

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2017.01.005

论著·临床研究

## TLR3-1377C/T 基因多态性及表达水平与 儿童肠道病毒 71 型脑炎易感性的探讨

苑爱云<sup>1</sup> 何红芳<sup>2</sup> 吕富岩<sup>1</sup> 刘培培<sup>2</sup> 胡静飞<sup>3</sup> 陈宗波<sup>2</sup>

(1. 青岛大学附属青岛妇女儿童医院神经康复科, 山东 青岛 266034;

2. 青岛大学附属医院儿科, 山东 青岛 266003;

3. 青岛大学附属青岛妇女儿童医院新生儿科, 青岛 266034)

**[摘要]** **目的** 研究 Toll 样受体 (TLRs) 基因 TLR3-1377C/T 位点基因多态性及 TLR3 表达水平与儿童肠道病毒 71 型 (EV71) 脑炎易感性之间的关系。**方法** 收集 EV71 感染患儿 187 例 (脑炎组 59 例和无脑炎组 128 例) 与同期健康体检儿童 232 例进行病例对照研究。采用聚合酶链反应限制性片段长度多态性 (PCR-RFLP) 方法对 TLR3-1377C/T 基因多态性进行检测, 采用 ELISA 检测血清 TLR3 水平。**结果** 与 EV71 感染无脑炎组相比, 脑炎组 TLR3-1377C/T 位点基因型分布及等位基因频率的差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。与对照组相比, EV71 感染脑炎组、无脑炎组的血清 TLR3 水平均显著增高 ( $P<0.05$ ), 以无脑炎组最高 ( $P<0.05$ )。脑炎组的 EV71 病毒载量高于无脑炎组 ( $P<0.01$ )。<1 岁或 ≥1 岁的 EV71 感染脑炎组、无脑炎组患儿的血清 TLR3 水平均较相应对照组增高 ( $P<0.05$ ), 其中无脑炎组 TLR3 水平高于相应年龄的脑炎组 ( $P<0.05$ )。脑炎组 ≥1 岁患儿的 TLR3 浓度高于 <1 岁者 ( $P<0.05$ ); 无脑炎组及对照组的 TLR3 浓度在 <1 岁或 ≥1 岁患儿之间的差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。EV71 感染脑炎组, <1 岁患儿所占比例高于 ≥1 岁者 ( $P<0.05$ )。**结论** TLR3-1377C/T 位点的基因多态性与 EV71 脑炎的发生无明显相关性。TLR3 的低表达可能导致对病毒复制的抑制作用减弱, 促进了 EV71 脑炎的发生。婴儿 EV71 感染后血清 TLR3 的表达不足可能是其合并脑炎的重要因素。

[中国当代儿科杂志, 2017, 19(1): 39-43]

**[关键词]** 肠道病毒 71 型; 脑炎; TLR3; 单核苷酸多态性; 儿童

### Association of TLR3-1377C/T gene polymorphisms and expression with susceptibility to enterovirus 71 encephalitis in children

YUAN Ai-Yun, HE Hong-Fang, LYU Fu-Yan, LIU Pei-Pei, HU Jing-Fei, CHEN Zong-Bo. Department of Neurological Rehabilitation, Qingdao Women and Children's Hospital, Qingdao University, Qingdao, Shandong 266034, China (Chen Z-B, Email: drchen001@126.com)

**Abstract: Objective** To investigate the association of gene polymorphisms of Toll-like receptor 3 (TLR3)-1377C/T and expression of TLR3 with the susceptibility to enterovirus 71 (EV71) encephalitis in children. **Methods** A total of 187 children with EV71 infection (59 children in the encephalitis group and 128 in the non-encephalitis group) and 232 children who underwent physical examination were enrolled in the case-control study. Polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism was used to detect the TLR3-1377C/T gene polymorphisms. ELISA was used to measure the serum level of TLR3. **Results** There were no significant differences in the genotype and allele frequencies of TLR3-1377C/T between the non-encephalitis group and the encephalitis group. Compared with the control group, the encephalitis group and the non-encephalitis group had significant increases in the serum level of TLR3 ( $P<0.05$ ), and the non-encephalitis group had the highest level ( $P<0.05$ ). The encephalitis group had a significantly higher EV71 viral load than the non-encephalitis group ( $P<0.01$ ). The children aged <1 year or ≥1 year in the encephalitis group and the non-encephalitis group had significant increases in the serum level of TLR3 compared with their counterparts in

