

- [14] Thorley-Lawson DA, Hawkins JB, Tracy SI, et al. The pathogenesis of Epstein-Barr virus persistent infection[J]. Curr Opin Virol, 2013, 3(3): 227-232.
- [15] Kempkes B, Robertson ES. Epstein-Barr virus latency: current and future perspectives[J]. Curr Opin Virol, 2015, 14(10): 138-144.
- [16] 张黎明, 朱彩霞, 蔡启良. 人类肿瘤病毒介导缺氧信号致病机制的研究进展[J]. 微生物与感染, 2014, 9(3): 131-138.
- [17] Tao M, Patel H, Babapoor-Farrokhran S, et al. KSHV induces aerobic glycolysis and angiogenesis through HIF-1-dependent upregulation of pyruvate kinase 2 in Kaposi's sarcoma[J]. Angiogenesis, 2015, 18(4): 477-488.
- [18] Brechot C, Kremsdorf D, Soussan P, et al. Hepatitis B virus (HBV)-related hepatocellular carcinoma (HCC): molecular mechanisms and novel paradigms[J]. Pathol Biol (Paris), 2010, 58(4): 278-287.
- [19] Fu S, Zhou RR, Li N, et al. Hepatitis B virus X protein in liver tumor microenvironment[J]. Tumor Biology, 2016, 37(12): 15371-15381.
- [20] Melamed A, Laydon DJ, Khatib HA, et al. HTLV-1 drives vigorous clonal expansion of infected CD8(+) T cells in natural infection[J]. Retrovirology, 2015, 12(1): 91-100.
- [21] Cheng H, Ren T, Sun SC. New insight into the oncogenic mechanism of the retroviral oncoprotein Tax[J]. Protein Cell, 2012, 3(8): 581-589.
- [22] Lin MV, King LY, Chung RT. Hepatitis C virus-associated cancer[J]. Annu Rev Pathol, 2015, 10(1): 345-370.
- [23] Wang YH, Jiang YA, Zhou JX, et al. Hepatitis C virus promotes hepatocellular carcinogenesis by targeting TIPE2, a new regulator of DNA damage response[J]. Tumor Biology, 2016, 37(11): 15265-15274.
- [24] Kim Y, Joo KM, Jin J, et al. Cancer stem cells and their mechanism of chemo-radiation resistance[J]. Int J Stem Cells, 2009, 2(2): 109-114.
- [25] Vardy J, Tannock I. Cognitive function after chemotherapy in adults with solid tumours[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2007, 63(3): 183-202.
- [26] Amer MH. Gene therapy for cancer: present status and future perspective[J]. Mol Cell Ther, 2014, 2(1): 1-19.

(收稿日期: 2017-04-12 修回日期: 2017-06-27)

## • 综 述 •

# Th1/Th2、Th17/Treg 平衡与原因不明复发性流产相关性的研究进展\*

吴金玉<sup>1</sup>综述, 冯晓玲<sup>2△</sup>审校

(1. 黑龙江中医药大学, 黑龙江哈尔滨 150040; 2. 黑龙江中医药大学附属第一医院妇科二科, 黑龙江哈尔滨 150040)

**关键词:** Th1/Th2; Th17/Treg; 原因不明复发性流产

**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2017.22.030

**文献标识码:** A

**文章编号:** 1673-4130(2017)22-3156-04

健康母体在妊娠期间与胎儿存在免疫耐受, 如果免疫耐受的状态遭到破坏则会引起排斥反应, 进而引起流产。当母体连续 2 次或 2 次以上在妊娠不到 20 周的时候出现自然流产, 即形成所谓原因不明复发性流产(URSA), 目前研究显示, 造成 URSA 的主要原因是由于免疫耐受遭到破坏。CD4<sup>+</sup> T 细胞能够按照其自身具备的功能分为辅助性 T 细胞(Th)和调节性 T 细胞(Treg), 随着 Th17 细胞的发现, 生殖免疫学的 Th1/Th2 模式逐渐发展为 Th1/Th2/Th17/Treg 模式<sup>[1]</sup>。现就 Th1/Th2、Th17/Treg 平衡与 URSA 相关性的研究进展作如下综述。

