

- randomized clinical trial [J]. *Jama the journal of the american medical association*, 2014, 311(16): 1652-1660.
- [24] GLAUSER T, SHINNAR S, GLOSS D, et al. Evidence-based guideline: treatment of convulsive status epilepticus in children and adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society [J]. *Epilepsy currents*, 2016, 16(1): 48-61.
- [25] MULA M. New non-intravenous routes for benzodiazepines in epilepsy: a clinician perspective [J]. *CNS Drugs*, 2017, 31(1): 11-17.
- [26] HOLSTI M, DUDLEY N, SCHUNK J, et al. Intranasal midazolam vs rectal diazepam for the home treatment of acute seizures in pediatric patients with epilepsy [J]. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 2010, 164(8): 747-753.
- [27] MULA M. The safety and tolerability of intranasal midazolam in epilepsy [J]. *Expert review of neurotherapeutics*, 2014, 14(7): 735-740.
- [28] WELCH R D, NICHOLAS K, DURKALSKI-MAULDIN, et al. Intramuscular midazolam versus intravenous lorazepam for the prehospital treatment of status epilepticus in the pediatric population [J]. *Epilepsia*, 2015, 56(2): 254-262.
- [29] MCMULLAN J, SASSON C, PANCIOLO A, et al. Midazolam versus diazepam for the treatment of status epilepticus in children and young adults: a meta-analysis [J]. *Academic emergency medicine*, 2010, 17(6): 575-582.
- [30] FRENCH J, FRIEDMAN D, WECHSLER R, et al. Inhaled alprazolam, a potential rescue medication, works rapidly in patients with photosensitive epilepsy [J]. *Neurology*, 2017, 88(Suppl 16).
- [31] BROPHY G M, BELL R, CLAASSEN J, et al. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus [J]. *Neurocritical care*, 2012, 17(1): 3-23.
- [32] FERNANDEZ A, LANTIGUA H, LESCH C, et al. High-dose midazolam infusion for refractory status epilepticus [J]. *Neurology*, 2014, 82(4): 359-365.
- (编辑:曾敏莉)
- (收稿日期:2018-08-27 修回日期:2019-02-25)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2020.01.017

• 综述 •

## 柯萨奇病毒 A16 型感染引起手足口病的研究进展

陈月 综述,许红梅 审校 (重庆医科大学附属儿童医院,儿童发育疾病研究教育部重点实验室,儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地,儿科学重庆市重点实验室,重庆 400014)

[中图分类号]R725.6

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2020)01-0053-04

### Progress of Hand-Foot-Mouth Disease Induced by Coxsackievirus A16 Infection

Chen Yue, Xu Hongmei (*Children's Hospital of Chongqing Medical University, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400014, China*)

手足口病(hand-foot-mouth disease, HFMD)是一种儿童常见传染性疾病,主要表现为发热和手、足、口、臀等部位出疹(典型皮疹为斑丘疹、丘疹、疱疹),可伴有咳嗽、流涕、食欲不振等症状,少数病例可出现中枢神经系统损害,甚至心肺功能衰竭危及生命<sup>[1]</sup>。柯萨奇病毒 A16 型(coxsackievirus A16, CA16)是引起 HFMD 主要病原体之一。近几年,非肠道病毒 71 型(enteroviruses 71, EV71)及肠道病毒感染引起重症感染有逐渐上升趋势,其中包括 CA16<sup>[2-3]</sup>。但其发病机制尚不清楚,且无有效的治疗及预防措施。

#### 1 CA16 的分子结构

CA16 病毒具有约 7.5 kb 的正链 RNA 基因组, RNA 基因组是单个开放阅读框(open reading frame, ORF),在 ORF 两端为保守的 5' 和 3' 非编码区(untranslated regions, UTRs)和位于 3' UTR 的长度可变的多聚腺苷酸尾(polyA)<sup>[4]</sup>。CA16 基因组包含编码结构衣壳蛋白的基因 VP1 ~ VP4,以