[收稿日期] 2016-06-21; [接受日期] 2016-09-01

[基金项目] 国家自然科学基金 (31171212)。

[作者简介] 苑爱云, 女, 博士, 主治医师。

[通信作者] 陈宗波, 女, 主任医师, 教授。

the control group ( $P<0.05$ ), and the children aged  $<1$  year or  $\geq 1$  year in the non-encephalitis group had a significantly higher serum level of TLR3 than those in the encephalitis group ( $P<0.05$ ). In the encephalitis group, the children aged  $\geq 1$  year had a significantly higher TLR3 concentration than those aged  $<1$  year ( $P<0.05$ ), and there were no significant differences in the TLR3 concentration between the children aged  $\geq 1$  year and  $<1$  year in the non-encephalitis group and the control group. In the encephalitis group, the proportion of children aged  $<1$  year was significantly higher than those aged  $\geq 1$  year ( $P<0.05$ ). **Conclusions** The TLR3-1377C/T gene polymorphisms are not significantly associated with the development of EV71 encephalitis. Low expression of TLR3 might weaken the inhibitory effect on virus replication and promote the development of EV71 encephalitis. The deficiency in the expression of TLR3 in serum after EV71 infection might be an important factor for the development of encephalitis in infants.

[Chin J Contemp Pediatr, 2017, 19(1): 39-43]

**Key words:** Enterovirus 71; Encephalitis; Toll-like receptor 3; Single nucleotide polymorphism; Child

手足口病(hand, foot, and mouth disease, HFMD)是儿童常见的感染性疾病,重症HFMD主要由肠道病毒71型(enterovirus 71, EV71)引起<sup>[1-2]</sup>。由于EV71具有嗜神经性,易引起中枢神经损伤,而脑炎是其最常见的神经系统并发症<sup>[3-5]</sup>,常导致较高的致死率和致残率。EV71感染合并脑炎的发病机制尚未完全清楚。但是, EV71感染后个体的免疫应答与宿主基因组易感性之间的关系越来越受到学术界重视。研究表明, Toll样受体(Toll-like receptors, TLRs)在病毒感染中发挥重要免疫调控作用<sup>[6-8]</sup>, TLR3-1377C/T位点基因多态性与多种炎症及感染性疾病密切相关<sup>[7-8]</sup>,但TLR3-1377C/T位点的多态性与血清TLR3的表达水平及EV71脑炎易感性之间是否存在关联,尚不明确。因此,本研究采用聚合酶链反应限制性片段长度多态性(polymerase chain reaction-restricted fragment length polymorphism, PCR-RFLP)及酶联免疫吸附测定(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)等方法,检测TLR3-1377C/T基因多态性及血清TLR3水平,探讨EV71脑炎的易感机制,为其可能的靶向治疗提供理论依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

收集2015年7月至2015年9月青岛大学附属青岛妇女儿童医院及青岛大学附属医院EV71感染(经RT-PCR定性法证实咽拭子、粪便或脑脊液EV71病毒核酸阳性)患儿187例,年龄0.6~3.9岁,中位年龄3.2岁,男116例、女71例。根据是否合并脑炎,分为脑炎组59例,年龄0.6~3.5岁,中位年龄1.9岁,男37例、女22例;无脑炎组128例,年龄0.8~3.9岁,中位年龄3.7岁,男79例、

女49例。EV71脑炎诊断符合EV71感染重症病例临床救治专家共识<sup>[9]</sup>。取同期健康体检儿童232例作为对照组,年龄0.6~4.5岁,中位年龄3.6岁,男136例、女96例。对照组患儿2周内均没有与EV71感染患者密切接触史,基本生化检查及血常规正常,咽拭子或粪便EV71病毒核酸阴性。入组人群均为长期居住青岛的汉族人群。EV71感染组和对照组在性别及年龄分布上的差异无统计学意义。

所有研究对象就诊当日留取咽拭子及EDTA抗凝静脉血3mL。

本研究通过医院伦理委员会批准,并获得患儿监护人知情同意。

### 1.2 基因组DNA提取

取研究对象EDTA抗凝血2mL,利用基因组DNA提取试剂盒(大连宝生物公司)提取DNA,操作严格遵循试剂盒说明书。采用紫外分光光度计测定DNA的纯度及含量, A260/A280在1.7~2.0之间,计算产物浓度。