## 1 CD4<sup>+</sup> T 概述

T 细胞来自造血干细胞, 于胸腺内分化成熟后形成 CD4<sup>+</sup> 和 CD8<sup>+</sup> 2 个亚群。CD4<sup>+</sup> 亚群占 T 细胞总数的 65%, 与 MHC-II 分子相匹配; CD8<sup>+</sup> 亚群占 35%, 与 MHC-I 分子相匹配。CD4<sup>+</sup> 亚群分为 Treg 细胞和 Th 细胞, 其中 Treg 细胞进

一步分为自然性 Treg 和诱导性 Treg 这两大类型, 与妊娠免疫有密切关联的主要是 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Treg 细胞<sup>[5]</sup>; Th 细胞包含 Th0、Th1、Th2、Th17 等 4 个亚型, Th0 在不同的条件下能够不断向 Th1、Th2、Th17 及 Treg 进行分化, 最终形成了具有整体性的生殖免疫细胞网络, 其在妊娠免疫耐受相关机制中按照功能的不同发挥着不同的生物学效应。母体内胎胞界面部分免疫微环境是能够决定妊娠结局的关键因素。Dimova 等<sup>[2]</sup> 研究结果显示, 早孕女性蜕膜组织中的 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Treg 细胞水平较未孕女性高, 提示子宫内膜是母体密切接触滋养细胞的地方。在黄体期, 子宫内膜会出现多种免疫细胞, 这些免疫细胞中的主要组织相容性复合体 II 类抗原分子被 CD4<sup>+</sup> T 识别后产生多种免疫效应。

## 2 Th1/Th2 平衡

**2.1 Th1/Th2 与妊娠免疫** Th1/Th2 免疫在整个妊娠免疫中是极为重要的部分, 长期以来受到研究人员的重视。1986

\* 基金项目: 高等学校博士学科点专项科研资金资助项目(20132327110004); 国家自然科学基金资助项目(81574014)。

△ 通信作者, E-mail: doctorfxl@163.com。

年, Mosmann 等<sup>[3]</sup> 研究在大鼠体内发现了 Th1 与 Th2 亚群, 随后在人体内也发现这两个亚群。

Th1 主要通过  $\gamma$ -干扰素 INF- $\gamma$ 、白细胞介素(IL)-2 和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )介导细胞免疫反应, 导致机体产生炎症与组织损伤。在成功的胚胎种植中, 部分中等活性的 Th1 型细胞因子起到了积极影响, TNF- $\alpha$  与 IFN- $\gamma$  在胚胎种植前后能够参与血管构建和转型过程中。过度表达的 Th1 型细胞因子对妊娠会产生不利影响; 过量的 IFN- $\gamma$  会让胎儿组织相容性白细胞抗原(HLA) I 类和 II 类分子呈现过表达状态, 使得源自父亲这一方的 HLA 被源自母亲这一方的 T 细胞当成同种异体抗原, 从而激活血管内皮促凝血素促使血栓的形成和诱发炎症反应, 出现胎儿排斥的情况, 抑制胚胎着床, 对胚胎的正常生长发育起到不良作用。除此之外, TNF- $\alpha$  和 IFN- $\gamma$  还会引起协同效应, 活化自然杀伤(NK)细胞, 造成胎儿死亡<sup>[4]</sup>。TNF- $\alpha$  对血管平滑肌收缩产生的收缩效应能够对胎儿的循环系统产生破坏作用, 严重时会出现栓塞, 造成死胎的现象; TNF- $\alpha$  与 IL-2 一起还能够让 NK 细胞转化为具有细胞毒性的 LAK 细胞, 使胎盘栓塞, 造成死胎。

Th2 通过分泌 IL-4、IL-6、IL-10 介导体液免疫反应, 能够抑制炎症, 减少组织损伤。1993 年, Wegmann 等<sup>[5]</sup> 研究发现妊娠母鼠外周血 IL-4、IL-6、IL-10 水平增高, 而 IFN- $\gamma$  水平降低, 提示妊娠是在 Th2 基础上的正常生理过程。Marzi 等<sup>[6]</sup> 研究也发现, 在女性的正常妊娠过程中, IFN- $\gamma$  与 IL-2 处于低水平, 而 IL-4 与 IL-10 则相反, 同样提示正常妊娠是以 Th2 为主的过程。