及编码非结构蛋白的基因 2A ~ 3D<sup>[5]</sup>。VP1、VP2 和 VP3 位于病毒衣壳表面, VP4 位于衣壳内部,连接衣壳与 RNA,其中 VP1 蛋白是最主要的衣壳蛋白,具有重要的细胞受体结合位点及最多型的特异性中和位点,其所在区域含有抗原决定簇,也是肠道病毒血清分型的主要依据<sup>[6]</sup>,对 VP1 氨基酸序列变异的研究尤为重要。谢振峰<sup>[7]</sup>报道 VP1 上存在多个与毒力和致病性相关的位点,这些位点发生变异(RS1K、K52R、T98M、N102D、T103A、E145V、N218D、E241K、T248A 和 T/H295A)可使病毒毒力减弱,其中 N102D 和 E241K 氨基酸发生改变使病毒毒力明显降低,VP1 上存在的中和抗原表位可诱导机体产生有效的免疫保护作用,是疫苗研究的重点。

5' UTR 在 CA16 病毒复制及其毒力中起重要作用,病毒 RNA 的复制与 5' 末端苜蓿叶结构密切相关,5' UTR 内部包含的内部核糖体进入位点(IRES)影响翻译的启动,几种 RNA 结合蛋白,如异质核糖核蛋白(hnRNP A1)参与

含有 IRES 的 mRNA 的翻译控制,这些 hnRNP 蛋白构成 IRES 转换因子 (ITAF),调节病毒或细胞 mRNA 的 5' UTR 中存在的 IRES 序列的活性<sup>[8]</sup>。有研究表明 EV71 中的 5' UTR 区域通过与聚 (C) 结合蛋白 1 (PCBP1) 的相互作用影响病毒复制,5' UTR 的 158 碱基从胞嘧啶到尿嘧啶的单个核苷酸变化,降低了小鼠中病毒翻译能力和 EV71 的毒力<sup>[9]</sup>。然而 CA16 病毒感染过程中 5' UTR 的功能至今尚不清楚。Li Z 等<sup>[10]</sup>通过比对致死性 CA16 和原型 G10 以及非致死性 SHZH05 菌株的核苷酸序列,构建了 5' UTR 中具有各种核苷酸改变的感染性突变体,通过评估体外病毒复制和新生小鼠的毒力进一步研究 5' UTR 在 CA16 感染中的作用,并发现在核苷酸 104 处具有从胞嘧啶到尿嘧啶变化的 M2 突变体,显示出较弱的毒力和较低的复制能力,是病毒决定簇。CA16 RNA 的 5' UTR 的预测二级结构显示,M2 突变体位于三叶草和茎环 II 之间,影响 5' UTR 与异质核糖核蛋白 K (hnRNP K) 和 A1 (hnRNP A1) 之间的相互作用,从而影响 IRES 介导的翻译活性,降低病毒 RNA 的复制及毒力。5' UTR 区域中是否存在其他位点影响 CA16 病毒的复制及毒力需待进一步研究。