### 1.3 TLR3-1377C/T位点基因多态性检测及分型

采用PCR-RFLP对TLR3-1377C/T(rs3775290)基因多态性进行检测并分型。特异性引物序列(5'-CCAGGCATAAAAAGCAATATG-3'和5'-GGA CCAAGGCAAAGGAGTTC-3')由上海Sangon生物技术有限公司合成。PCR反应体系: DNA 1  $\mu$ L, 上下游引物各0.5  $\mu$ L, Buffer F 5  $\mu$ L, Tag酶0.3  $\mu$ L, dNTP 0.5  $\mu$ L, 蒸馏水17.2  $\mu$ L, 每个样本反应体系为25  $\mu$ L。PCR扩增反应条件: 95  $^{\circ}$ C预处理5 min; 95  $^{\circ}$ C变性30 s、60  $^{\circ}$ C退火30 s、72  $^{\circ}$ C延伸60 s, 共35个循环; 72  $^{\circ}$ C延伸7 min。使用Tag I酶消化PCR产物, 2%琼脂糖凝胶电泳(100 mV 30 min), 紫外凝胶成像系统采集条带图像。

#### 1.4 EV71 病毒载量检测

采用荧光定量逆转录聚合酶链反应 (fluorescent quantitation reverse transcriptase polymerase chain reaction, qRT-PCR) 测定 EV71 感染患儿的病毒核糖核酸的拷贝数。并逆转录合成 cDNA。再根据 EV71 的 VP1 基因段设计引物 EV71-S (5'-GTTCTTAACCTCACATAGCA-3', nucleotides 2643-2661) 与 EV71-A (5'-TTGACAAAACTGAGGGTT-3', nucleotides 2983-2965), 进行 PCR 扩增: 95℃ 预处理 15 min; 95℃ 变性 10 s、60℃ 退火 60 s、72℃ 延伸 30 s, 40 个循环。病毒载量浓度梯度:  $1 \times 10^7$  copies/ $\mu$ L、 $1 \times 10^6$  copies/ $\mu$ L、 $1 \times 10^5$  copies/ $\mu$ L 和  $1 \times 10^4$  copies/ $\mu$ L。使用 Mx3000P 系统进行实时定量 RT-PCR。病毒载量的结果先根据试剂盒已知拷贝数标准计算出各样本病毒 RNA 拷贝数, 再将实际拷贝数转换为 10 的对数 ( $\log_{10}$  copies/ $\mu$ L) 表示。

#### 1.5 血清 TLR3 浓度的检测

对 EV71 感染组 (其中 EV71 脑炎组 24 例, 无脑炎组 20 例) 及对照组 44 例进行血清 TLR3 浓度检测。取各组研究对象剩余 EDTA 抗凝血 1 mL, 采用 ELISA 检测血清 TLR3 浓度。严格遵循试剂盒 (美国 R & D 公司) 操作说明, TLR3 最小检测限量为 0.1 ng/mL, 采用已知的 TLR3 浓度绘制标准曲线, 并用于每个标本的检测。

#### 1.6 统计学分析

采用 SPSS 8.0 统计软件进行数据处理。计量资料采用均值  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 计数资料采用百分率表示。计量资料的比较采用方差分析、 $t$  检验, 计数资料的比较采用  $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 2 结果

#### 2.1 Hardy-Weinburg 平衡检验

对 EV71 感染组及对照组的 TLR3-1377C/T 位点各基因型的检测值和预期值进行检验, 每组基因型的分布均符合 Hardy-Weinberg 遗传定律 ( $\chi^2=5.92$ ,  $P=0.051$ ), 提示本组研究对象具备群体代表价值。

#### 2.2 各组 TLR3-1377C/T 位点基因型及等位基因的分布

与对照组相比, EV71 感染组的 TLR3-1377C/T 位点基因型分布及等位基因频率的差异无统计学意义 ( $\chi^2=0.199$ 、 $0.125$ ,  $P > 0.05$ ); 与 EV71 感染无脑炎组相比, 脑炎组的 TLR3-1377C/T 位点基因型分布及等位基因频率的差异亦无统计学意义 ( $\chi^2=0.082$ 、 $0.056$ ,  $P > 0.05$ )。见表 1。