**2.2 Th1/Th2 细胞平衡与 URSA** 在一般情况下, Th1/Th2 细胞之间存在着一种平衡, 但是这种平衡是一种负反馈的动态平衡<sup>[7]</sup>。IL-2 和 IFN- $\gamma$  在促进 Th1 分化、成熟的过程中, 对 Th2 产生了抑制效应; IL-4、IL-6、IL-10 又限制 IL-2 和 IFN- $\gamma$  介导的免疫损伤和疾病; IL-4 能抑制 LAK 细胞产生, 减少 T 细胞上 IL-2 受体的生成, 调节单核细胞的功能, 减少 IL-1 和 TNF- $\alpha$  的生成; IL-10 则可以抑制淋巴细胞产生 IFN- $\gamma$ , 减少其对滋养细胞的杀伤。

Th1 型细胞因子与 Th2 型细胞因子交互构成了蜕膜局部细胞因子网络。妊娠过程取决于 Th1/Th2 平衡, 若平衡受损则可能导致 URSA<sup>[8]</sup>。国外学者 Tangri 等<sup>[9]</sup>通过动物实验证实, 习惯性流产的孕鼠胎盘中 IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$  和 IL-2 具有高表达倾向, 正常孕母则没有这个特点。Hill 等<sup>[10]</sup> 临床研究表明, URSA 女性外周血 IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$  存在高表达, IL-4 和 IL-10 处于低表达状态, 而正常妊娠女性则刚好相反。Lissauer 等<sup>[11]</sup> 的临床观察提示, 非 URSA 女性体内 IL-6、IL-10 水平明显高于 URSA 女性, 反过来 URSA 女性 IFN- $\gamma$  却超过非 URSA 女性。国内学者居中立等<sup>[12]</sup> 研究也有同样发现。综合多方研究表明, 正常妊娠的维持与母胎界面 Th1/Th2 平衡有关。正常妊娠过程中免疫应答向 Th2 型偏倚, 将保护胚胎免遭母体免疫系统排斥, 利于受精卵着床和胎儿发育, 维持妊娠正常进行; 而 URSA 是一种 Th1 现象, Th1/Th2 平衡受损、Th1 型细胞因子分泌增多、细胞免疫增强会导致 URSA 发生。

### 3 Th17/Treg 平衡

**3.1 Th17/Treg 细胞与妊娠免疫** Treg 细胞是某些有着免疫抑制性功能的细胞亚群, 在保护胎儿免受母胎界面同一种类的异体免疫应答攻击过程中起着重要作用。1995 年, Sakagu-

chi 等<sup>[13]</sup> 在其研究中第一次提到 Treg 细胞, 这种细胞发现于小鼠外周血和脾脏中, 是属于 CD4<sup>+</sup> T 的 CD25 分子的亚群, 可以抑制自身反应性 T 细胞的活化, 而且自主性地参与到免疫应答与免疫耐受的有关调控之中。2001 年, Stephens 等<sup>[14]</sup> 在人类胸腺与外周血之中发现了具有天然性的 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Treg, 其在人类 CD4<sup>+</sup> T 细胞中占据 5%~15%。Treg 细胞分泌转化生长因子  $\beta$ (TGF- $\beta$ ) 和 IL-10 等, 进行免疫抵制调节。有关研究已经被证实, 在 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Treg 的发育和功能之中, 叉状螺旋转录因子(Foxp3)起到了极为关键性的作用<sup>[15]</sup>。IL-2 细胞因子是调节 Treg 稳态的关键, 它利用还并未成熟的 Treg 增加表达 Foxp3 与 CD25, 促使其向着成熟 Treg 进行分化作用。妊娠中 Treg 呈现出具有动态性、变化性的有关特点。在妊娠的初期子宫内膜中, Treg 大概占据 CD4<sup>+</sup> T 细胞的 10%, 尤其是在妊娠中期时更是达到高峰, 在足月妊娠中大约占 CD4<sup>+</sup> T 细胞的 14%, 而在分娩之后就会回到一般的低水平<sup>[16]</sup>。Sugiyama 等<sup>[17]</sup> 研究指出, CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Treg 能够平衡子宫内膜的免疫耐受状态, 从而维持妊娠的正常进行。在妊娠免疫中, Treg 细胞可以产生较好的免疫抑制作用。IL-10、TGF- $\beta$  水平和妊娠耐受具有相关性, 其水平下降是 URSA 发生的关键性因素。