## 2 CA16 的免疫机制

### 2.1 免疫反应与自噬

免疫反应是宿主抵御病毒的重要防线,包括固有免疫和适应性免疫,其中树突状细胞 (dendritic cell, DC) 是连接固有免疫和适应性免疫的关键因素,可迅速识别外来病原体而触发固有免疫应答,随后激活适应性免疫应答以抵制病原体入侵<sup>[11]</sup>。固有免疫系统主要是通过 DC 表面的模式识别受体 (pattern recognition receptors, PRRs) 识别病毒入侵,随后激活一系列信号转导途径而触发 I 型干扰素 (type I interferon, IFN-I) 和炎性细胞因子的产生,使得机体进入抗病毒免疫状态,机体内 PRRs 主要包括 Toll 样受体 (TLRs)、RLR 样受体 (RLRs) 及 NOD 样受体 (NLRs)<sup>[12-13]</sup>。胡雅洁等<sup>[14]</sup>通过对 CA16 感染恒猴 CD1c<sup>+</sup> DC 诱导 INF-I 产生的研究,结果表明 CA16 在感染 CD1c<sup>+</sup> DC 后,TLR7、IRF7、IFN- $\alpha$ 、TLR3、IRF3、RIG-I 的基因表达量均有显著性上调,说明 CA16 感染可触发机体固有免疫相关的信号通路,从而激活宿主细胞的固有免疫应答。适应性免疫主要是通过 T 和 B 淋巴细胞特异性识别入侵的病毒并将其清除。临床研究发现,CA16 病毒引起手足口病的免疫学损伤进程与宿主细胞免疫功能降低、T 细胞亚群的失调相关,感染后引起 Th1/Th2 和 Th17/Treg 比率失衡,有利于 IFN- $\gamma$  和 IL-17A 水平增加,诱导细胞因子和趋化因子的产生,触发炎症反应,是 CA16 诱导的 HFMD 的关键因素<sup>[15-16]</sup>。

病毒可以利用自噬 (autophagy) 来促进宿主细胞的复制,通过模式识别受体 (PRRs),包括 Toll 样受体 (TLRs),比如单纯疱疹病毒 1 型 (HSV-1) 介导的自噬早期激活 TLR2-MyD88 信号通路来维持其病毒复制<sup>[17-18]</sup>。CA16 作为主要引起手足口病的病原体,可以诱发不完全自噬作用从而而影响其复制<sup>[19]</sup>。Song J 等<sup>[20]</sup>通过对自噬在人类支气管上皮细胞 (16HBE) EV71 和 CA16 感染中可增加病毒复制与 TLR 相关信号通路的关系研究,用自噬抑制剂 (3-MA) 处理 EV71 和 CA16 感染后,发现转染的质粒如 GFP-LC3 在 EV71

中完全消失,而在 CA16 中数量有减少,表明自噬在 EV71 感染中为完全性,CA16 感染为不完全性,同时通过对用自噬抑制剂 (3-MA) 处理 16HBE 中的 IFN-I 相关蛋白水平的测定,发现 TLR7、MyD88、IRF7 和 IFN- $\alpha/\beta$  表达水平明显升高,表明 CA16 感染诱发的不完全自噬可以阻碍 IFN-I 的产生,通过促进细胞核内体的降解和抑制 TLR7 信号通路,最终导致 CA16 逃避先天免疫反应,在宿主细胞中大量复制。Shi Y 等<sup>[21]</sup>研究表明,CA16 通过其表达的 2C 非结构蛋白可抑制 Akt/mTOR 信号和激活细胞外信号调节激酶 (ERK) 信号,最终诱导自噬以利于病毒复制。这些结果提高了通过自噬途径靶向治疗手足口病的可能性,有待进一步研究。

### 2.2 microRNAs 在 CA16 与 EV71 引起感染差异的研究

CA16 和 EV71 有着相对较高的核苷酸和氨基酸同源性,但由这两种病毒感染引起的临床表现却有着明显差异<sup>[22]</sup>,CA16 感染通常症状较轻,EV71 感染通常会导致严重的中枢神经系统的并发症<sup>[23]</sup>,两者导致感染差异的机制尚不清楚,故研究 CA16 与 EV71 感染差异的因素有利于更好地揭示其发病机制,为开发广谱抗 HFMD 药物提供新的策略。