表 1 各组 TLR3-1377C/T 位点基因型及等位基因的分布 [例 (%)]

| 组别       | n   | 基因型      |          |          | 等位基因      |           |
|----------|-----|----------|----------|----------|-----------|-----------|
|          |     | CC       | CT       | TT       | C         | T         |
| 对照组      | 232 | 82(35.3) | 96(41.4) | 54(23.3) | 205(54.8) | 169(45.2) |
| EV71 感染组 | 187 | 65(34.8) | 75(40.1) | 47(25.1) | 260(56.0) | 204(44.0) |
| 无脑炎组     | 128 | 45(35.1) | 52(40.6) | 31(24.2) | 142(55.5) | 114(44.5) |
| 脑炎组      | 59  | 22(37.3) | 23(39.0) | 14(23.7) | 67(56.8)  | 51(43.2)  |

#### 2.3 血清 TLR3 水平及咽拭子病毒载量的检测

EV71 感染脑炎组及无脑炎组的 TLR3 水平均较对照组升高 ( $P < 0.01$ ), 以无脑炎组最高 ( $P < 0.01$ ); EV71 脑炎组的病毒载量高于无脑炎组 ( $P < 0.01$ )。见表 2。

#### 2.4 各组不同年龄血清 TLR3 水平的检测

不同年龄组别的 EV71 脑炎组和无脑炎组血清 TLR3 水平均较相应对照组增高 ( $P < 0.05$ ),

表 2 各组血清 TLR3 浓度及病毒载量的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别          | n  | TLR3 浓度 (ng/mL)     | EV71 病毒载量       |
|-------------|----|---------------------|-----------------|
| 对照组         | 44 | $15.2 \pm 2.1$      | —               |
| EV71 感染无脑炎组 | 20 | $35.6 \pm 6.6^a$    | $3.2 \pm 0.5$   |
| EV71 脑炎组    | 24 | $26.7 \pm 4.2^{ab}$ | $4.0 \pm 0.4^b$ |
| F 值         |    | 182.7               | 7.376           |
| P 值         |    | <0.001              | <0.001          |

注: [TLR3] Toll 样受体。a 示与对照组比较,  $P < 0.01$ ; b 示与 EV71 感染无脑炎组比较,  $P < 0.01$ 。

其中无脑炎组 TLR3 水平高于相应年龄的脑炎组 ( $P<0.05$ )。EV71 感染无脑炎组及对照组的 TLR3 浓度在  $<1$  岁与  $\geq 1$  岁的患儿间的差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )；而 EV71 感染脑炎组  $\geq 1$  岁患儿的 TLR3 浓度高于  $<1$  岁者 ( $P<0.05$ )。见表 3。EV71 感染脑炎组以  $<1$  岁的较多 ( $\chi^2=7.14$ ,  $P<0.05$ )，见表 4。

表 3 各组不同年龄患儿 TLR3 水平的比较  
( $\bar{x} \pm s$ , ng/mL)

| 组别          | n  | TLR3 水平                   | t 值   | P 值   |
|-------------|----|---------------------------|-------|-------|
| 对照组         |    |                           |       |       |
| <1 岁        | 12 | 16 $\pm$ 4                | 1.345 | 0.186 |
| $\geq 1$ 岁  | 32 | 18 $\pm$ 4                |       |       |
| EV71 感染无脑炎组 |    |                           |       |       |
| <1 岁        | 7  | 31 $\pm$ 7 <sup>c</sup>   | 1.718 | 0.092 |
| $\geq 1$ 岁  | 13 | 37 $\pm$ 6 <sup>d</sup>   |       |       |
| EV71 脑炎组    |    |                           |       |       |
| <1 岁        | 16 | 21 $\pm$ 4 <sup>a,c</sup> | 5.667 | <0.05 |
| $\geq 1$ 岁  | 8  | 32 $\pm$ 4 <sup>b,d</sup> |       |       |
| F 值         |    | 44                        |       |       |
| P 值         |    | <0.01                     |       |       |

注: [TLR3] Toll 样受体。a 示与  $<1$  岁 EV71 感染无脑炎组比较,  $P<0.05$ ; b 示与  $\geq 1$  岁 EV71 感染无脑炎组比较,  $P<0.05$ ; c 示与  $<1$  岁对照组比较,  $P<0.05$ ; d 与  $\geq 1$  岁对照组比较,  $P<0.05$ 。

