vaccine in healthy children[J]. *N Engl J Med*,2014,370(9):829-837.
- [31] Zhang G, Zhou F, Gu B, et al. In vitro and in vivo evaluation of ribavirin and pleconaril antiviral activity against enterovirus 71 infection[J]. *Arch Virol*,2012,157(4):669-679.
- [32] Weng TY, Chen LC, Shyu HW, et al. Lactoferrin inhibits enterovirus 71 infection by binding to VP1 protein and host cells[J]. *Antiviral Res*,2005,67(1):31-37.
- [33] Lu G, Qi J, Chen Z, et al. Enterovirus 71 and Coxsackievirus A16 3C proteases: binding to rupintrivir and their substrates and anti-hand, foot, and mouth disease virus drug design[J]. *J Virol*,2011,85(19):10319-10331.
- [34] Kishimoto C, Crumpacker CS, Abelmann WH. Ribavirin treatment of murine coxsackievirus B3 myocarditis with analyses of lymphocyte subsets[J]. *J Am Coll Cardiol*,1988,12(5):1334-1341.
- [35] Chen TC, Chang HY, Lin PF, et al. Novel antiviral agent DTriP-22 targets RNA-dependent RNA polymerase of enterovirus 71[J]. *Antimicrob Agents Chemother*,2009,53(7):2740-2747.
- [36] Arita M, Takebe Y, Wakita T, et al. A bifunctional anti-enterovirus compound that inhibits replication and the early stage of enterovirus 71 infection[J]. *J Gen Virol*,2010,91(Pt 11):2734-2744.
- [37] Tsai FJ, Lin CW, Lai CC, et al. Kaempferol inhibits enterovirus 71 replication and internal ribosome entry site (IRES) activity through FUBP and HNRP proteins[J]. *Food Chem*,2011,128(2):312-322.
- [38] Tan EL, Tan TM, Tak Kwong Chow V, et al. Inhibition of enterovirus 71 in virus-infected mice by RNA interference[J]. *Mol Ther*,2007,15(11):1931-1938.
- [39] Ng Q, He F, Kwang J. Recent progress towards novel EV71 anti-therapeutics and vaccines[J]. *Viruses*,2015,7(12):6441-6457.
- [40] Kiener TK, Jia Q, Meng T, et al. A novel universal neutralizing monoclonal antibody against enterovirus 71 that targets the highly conserved “knob” region of VP3 protein[J]. *PLoS Negl Trop Dis*,2014,8(5):e2895.

(收稿日期: 2019-03-26)

(本文编辑: 孙荣华)

阎永红, 刘顺爱, 成军, 等. 人肠道病毒 71 型的感染及其防治研究进展[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2019,13(5):366-369.