DOI：10.12287/j.issn.2096-8965.20240102

人类肠道病毒的研究进展

李晓涵[1]，杨佳新[1]，唐煜斌[2]，倪福顺[1]，魏伟[1,3]*

（1.吉林大学第一医院转化医学研究院，吉林 长春 130021；
2.吉林大学生命科学学院，吉林 长春 130012；
3.吉林大学艾滋病与病毒研究所，吉林 长春 130021）

【摘要】自1908年脊髓灰质炎病毒被鉴定以来，已发现超百种肠道病毒致病血清型，可引起手足口病、新生儿败血症样疾病、无菌性脑炎、急性弛缓性脊髓炎、呼吸系统疾病、急性出血性结膜炎等多种疾病。近年来，诸如EV-A71和EV-D68等肠道病毒趋于全球化周期性流行，已成为公共卫生领域不可忽视的重要挑战之一。然而，当前针对肠道病毒的防控手段仍然非常有限，迫切需要深入探究肠道病毒致病的分子机制，为开发高效、安全、广谱的抗肠道病毒药物提供新靶点与新思路。本文通过对肠道病毒的分类、流行病学、结构、生命周期、病毒蛋白与宿主因子相互作用、并发症致病机制与临床治疗以及动物感染模型的确立与应用等方面进行系统的综述，旨在为肠道病毒防治提供理论参考依据，为肠道病毒的药物研发与疫苗储备库建设提供新的思路。

【关键词】肠道病毒；病毒-宿主互作；动物模型；临床症状；抗病毒药物

中图分类号：R373.2　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：2096-8965（2024）01-0012-16

Progress in research on human enteroviruses

Li Xiaohan[1], Yang Jiaxin[1], Tang Yubin[2], Ni Fushun[1], Wei Wei[1,3]*

(1. Institute of Translational Medicine, The First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, Jilin, China;
2. School of Life Sciences, Jilin University, Changchun 130012, Jilin, China;
3. Institute of Virology and AIDS Research, Jilin University, Changchun 130021, Jilin, China)

【**Abstract**】Since the identification of the poliovirus in 1908, over a hundred serotypes of enteroviruses have been discovered, capable of causing a range of diseases including hand, foot, and mouth disease, newborn sepsis-like syndrome, aseptic meningitis, acute flaccid paralysis, respiratory disorders, and acute hemorrhagic conjunctivitis. In recent years, enteroviruses such as EV-A71 and EV-D68 have exhibited globalized periodic outbreaks, emerging as a significant and indisputable challenge in the field of public health. However, the current preventive and control measures for enteroviruses remain notably limited, necessitating a pressing need to delve deeper into the molecular mechanisms responsible for enteroviral pathogenesis. This will facilitate the development of novel targets and methodologies for the creation of effective, safe, and broad-spectrum antiviral drugs. This comprehensive review focuses on the classification, epidemiology, structure, life cycle, interplay between viral proteins and host factors, pathogenic mechanisms, clinical treatments, and the establishment and application of animal infection models relevant to enteric viruses. The aim is to serve as a theoretical referential basis for the prevention and control of enteroviruses, offering novel perspectives for the development of drugs and

收稿日期：2024-01-06；**修回日期**：2024-02-11

基金项目：国家自然科学基金优秀青年科学基金项目（32222005）

通信作者：魏　伟（1988-），男，安徽芜湖人，教授，博士生导师，主要从事病毒与宿主相互作用方面的研究。E-mail：wwei6@jlu.edu.cn

the establishment of a vaccine repository dedicated to combating enteroviruses.