表 4 EV71 感染脑炎组与无脑炎组的年龄分布  
[例 (%)]

| 组别          | n  | <1 岁   | $\geq 1$ 岁 | $\chi^2$ 值 | P 值   |
|-------------|----|--------|------------|------------|-------|
| EV71 感染无脑炎组 | 20 | 7(35)  | 13(65)     | 7.114      | <0.05 |
| EV71 脑炎组    | 24 | 16(67) | 8(33)      |            |       |

### 3 讨论

大量临床研究表明<sup>[8,10-12]</sup>，免疫在 EV71 感染重症病例的发生中起到了关键作用，而固有免疫系统在机体受病原微生物入侵后首当其冲。模式识别受体 (pattern recognition receptor, PRR) 作为固有免疫识别病毒等抗原的重要识别受体，表达在多种天然免疫细胞上，在固有免疫中起重要作用。TLRs 是研究较为透彻的 PRR，TLRs 广泛分布于人类中枢神经系统，病毒感染后 TLRs 通过识别病毒的相关分子模式，进一步激活下游的信号

传导通路，诱导转录因子活化，如核因子  $\kappa$ B、干扰素调节因子以及激活子蛋白 -1 等，进一步调节固有免疫系统多种前炎症细胞因子、趋化因子的表达<sup>[6]</sup>，参与病毒感染后的免疫调控。

大量研究发现，TLR3-1377C/T 位点基因多态性与 H1N1 及 EB 病毒的易感性有关<sup>[7-8]</sup>。Liu 等<sup>[8]</sup>发现该位点在中国山东地区的人群中存在多态性，且与胃癌引起的炎性反应相关。然而，目前该位点在 EV71 感染中的作用及其与病情严重程度关系知之甚少。本研究发现，EV71 感染脑炎组与无脑炎组患儿的 TLR3-1377C/T 位点基因型及等位基因分布差异无统计学意义，提示该位点的基因多态性与儿童 EV71 脑炎的发生可能无相关性。

近年来大量研究<sup>[6-7, 12]</sup>发现，TLR3 在嗜神经病毒感染后机体的免疫应答过程中发挥重要作用，但存在矛盾观点。Carty 等<sup>[13]</sup>发现，TLR3 缺陷在嗜神经病毒西尼罗病毒感染中起保护作用。但 Daffis 等<sup>[14]</sup>的研究却发现，TLR3 缺陷型小鼠感染西尼罗病毒后，其外周血西尼罗病毒载量更高，提示 TLR3 对嗜神经病毒感染有抑制作用。本研究发现，EV71 感染患儿血清 TLR3 水平较正常对照显著升高，提示 TLR3 参与了 EV71 感染后机体的固有免疫过程。同时本研究还发现，EV71 脑炎患儿的血清 TLR3 水平低于 EV71 感染无脑炎组，而 EV71 脑炎组病毒载量高于无脑炎组，提示病毒血症及高水平复制可能诱发了 EV71 进入中枢神经系统，推测高水平 TLR3 可能通过对病毒复制的抑制而对 EV71 感染起保护作用，与 Daffis 等<sup>[14]</sup>的研究类似。

研究发现<sup>[2, 15-16]</sup>，年长儿 EV71 的显性感染多表现为无并发症的 HFMD，而幼儿尤其小于 1 岁的婴儿更易发展为脑炎、脑干脑炎等，常遗留永久性后遗症。上述特点可能与生命早期固有免疫的特异性不成熟有关，而固有免疫的这种年龄依赖模式与感染发病机制关系密切<sup>[17-18]</sup>。本研究对不同年龄组儿童的 TLR3 水平检测发现，EV71 脑炎组 TLR3 水平在婴儿组显著降低；而在 EV71 感染未合并脑炎的患儿，不同年龄组间的 TLR3 水平差异无统计学意义，提示重症患儿 TLR3 的产生呈年龄依赖性。推测婴儿 EV71 感染后 TLR3 的低表达可能引起对病毒复制的抑制作用减弱，从而促进了 EV71 脑炎的发生。婴儿固有免疫分子 TLR3

的产生不足可能是导致 EV71 脑炎的重要因素。

总之, 本组青岛地区汉族儿童未发现 TLR3-1377C/T 位点基因多态性与 EV71 感染及 EV71 脑炎之间存在相关性。但 EV71 感染后 TLR3 的低水平可能引起其对病毒复制的抑制作用减弱, 从而促进 EV71 脑炎发生; 婴儿 EV71 感染后 TLR3 的低表达更为明显。本研究对进一步加强 EV71 感染后 TLR3 调控机制的探索提供了新的思路, 对减少 EV71 感染重症病例的发生具有重要价值。