2005 年, Harrington 等<sup>[18]</sup> 第一次提出 Th17 的概念。与 Th1、Th2 细胞不同, Th17 细胞是一类新的 CD4<sup>+</sup> T 亚群, 具有 IL-23 依赖性, 能以较高水平分泌出 IL-17, 参与炎症反应与其自身免疫性疾病。视黄醇类核内受体  $\gamma$ t 是控制 Th17 细胞分化的关键转录因子<sup>[19]</sup>。IL-17 是 Th17 细胞特征的效应因子, 可以介导组织细胞出现趋化因子, 对胎儿产生排斥作用。Th17 有着独立分化与发育调节的有关机制, 是利用 Th0 细胞分化而来的, 而不必依赖于 Th1 和 Th2 分化相关的关键信号转导因子。Xiao 等<sup>[20]</sup> 研究报道, 在孕鼠和人的子宫内膜、滋养细胞中都存在 IL-17 的表达, 提示 IL-17 在妊娠免疫中具有很大的作用; Lissauer 等<sup>[21]</sup> 报道正常妊娠的 Th17 细胞水平相对较低; Okoye 等<sup>[22]</sup> 研究显示, 正常早孕孕妇 Th17 细胞水平偏低。因为 Th17 细胞有着促排斥反应, 妊娠时蜕膜组织中 Th17 细胞增多能够对妊娠的持续造成不良影响。在妊娠免疫之中, Th17 细胞能够让妊娠免疫耐受程度下降。

**3.2 Th17/Treg 平衡与 URSA** Treg 与 Th17 的作用正好相反, Treg 对免疫耐受起促进作用, 而 Th17 对免疫耐受产生了一定的阻碍作用。Th17/Treg 组成了除 Th1/Th2 外相对较为独立的另外一组细胞因子网络。Treg 细胞与 Th17 细胞都是由最初的 T 细胞分化得来的, 分化成为中间细胞之后, 其后续的分化方向是依靠周围的细胞因子决定。TGF- $\beta$  介导 T 细胞分化为 Treg, 可是在添加 IL-6 之后分化中止, 转向 Th17 方向。由此可见, IL-6 对 T 细胞的分化方向起着决定性意义。

国内 URSA 研究学者李维宏等<sup>[23]</sup> 提出, URSA 女性外周血 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Treg 水平低于非 URSA 女性。Lissauer 等<sup>[24]</sup> 选用正常妊娠模型小鼠(BALB/C $\times$ CBA/J)和自然流产模型小鼠(CBA/J $\times$ DBA/2)进行实验并发现, 流产模型小鼠 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Treg 在数量和功能上都呈现出某种程度的降低, 妊娠诱导的 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Treg 在母腹内的胎胞耐受中产生了重要作用。Wu 等<sup>[25]</sup> 研究显示, URSA 女性外周血和子宫内膜 Th17/Treg 处于一种失衡状态, 偏向 Th17。多方研究表明, 正常情况下 Th17/Treg 是平衡的, 两者互相产生抑制而保持着

免疫的稳定状态。如果 Th17/Treg 失去平衡,则 Th17 增多且 Treg 减少,将下调母体对胎儿的免疫抑制,从而导致 URSA。在妊娠期间,剂量较大雌性激素能够有效促进 Treg 的增多和 Th17 的降低,孕激素则减少脐血干细胞向着 Th17 进行分化,并以此调节 Treg 的功能。