microRNAs (miRNAs) 是一类高度保守的非编码小 RNA 分子,含有 18 ~ 25 个核苷酸。miRNAs 参与调节多种细胞进程中基因的表达,如细胞增殖、分化、内稳态、应激反应、细胞凋亡和宿主-病原体相互作用等<sup>[24]</sup>。有研究表明,CA16 和 EV71 可诱导不同感染细胞的异位宿主 miRNAs 表达谱,如人支气管上皮细胞 (16HBE)<sup>[25]</sup>、恒河猴外周血单核细胞 (PBMCs)<sup>[26]</sup>、人横纹肌肉瘤细胞 (RD)<sup>[27]</sup>。病毒感染可以重塑细胞 miRNA 的表达,从而影响细胞的微环境及新陈代谢,最终导致病毒的复制<sup>[28]</sup>。例如,流感病毒通过调节人类蛋白酶基因 (如 ADAMTS7、CPE、DPP3、MST1 和 PRSS12) 显著改变细胞 miR-106b、miR-124 和 miR-1254 表达,以利于流感病毒复制,这可能导致临床表现从轻度上呼吸道感染到重症肺炎不同的结果<sup>[29]</sup>。这些改变的 miRNAs 似乎加剧了疾病的严重程度。一些 miRNAs 还参与了 CA16 或者 EV71 的感染,例如 3 种关键的 miRNAs (miR-545、miR-324-3p、miR-143) 可用于区分 EV71 感染和 CA16 感染<sup>[30]</sup>;循环 miR-876-5p 的表达升高是严重 EV71 感染的特异性反应<sup>[31]</sup>;在 RD 细胞中 miR-432 可调节 CA16 病毒的复制<sup>[32]</sup>。Song J 等<sup>[33]</sup>使用高通量测序在多个时间点对 EV71 和 CA16 感染的人脐静脉内皮细胞 (HUVEC) 进行了全面的 miRNA 分析,结果显示 135 种已知的 miRNA 在表达方面表现出显著差异,其中 30 种差异表达的 miRNA 在 EV71 和 CA16 感染中呈现相反的趋势。通过基因功能分析 (GO) 结果显示有 5 个显著差异,如细胞增殖、细胞黏附、信号转导、神经调节和宿主与病毒之间的相互作用,猜测 EV71 和 CA16 感染的神经病理学表现可能由差异表达的 miRNAs 介导。有研究显示,参与生物黏附的 miR-4516 在 16HBE 的 EV71 和 CA16 感染中有减少和增加,推测 miR-4516 可能是导致 CA16 感染中 16HBE 细胞破坏的关键因素,并最终导致 CA16 感染的反复发生及其临床表现,而在 EV71 感染后很少发生<sup>[25]</sup>。受到 EV71 和 CA16 感染的宿主细胞中差异表达的 miRNAs 是否可能引发不同程度的损伤,并造成 EV71 和 CA16 感染不同的结果,有待更深入研究,以更好揭

示其发病机制。

### 3 疫苗研究进展

灭活 EV71 病毒疫苗的临床试验已经由中国大陆三家公司所完成,结果表明疫苗具有良好的安全性和保护作用<sup>[34]</sup>。EV71 疫苗的成功研发将会对 CA16 疫苗提供有价值的经验和思考,目前我国已有多家单位开展了 CV16 疫苗的研究,这些疫苗包括灭活疫苗、病毒样颗粒(VLP)、亚单位疫苗、DNA 疫苗以及 CA16 与 EV71 联合疫苗<sup>[35]</sup>。近年来较多的研究者对 CA16 疫苗进行研究,也取得了较好的实验结果。谢忠平等<sup>[36]</sup>选用 CA16 K168/8 株(经蚀斑克隆筛选获得)作为 CA16 疫苗候选株(为 B1b 基因型)可诱导大白兔产生高效价的特异性抗体,同时该免疫血清对其他不同 CA16 毒株也有交叉中和能力。李广红等<sup>[37]</sup>首次以芽孢为佐剂制备的 CA16VP1 亚单位疫苗,通过滴鼻途径免疫小鼠,结果表明能较好地刺激机体产生特异性中和抗体,并在体外中和实验中表现出较好的抑制病毒作用。近几年对 CA16 与 EV71 联合疫苗的研究也逐渐备受关注,Ku Z 等<sup>[38]</sup>研究表明,CA16/EV71 联合疫苗,能有效抵抗 CA16 与 EV71 感染,不存在免疫干扰,更能消除潜在的单价疫苗的抗体依赖性增强作用。通过反向遗传学技术构建嵌合 EV71,其 VP1/210-225 表位被 CA16 替代,产生候选 EV71/CA16 二价疫苗株,具有感染性,并且与亲本菌株显示出相似的生长特征,VP1/210-225 表位的替换不会影响 EV71 的抗原性和免疫原性,更重要的是嵌合 EV71 可诱导针对 EV71 和 CA16 的保护性免疫,并保护新生小鼠免受 EV71 或 CA16 致死性感染,是一种可行且有前景的候选二价疫苗<sup>[39]</sup>。这些研究均为 CA16 疫苗的研制提供了新的思路,还为广谱 HFMD 疫苗开发提供了平台。