【Keywords】Enterovirus; Virus-host interaction; Animal model; Clinical symptoms; Antiviral drug

病毒长期威胁着人民生命健康，是人类社会避无可避的重大难题。尤其是近年来频繁出现全球性新发突发病毒疫情，对社会经济发展带来了巨大冲击。全面且细致地认识不同病毒进化策略与致病机理是生命医学领域的关键研究任务之一。肠道病毒（Enterovirus，EV）属于小核糖核酸病毒科，主要通过粪-口途径经消化道传播，部分肠道病毒也可通过呼吸道感染致病，具有引发大规模疾病流行的潜在威胁。肠道病毒的宿主多样，在自然界中广泛流行，病毒基因组具有高变异率且易发生重组突变。人类感染肠道病毒后除了会引起手足口病（Hand, Foot and Mouth Disease，HFMD）、心肌炎、无菌性脑炎发热等，部分患者还会出现明显的神经系统症状，诱发急性弛缓性脊髓炎（Acute Flaccid Myelitis，AFM）、瘫痪甚至死亡。目前，尚无高效、安全、广谱、稳定的抗肠道病毒干预手段。本文就有关人类肠道病毒的病毒学研究进展作一综述，以期为传染病防治与药物研发提供参考。

1 肠道病毒分类与结构

肠道病毒是一类小型、无包膜的单股正链RNA病毒，主要包含15种，分别为肠道病毒A-L（12种），鼻病毒A-C（3种）[1]（见表1）。其中感染人类的病原体为肠道病毒A-D，包括脊髓灰质炎病毒（Poliovirus，PV）（肠道病毒C）、埃可病毒（Echovirus，E）（肠道病毒B）、柯萨奇病毒（Coxsackievirus，CV）A（肠道病毒A-C）、柯萨奇病毒B（肠道病毒B）以及其他根据所属物种和编号命名的“肠道病毒”，如肠道病毒D68（肠道病毒D）、肠道病毒A71（肠道病毒A）等。

鼻病毒（Rhinovirus，RV）和脊髓灰质炎病毒（Poliovirus，PV）是最先被解析出三维结构的动物RNA病毒[2-3]。此后CV-A16、EV-A71、CV-B3等肠道病毒的晶体结构被解析[1]，揭示了肠道病毒结构的相似性。肠道病毒的基因组是由7 000多个核苷酸组成的正义单链RNA，大多数由单个开放阅读框（Open Reading Frame，ORF）组成，两侧为3'

表1 肠道病毒的分类

Table1 Classification of enteroviruses

种 属	病毒名称简称
肠道病毒A	CVA2-8，CVA10，CVA12，CVA14，CVA16，EV-A71，EV-A76，EV-A89-92，EV-A114，EV-A119-125
肠道病毒B	CVB1-6，CVA9，E1-7，E9，E11-21，E24-27，E29-33，EV-B69，EV-B73-75，EV-B77-88，EV-B93，EV-B97-98，EV-B100-101，EV-B106-107，EV-B110-114
肠道病毒C	PV1-3，CVA1，CVA11，CVA13，CVA17，CVA19-22，CVA24，EV-C95，EV-C96，EV-C99，EV-C102，EV-C104-105，EV-C109，EV-C113，EV-C116-118
肠道病毒D	EV-D68，EV-D70，EV-D94，EV-D111，EV-D120
肠道病毒E	EV-E1-5
肠道病毒F	EV-F1-7
肠道病毒G	EV-G1-20
肠道病毒H	EV-H
肠道病毒I	EV-I1-2
肠道病毒J	EV-J1，EV-J103，EV-J108，EV-J112，EV-J115，EV-J121
肠道病毒K	EV-K1-2
肠道病毒L	EV-L1
鼻病毒A	RV-A1，RV-A1B，RV-A2，RV-A7-13，RV-A15-16，RV-A18-25，RV-A28-34，RV-A36，RV-A38-41，RV-A43，RV-A45-47，RV-A49-51，RV-A53-68，RV-A71，RV-A73-78，RV-A80-82，RV-A85，RV-A88-90，RV-A94，RV-A96，RV-A100-108
鼻病毒B	RV-B3-6，RV-B14，RV-B17，RV-B26-27，RV-B35，RV-B37，RV-B42，RV-B48，RV-B52，RV-B69-70，RV-B72，RV-B79，RV-B83-84，RV-B86，RV-B91-93，RV-B97，RV-B99-104
鼻病毒C	RV-C1-51，RV-C54-57