#### 4 Th1/Th2 和 Th17/Treg 平衡的相互调控

CD4<sup>+</sup> T 细胞间的功能和分化相互关联。IL-2 还能够采用下调数种 Th17 细胞分化有关基因的表达,充分抑制 Th17 细胞进行分化。IL-6 与 TGF- $\beta$  对 Th17 的分化非常重要,两者一起可以引起大量 Th17 生成,IL-17 则进一步促使 IL-6 的产生;而 IL-6 缺乏时,TGF- $\beta$  却不能促进 Th17 的分化。有研究显示,TGF- $\beta$  的水平对于 T 细胞向 Th17 或 Treg 分化也有着至关重要的意义<sup>[26]</sup>。当 TGF- $\beta$  处在一种较低水平的时候,它会连同 IL-6 一起促使 Th17 进行分化;一旦 TGF- $\beta$  处在一种较高水平的时候,就能够诱导 FoxP3 的表达,让 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Treg 细胞对 Th17 产生抑制作用。IL-17 和 IL-6 能有效抑制 Th1 的功能,让 Treg 向 Th17 进行转换。在 IL-10 发挥作用的情况下,Th17 同样能够向着 Treg 进行转换;Treg 能够让 Th1、Th2、Th17 发生一定的调控效应,其功能效应产生异常与免疫排斥有着极大的关联性。妊娠期间的母体对胎儿这一种相同种类的异体移植物的免疫耐受,不只是靠着 Th1/Th2 的平衡,也依靠 Th17/Treg 的平衡。这 4 种不相同的 CD4<sup>+</sup> T 细胞亚群有关细胞因子组成的妊娠免疫的完整性体系,对于维持妊娠非常关键,如果其平衡受到影响或者损耗,那么就会引发 URSA 的产生。

#### 5 小 结

迄今为止,URSA 的发病原因仍不明了。但随着 Th1/Th2/Th17/Treg 细胞模式被广泛认识,Th1/Th2、Th17/Treg 平衡和 URSA 的相关性受到人们的普遍关注。对 Th1、Th2、Th17、Treg 之间的相互调控机制进行深入研究,获得治疗 URSA 的新靶点是 URSA 免疫治疗的关键。

#### 参考文献

- [1] Wu H, Wang K, Li G, et al. Effects of transcutaneous acupuncture electrical stimulation on the imbalance of Th1, Th2, Th17 and Treg cells following thoracotomy of patients with lung cancer[J]. *Exp Ther Med*, 2016, 11(2): 495-502.
- [2] Dimova T, Nagaeva O, Stenqvist AC, et al. Maternal foxp3 expressing CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup> CD25<sup>-</sup> regulatory T-cell populations are enriched in human early normal pregnancy decidua: a phenotypic study of paired decidua and peripheral blood samples[J]. *Am J Reprod Immunol*, 2011, 66(s1): 44-56.
- [3] Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, et al. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins[J]. *J Immunol*, 1986, 136(7): 2348-2357.
- [4] Lim HS, Jin SE, Kim OS, et al. Alantolactone from *Saussurea lappa* exerts antiinflammatory effects by inhibiting chemokine production and STAT1 phosphorylation in TNF- $\alpha$  and IFN- $\gamma$ -induced in HaCaT cells[J]. *Phytother Res*, 2015, 29(7): 1088-1096.
- [5] Wegmann TG, Lin H, Guilbert L, et al. Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a TH2 phenomenon? [J]. *Immunology today*, 1993, 14(7): 353-356.
- [6] Marzi M, Vigano A, Trabattoni D, et al. Characterization of type 1 and type 2 cytokine production profile in physiologic and pathologic human pregnancy[J]. *Clin Exp Immunol*, 1996, 106(1): 127-133.
- [7] 李自雄, 张琪, 林吉, 等. 乙型肝炎病毒所致非可控性炎症恶性转化的可能机制[J]. *生物化学与生物物理进展*, 2014, 41(1): 9-16.
- [8] Wu M, Zhu Y, Zhao J, et al. Soluble costimulatory molecule sTim3 regulates the differentiation of Th1 and Th2 in patients with unexplained recurrent spontaneous abortion [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(6): 8812.
- [9] Tangri S, Wegmann TG, Lin H, et al. Maternal anti-placental reactivity in natural, immunologically-mediated fetal resorptions[J]. *J Immunol*, 1994, 152(10): 4903-4911.
- [10] Hill JA, Polgar K, Anderson DJ. T-helper 1-type immunity to trophoblast in women with recurrent spontaneous abortion[J]. *Jama*, 1995, 273(24): 1933-1936.
- [11] Lissauer D, Goodyear O, Khanum R, et al. Profile of maternal CD4 T-cell effector function during normal pregnancy and in women with a history of recurrent miscarriage[J]. *Clinical Science*, 2014, 126(5): 347-354.
- [12] 居中亮, 范丽安, 陆丽华, 等. T 辅助细胞 1, 2 细胞因了平衡与正常妊娠及习惯性流产关系的初步探讨[J]. *中华妇产科杂志*, 2000, 35(8): 473-475.
- [13] Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, et al. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases[J]. *J Immunol*, 1995, 155(3): 1151-1164.
- [14] Stephens LA, Mottet C, Mason D, et al. Human CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> thymocytes and peripheral T cells have immune suppressive activity in vitro[J]. *Eur J Immunol*, 2001, 31(4): 1247-1254.
- [15] Fontenot JD, Gavin MA, Rudensky AY. Foxp3 programs the development and function of CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> regulatory T cells[J]. *Nat Immunol*, 2003, 4(4): 330.
- [16] Abumaree MH, Abomaray FM, Alshehri NA, et al. Phenotypic and functional characterization of mesenchymal stem/multipotent stromal cells from decidua parietalis of human term placenta[J]. *Reprod Sci*, 2016, 23(9): 1193-1207.
- [17] Sugiyama D, Nishikawa H, Maeda Y, et al. Anti-CCR4 mAb selectively depletes effector-type FoxP3<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> regulatory T cells, evoking antitumor immune responses in humans[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(44): 17945-17950.
- [18] Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR, et al. Interleukin