总之,手足口病严重危害儿童的健康,CA16 感染导致严重病例及死亡病例也逐渐增多,目前 EV71 疫苗才上市,对于其效果尚无定论,对抗 CA16 病毒更无特效治疗,因此加强对其发病机制、广谱 HFMD 疫苗的研究有重要意义。

### 参考文献:

- [1] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 手足口病诊疗指南(2018 年版) [J]. 中国实用乡村医生杂志, 2018, 25(6). doi: 10.3969/j.issn.1672-7185.2018.06.004.
- [2] MAO Q, WANG Y, YAO X, et al. Coxsackievirus A16: epidemiology, diagnosis, and vaccine [J]. Hum Vaccin Immunother, 2014, 10(2): 360-367.
- [3] 蔡晓莹, 杨林芝, 林广裕, 等. 潮汕地区 2011 至 2015 年重症手足口病病原学变化趋势分析 [J]. 中国小儿急救医学, 2018(1): 27-31. doi: 10.3760/cma.j.issn.1673-4912.2018.01.008.
- [4] JINGYI L, SHINRU S, PAN M J, et al. hnRNP A1 interacts with the 5' untranslated regions of enterovirus 71 and Sindbis virus RNA and is required for viral replication [J]. Journal of virology, 2009, 83(12): 6106-6114.
- [5] LI Y, ZHU R, QIAN Y, et al. Comparing Enterovirus 71 with Coxsackievirus A16 by analyzing nucleotide sequences and antigenicity of recombinant proteins of VP1s and VP4s [J]. BMC Microbiology, 2011, 11(1): 1-10.
- [6] POURIANFAR H R, GROLLO L. Development of antiviral agents toward enterovirus 71 infection [J]. Journal of microbiology immunology & infection, 2015, 48(1): 1-8.
- [7] 谢振锋. 四株 CoxA16 病毒免疫原性及毒株间交叉保护的比较分析 [D]. 北京协和医学院, 中国医学科学院, 清华大学医学部, 2013.
- [8] SWEENEY T R, ABAEVA I S, PESTOVA T V, et al. The mechanism of translation initiation on Type 1 picornavirus IRESs [J]. EMBO J, 2014, 33(1): 76-92.
- [9] YEH M T, WANG S W, YU C K, et al. A single nucleotide in stem loop II of 5'-untranslated region contributes to virulence of enterovirus 71 in mice [J]. PLoS One. 2011, 6(11): e27082.
- [10] LI Z, LIU X, WANG S, et al. Identification of a nucleotide in 5' untranslated region contributing to virus replication and virulence of Coxsackievirus A16 [J]. Sci Rep, 2016, 6: 20839. doi: 10.1038/srep20839.
- [11] O'KEEFFE M, MOK W H, RADFORD K J. Human dendritic cell subsets and function in health and disease [J]. Cell Mol Life Sci, 2015, 72(22): 4309-4325.