和5'端的非翻译区（Untranslated Region，UTR），在5'端包含一个内部核糖体进入位点（Internal Ribosome Entry Site，IRES）和病毒编码的肽VPg[4-5]。大多数小核糖核酸病毒IRES根据同源性等特性分为四类（Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ）[6]，肠道病毒属以I型为主。2019年的研究发现，EV-A71基因组中还存在第二个新开放阅读框，将之命名为ORF2，其编码产物ORF2p含有高度保守的WIGHPV结构域在病毒感染肠道组织过程中发挥重要作用[7-8]。

肠道病毒的ORF首先翻译出一个前体蛋白，经过加工生成P1、P2、P3三种蛋白，其中P1经过病毒蛋白3CD切割生成肠道病毒结构蛋白VP0、VP1和VP3，VP0可再裂解成VP2和VP4，P2和P3经过2A蛋白酶和3C蛋白酶水解后最终形成7种非结构蛋白2A、2B、2C、3A、3B、3C、3D（见图1）。病毒蛋白VP1包含血清型特异性中和位点BC环，是鉴定新发现病毒株的主要依据[9]。

肠道病毒是直径约30 nm、无包膜的二十面体

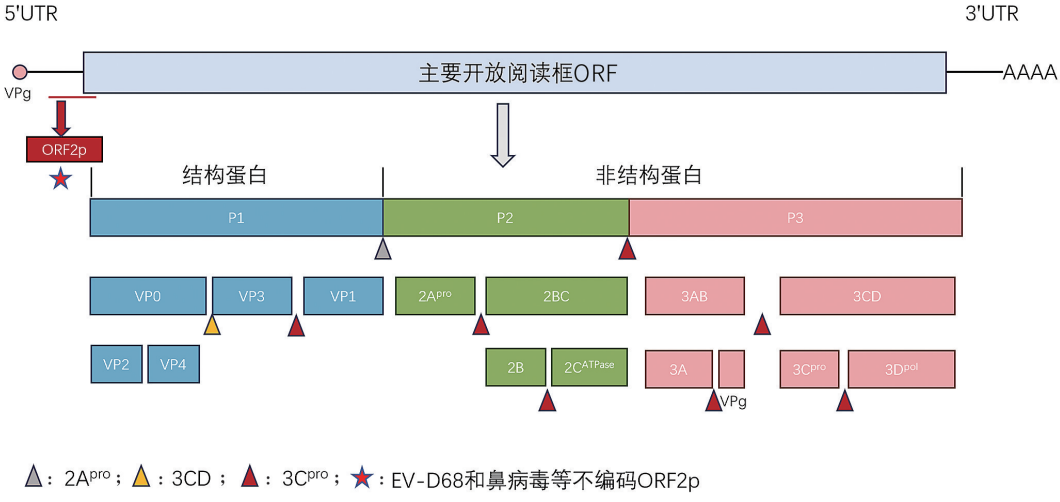


图1　肠道病毒基因组结构示意图

Figure 1　Schematic diagram of enterovirus genome structure

衣壳病毒，由60个重复的原聚体构成，每个原聚体由VP1、VP2、VP3和VP4组成，VP1、VP2和VP3蛋白采用典型的八链、反向平行的β-桶折叠构成病毒衣壳的表面[10]，而VP4分子在衣壳的内表面上形成延伸的肽，通常在其N末端出现肉豆蔻酰化[11]，结构蛋白以顶点聚集的方式在一起形成交替的三重、五重对称的联合[3,12]。大多数肠道病毒在五重对称轴附近都有一个深的圆形表面凹陷“峡谷”，是受体结合的主要位点[13]。“峡谷”的底部主要由VP1的β链G和H之间的连接残基构成GH环[14]。位于“峡谷”底部下方的疏水性口袋被脂肪酸样分子（也被称为“口袋因子”）占据[15-16]，该分子在进入细胞期间调节病毒的构象状态。

2　肠道病毒流行病学

自1908年发现首个肠道病毒至今，人类肠道病毒已有100多种致病血清型[17]，引起多种流行病。肠道病毒主要通过消化道或呼吸道进入人体，并通过粪-口和呼吸道传播。肠道病毒感染可引起急性弛缓性脊髓炎、呼吸系统疾病、手足口病、急性出血性结膜炎（Acute Hemorrhagic Conjunctivitis，AHC）、新生儿败血症样疾病、脑炎、心肌炎、急性中耳炎、疱疹性咽峡炎、腹泻等[18-19]。