- 17-producing CD4<sup>+</sup> effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages[J]. Nat immunol, 2005, 6(11): 1123-1132.
- [19] Guo Y, MacIsaac KD, Chen Y, et al. Inhibition of ROR $\gamma$ T skews TCR $\alpha$  gene rearrangement and limits T cell repertoire diversity[J]. Cell Reports, 2016, 17(12): 3206-3218.
- [20] Xiao S, Yosef N, Yang J, et al. Small-molecule ROR $\gamma$ t antagonists inhibit T helper 17 cell transcriptional network by divergent mechanisms[J]. Immunity, 2014, 40(4): 477-489.
- [21] Lissauer D, Goodyear O, Khanum R, et al. Profile of maternal CD4 T-cell effector function during normal pregnancy and in women with a history of recurrent miscarriage[J]. Clin Sci, 2014, 126(5): 347-354.
- [22] Okoye IS, Coomes SM, Pelly VS, et al. MicroRNA-containing T-regulatory-cell-derived exosomes suppress pathogenic T helper 1 cells[J]. Immunity, 2014, 41(1): 89-103.
- [23] 李维宏, 牟晓玲. 脂联素对不明原因复发性流产患者外周血 Th17/Treg 细胞分群及细胞因子水平的影响[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2015, 35(7): 1004.
- [24] Lissauer D, Goodyear O, Khanum R, et al. Profile of maternal CD4 T-cell effector function during normal pregnancy and in women with a history of recurrent miscarriage[J]. Clin Sci, 2014, 126(5): 347-354.
- [25] Wu HX, Jin LP, Xu B, et al. Decidual stromal cells recruit Th17 cells into decidua to promote proliferation and invasion of human trophoblast cells by secreting IL-17[J]. Cell Mol Immunol, 2014, 11(3): 253-262.
- [26] Liu HP, Cao AT, Feng T, et al. TGF- $\beta$  converts Th1 cells into Th17 cells through stimulation of Runx1 expression[J]. Eur J Immunol, 2015, 45(4): 1010-1018.
- (收稿日期: 2017-04-12 修回日期: 2017-07-11)

• 综 述 •

## 肠道病毒 71 型致病机制及检测方法研究进展\*

马东礼<sup>1</sup>, 刘必忱<sup>1</sup>综述, 钟 山<sup>2△</sup>审校

(深圳市儿童医院: 1. 检验科; 2. 内科, 广东深圳 518038)