- [12] CHEN N, XIA P, LI S, et al. RNA sensors of the innate immune system and their detection of pathogens [J]. Iubmb Life, 2017, 69(5): 297-304.
- [13] BRUBAKER S W, BONHAM K S, ZANONI I, et al. Innate immune pattern recognition: a cell biological perspective [J]. Annu Rev Immunol, 2015, 33: 257-290. doi: 10.1146/annurev-immunol-032414-112240.
- [14] 胡雅洁, 宋杰, 汤贝贝, 等. EV71 与 CA16 感染恒河猴 CD1c+ DC 诱导 IFN- $\gamma$  产生途径及 Th 细胞分化相分子的比较 [J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2017, 37(1): 34-42.
- [15] LUO Q, PENG W, CHEN L. Coxsackievirus A16 infection stimulates imbalances of T cells in children [J]. Exp Ther Med, 2015, 9(6): 2213-2218.
- [16] 乔国昱, 何亚萍, 杜潘艳. CoxA16 感染手足口病患儿 T 细胞亚群及细胞因子的表达 [J]. 标记免疫分析与临床, 2015, 22(6): 514-516.
- [17] DELGADO M A, ELMAOUED R A, DAVIS A S, et al. Toll-like receptors control autophagy [J]. EMBO Journal, 2008, 27(7): 1110-1121.
- [18] O'CONNELL D, LIANG C. Autophagy interaction with herpes simplex virus type-1 infection [J]. Autophagy, 2016, 12(3): 451-459.
- [19] 宋杰. CA16 感染恒河猴全基因组表达谱分析及其感染诱导的自噬抑制 I 型干扰素产生的研究 [D]. 北京协和医学院, 中国医学科学院, 清华大学医学部, 2016.
- [20] SONG J, HU Y, LI J, et al. Suppression of the toll-like receptor 7-dependent type I interferon production pathway by autophagy resulting from enterovirus 71 and Coxsackievirus A16 infections facilitates their replication [J]. Archives of virology, 2018, 163(1): 135-144.
- [21] SHI Y, HE X, ZHU G, et al. Coxsackievirus A16 elicits incomplete autophagy involving the mTOR and ERK pathways [J]. PLoS One, 2015, 10(4): e0122109.
- [22] LEE J J, SEAH J B, CHOW V T, et al. Comparative proteome analyses of host protein expression in response to enterovirus 71 and Coxsackievirus A16 infections [J]. Journal of proteomics, 2011, 74(10): 2018-2024.
- [23] 彭丽琨, 张翠香, 陈泽莹, 等. EV71 和 CoxA16 感染致手足口病的临床体征与实验室指标的对比分析 [J]. 医学综述, 2016, 22(9): 1790-1792.