本研究仅针对 TLR3 的一个基因位点进行了多态性分析; 仅在入院当天检测了血清 TLR3 浓度, 未能了解 TLR3 随病程的动态变化, 而且样本量较小。因此, 本研究虽在 TLR3 基因多态性及其水平与 EV71 脑炎的相关性方面获得一些有价值的线索, 但 TLR3 的准确作用及机制尚未完全明确, 本课题组将进一步扩大样本量进行深入研究。

#### 【参 考 文 献】

- [1] 邓慧玲, 张玉凤. 肠道病毒 71 型感染致重症手足口病新认识[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2016, 31(10): 736-743.
- [2] Ooi MH, Wong SC, Lewthwaite P, et al. Clinical features, diagnosis, and management of enterovirus 71[J]. Lancet Neurol, 2010, 9(11): 1097-1105.
- [3] Li F, Liu XP, Li JA, et al. Correlation of an interleukin-4 gene polymorphism with susceptibility to severe enterovirus 71 infection in Chinese children[J]. Arch Virol, 2015, 160(4): 1035-1042.
- [4] Han ZL, Li JA, Chen ZB. Genetic polymorphism of CCL2-2510 and susceptibility to enterovirus 71 encephalitis in a Chinese population[J]. Arch Virol, 2014, 159(9): 2503-2507.
- [5] Yuan A, Li J, Liu P, et al. Association of interleukin-6-572C/G gene polymorphism and serum or cerebrospinal fluid interleukin-6 level with enterovirus 71 encephalitis in Chinese Han patients with hand, foot, and mouth disease[J]. Inflammation, 2015, 38(2): 728-735.
- [6] Land WG. The role of damage-associated molecular patterns in human diseases: Part I - promoting inflammation and immunity[J]. Sultan Qaboos Univ Med J, 2015, 15(1): e9-e21.
- [7] Esposito S, Molteni CG, Giliani S, et al. Toll-like receptor 3 gene polymorphisms and severity of pandemic A/H1N1/2009 influenza in otherwise healthy children[J]. Virol J, 2012, 9: 270.
- [8] Liu S, Wang X, Shi Y, et al. Toll-like receptor gene polymorphisms and susceptibility to Epstein-Barr virus-associated and -negative gastric carcinoma in Northern China[J]. Saudi J Gastroenterol, 2015, 21(2): 95-103.
- [9] 卫生部手足口病临床专家组. 肠道病毒 71 型 (EV71) 感染重症病例临床救治专家共识 [J]. 中华儿科杂志, 2011, 49(9): 675-678.
- [10] Gantt S, Yao L, Kollmann TR, et al. Implications of age-dependent immune responses to enterovirus 71 infection for disease pathogenesis and vaccine design[J]. J Pediatric Infect Dis Soc, 2013, 2(2): 162-170.
- [11] Li JA, Chen ZB, Lv TG, et al. Genetic polymorphism of CCL2-2518, CXCL10-201, IL8+781 and susceptibility to severity of Enterovirus-71 infection in a Chinese population[J]. Inflamm Res, 2014, 63(7): 549-556.
- [12] Han JF, Cao RY, Deng YQ, et al. Antibody dependent enhancement infection of enterovirus 71 in vitro and in vivo[J]. Virol J, 2011, 8: 106.
- [13] Carty M, Reinert L, Paludan SR, et al. Innate antiviral signalling in the central nervous system[J]. Trends Immunol, 2014, 35(2): 79-87.
- [14] Daffis S, Samuel MA, Suthar MS, et al. Toll-like receptor 3 has a protective role against West Nile virus infection[J]. J Virol, 2008, 82(21): 10349-10358.
- [15] Huang PN, Shih SR. Update on enterovirus 71 infection[J]. Curr Opin Virol, 2014, 5: 98-104.
- [16] Pathinayake PS, Hsu AC, Wark PA. Innate immunity and immune evasion by enterovirus 71[J]. Viruses, 2015, 7(12): 6613-6630.
- [17] Kuo RL, Shih SR. Strategies to develop antivirals against enterovirus 71[J]. Virol J, 2013, 10: 28.
- [18] Kok CC. Therapeutic and prevention strategies against human enterovirus 71 infection[J]. World J Virol, 2015, 4(2): 78-95.

( 本文编辑: 俞燕 )