**关键词:** 肠道病毒 71 型; 手足口病; 致病

**DOI:** 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2017. 22. 031

**文献标识码:** A

**文章编号:** 1673-4130(2017)22-3159-03

肠道病毒 71 型(EV71)是引起婴幼儿手足口病的主要病原体之一<sup>[1]</sup>。受 EV71 病毒感染的患者因免疫反应不同会有不同的表现症状, 主要为手、足、口、咽峡等处疱疹和发热、皮疹等轻微症状, 但部分婴幼儿可能出现中枢神经系统感染及心肌炎等, 严重威胁到婴幼儿的健康。因此对 EV71 致病机制和早期检测的研究十分必要。目前, 学者们对 EV71 的发病机制有一定的认识, 但仍然需要进一步探索。EV71 感染检测的主要途径有分子生物学检测和血清学检测, 各具特色。本文主要对 EV71 的致病机制和检测方法研究进展作一综述。

### 1 EV71 的致病机制

EV71 是小 RNA 病毒, 入侵人体后会先在小肠形成原发灶, 并在淋巴结中大量复制, 其表面的核衣壳能促进病毒与宿主组织结合, 衣壳上的特殊脂筏能协助其进入组织细胞。EV71 表达的半乳糖凝集素 1 蛋白保护病毒体在宿主中复制不受影响, 从而促进其感染<sup>[2-4]</sup>。EV71 感染后 3 d 左右会有少量病毒入侵血流, 主要播散到网状内皮组织和其他靶组织。由于免疫系统的差异, 感染者表现出不同的临床症状: 部分感染者由于其免疫力较强, 可以控制病毒感染和播散而无临床表现, 称为无症状感染者; 部分感染者由于免疫力较弱, 大约 2 d 后会出现持续性重度菌血症, 同时大量病毒播散至脑、脑膜、脊髓、心脏、黏膜和皮肤等靶组织引起炎症性病变。多数患者也

能在自身免疫防御的作用下使病毒的复制停止, 临床表现为轻症手足口病; 仅有极少数患者会出现病毒在靶器官大量复制而导致的重症感染症状, 临床表现为脊髓灰质炎、脑炎、无菌性脑膜炎、神经源性肺水肿、急性弛缓性麻痹或心肌炎等<sup>[5-6]</sup>。有研究发现 IL-4-589c/T 基因的多态性与中国患儿 EV71 感染严重程度相关<sup>[7]</sup>。临床表现的严重程度是影响手足口病患儿 EV71 肠道病毒排出时间的重要因素, EV71 感染重症手足口病患儿有一个较长的肠道排毒时间<sup>[8]</sup>。重症手足口病患儿病情进展迅速, 甚至发生死亡。大部分成人感染 EV71 病毒后只有轻微的临床症状, 但可以通过接触将病毒传染给学龄前儿童而使其致病<sup>[9]</sup>。

**1.1 EV71 感染对中枢系统的损害** EV71 是一种高度嗜神经病毒, 可导致神经性并发症。大约 20% 的 EV71 感染住院患儿可能伴有不同程度的中枢神经系统并发症, 其原因是 EV71 的 VP1 衣壳蛋白与人脑组织内表达的鸟氨酸脱羧酶、基因捕捉锚蛋白重复序列和 KIAA0697 这 3 种蛋白具有高度亲和力<sup>[10]</sup>。患者感染 EV71 病毒后, 大量合成的 VP1 衣壳蛋白作用于上述 3 种蛋白而引起神经系统病变, 产生急性弛缓性麻痹或脑炎等症状<sup>[11]</sup>。另外, 脑干是最容易被 EV71 感染的部位。脑干被感染后会致使神经元受损伤, 引起神经发育迟缓, 影响患儿的认知功能。当 2 岁以下婴幼儿感染 EV71 并累及中枢

\* 基金项目: 深圳市 2015 年基础研究知识创新计划项目(JCYJ20150403100317052); 深圳市未来产业发展专项资金资助项目[深发改(2014)1712 号]。

△ 通信作者, E-mail: NGS2016@126. com。