- [24] ZHENG C, ZHENG Z, SUN J, et al. MiR-16-5p mediates a positive feedback loop in EV71-induced apoptosis and suppresses virus replication [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 16422.
- [25] HU Y, SONG J, LIU L, et al. Comparison analysis of micrnas in response to EV71 and CA16 infection in human bronchial epithelial cells by high-throughput sequencing to reveal differential infective mechanisms [J]. *Virus research*, 2016, 228: 90-101. doi: 10.1016/j.virusres.2016.11.024.
- [26] HU Y, SONG J, LIU L, et al. Different microRNA alterations contribute to diverse outcomes following EV71 and CA16 infections: insights from high-throughput sequencing in rhesus monkey peripheral blood mononuclear cells [J]. *International journal of biochemistry & cell biology*, 2016, 81(Pt A): 20-31.
- [27] ZHU Z, QI Y, FAN H, et al. Systematic identification and bioinformatic analysis of micrnas in response to infections of Coxsackievirus A16 and enterovirus 71 [J]. *Bio Med Research International*, 2016, 2016(9238): 1-9.
- [28] AUVINEN E. Diagnostic and prognostic value of MicroRNA in viral diseases [J]. *Molecular diagnosis & therapy*, 2016, 21(1): 1-13.
- [29] MELIOPOULOS V A, ANDERSEN L E, BROOKS P, et al. MicroRNA regulation of human protease genes essential for influenza virus replication [J]. *PLoS One*, 2012, 7(5): e37169.
- [30] CUI L, QI Y, LI H, et al. Serum microrna expression profile distinguishes enterovirus 71 and Coxsackievirus 16 infections in patients with hand-foot-and-mouth disease [J]. *PLoS One*, 2011, 6(11): e27071.
- [31] WANG R Y, WENG K F, HUANG Y C, et al. Elevated expression of circulating miR876-5p is a specific response to severe EV71 infections [J]. *Scientific reports*, 2016, 6: 24149. doi: 10.1038/srep24149.
- [32] YANG Z, TIEN P. MiR432 \* regulate the replication of Coxsackievirus A16 in rhabdomyosarcoma cells [J]. *Acta microbiologica Sinica*, 2014, 54(6): 679-687.
- [33] SONG J, HU Y, LI J, et al. Different microRNA profiles reveal the diverse outcomes induced by EV71 and CA16 infection in human umbilical vein endothelial cells using high-throughput sequencing [J]. *PLoS One*, 2017, 12(5): e0177657.
- [34] ZHU F C, MENG F Y, LI J X, et al. Efficacy, safety, and immunology of an inactivated alum-adjuvant enterovirus 71 vaccine in children in China: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2013, 381(9882): 2024-2032. Doi: 10.1016/S0140-6736(13)61049-1.
- [35] 黄舒平, 何丽凤, 樊晓晖. 我国柯萨奇病毒 A 组 16 型疫苗的研究进展 [J]. *国际生物制品学杂志*, 2015(4): 185-188. doi: 10.3760/cma.j.issn.1673-4211.2015.04.008.
- [36] 谢忠平, 李华, 杨水芝, 等. CA16 疫苗候选株特异性免疫血清保护性的初步评价 [J]. *中国生物制品学杂志*, 2016, 29(10): 1013-1016.
- [37] 李广红, 郝瑜, 刘顺涛, 等. 柯萨奇病毒 A16 粘膜疫苗的制备及其免疫效果研究 [J]. *中国热带医学*, 2017, 17(9): 857-861.
- [38] KU Z, LIU Q, YE X, et al. A virus-like particle based bivalent vaccine confers dual protection against enterovirus 71 and Coxsackievirus A16 infections in mice [J]. *Vaccine*, 2014, 32(34): 4296-4303.
- [39] YANG L, LIU Y, LI S, et al. A novel inactivated enterovirus 71 vaccine can elicit cross-protective immunity against Coxsackievirus A16 in mice [J]. *Vaccine*, 2016, 34(48): 5938-5945.

(编辑:曾敏莉)

(收稿日期:2018-09-19 修回日期:2019-02-21)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2020.01.018

• 综述 •

## 儿童肺动脉高压的诊治进展

周艳奇 综述, 余更生 审校 (重庆医科大学附属儿童医院, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 儿童发育重大疾病国家国际合作基地, 儿科学重庆市重点实验室, 重庆 400014)

[中图分类号] R725.4

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2020)01-0056-04

### Progress of Pediatric Pulmonary Arterial Hypertension

Zhou Yanqi, Yu Gengsheng (*Children's Hospital of Chongqing Medical University, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400014, China*)

肺动脉高压是影响儿童生存质量甚至导致死亡的严重疾病。由于儿童独特的心血管发育特点导致了其在发病机理、疾病定义、临床分类标准、治疗方案、预后等与成人均有差异,且目前针对儿童的研究资料有限,因此,本文主要阐述

儿童肺动脉高压的诊断和治疗进展。

#### 1 肺动脉高压的定义

新生儿普遍存在生理性肺动脉高压(pulmonary areterial

作者简介:周艳奇(1994.09-),女,硕士,住院医师,主要从事儿童心血管疾病研究,E-mail: 160271920@qq.com。