首个肠道病毒-脊髓灰质炎病毒主要引起脊髓灰质炎（俗称小儿麻痹症），导致儿童瘫痪，这种症状最早在公元前1580年就记录过[20]。20世纪五六十年代，有效疫苗的引入和广泛使用致使脊髓灰质炎病毒相关的急性弛缓性瘫痪（Acute Flaccid Paralysis，AFP）大幅减少[21]。自1988年发起根除脊髓灰质炎行动以来，全球脊髓灰质炎发病率已降低99.9%，仅阿富汗、巴基斯坦和尼日利亚报告了少量病例[22]。

肠道病毒D68（EV-D68）于1962年在美国加利福尼亚州从呼吸道感染的儿童中分离出来[23]，自发现EV-D68至2005年间，只报道了26例确诊病例[24]，但从2014年开始，世界各国开始大规模暴发与EV-D68有关的呼吸道疾病，当年美国即出现1 153例病例，加拿大三个州共报道了268例病例，中国报告了2 000多例病例[25-26]。2016年和2018年，美国再次暴发EV-D68疫情，两年间分别报告了

160例和238例确诊病例[12]。2021年7月31日-10月14日期间，欧洲8个国家共报告139例病例[27]。

20世纪70年代初，肠道病毒A71（EV-A71）首次在加利福尼亚州的患者身上分离出来[28]，是HFMD的主要病原体。1997年，马来西亚砂拉越州暴发了EV-A71引起的HFMD，共报道了2 628例病例[29]。1998年，中国台湾也发生HFMD或疱疹性咽峡炎疫情，发病129 106例，其中重症405例，死亡71例[30]。随后，马来西亚、新加坡、中国、日本、韩国、越南和柬埔寨均报告出现大规模疫情[19]。2008-2014年，中国报告手足口病病例超过1 000万例，死亡人数超过3 000人[31]。在21世纪10年代前后，CVA6取代了EV-A71成为手足口病的主要病原体[32-35]。此外，在某些地方也出现了CVA10作为主要病原体导致的HFMD流行[36]。

肠道病毒D70（EV-D70）最早于1969年在加纳引起AHC暴发[37]，1970-1971年期间，该病毒引发了第一次AHC全球大流行，并影响了数百万人[38]。20世纪90年代中期，于以色列、日本、印度有报道之后再无记录[39-41]。

1970年，柯萨奇病毒A24变异株（Coxsackievirus A24 variant，CVA24v）在新加坡首次分离[42]。2002年，韩国暴发了由CVA24v引起的最大规模AHC疫情，病例数超过100万例[43]。2004年，巴西里约热内卢暴发的与CVA24v有关的疫情病例数超过60 000例[43]。在中国，也有很多关于AHC疫情的报道，1971年，香港首次报道了与CVA24v有关的AHC疫情[44]。2007-2010年，云南省、广东省等地报告了更多与CVA24v相关的AHC疫情[45-48]。2015-2020年，中国共报告AHC病例212 526例，与前5年相比，在新型冠状病毒感染流行期间，AHC总体年发病率和病例数分别下降了23.08%和22.15%[49]。2023年，AHC在巴基斯坦暴发，导致多个城市病例激增[50]。AHC暴发高峰均出现在夏季，儿童、老年人感染率高[44]。

肠道病毒的种类繁多，严重缺乏针对性的抗肠道病毒药物，当前治疗多局限于症状缓解。临床上针对肠道病毒引起的病症干预策略主要是对症治疗与支持性治疗两条途径。根据患者病情严重程度和病毒类型等因素进行选择。针对特定症状采取相应的治疗方法，包括缓解疼痛、药物退烧、维持水电解质平衡、缓解溃疡皮损等。此外，通过提供必要的支持和护理来帮助患者恢复，如充足休息，增加液体摄入，提供易于消化的食物，以及满足机体的营养需求等。对于严重病例或合并其他并发症的患者，需要住院治疗，并及时给予抗病毒药物治疗或抗生素治疗继发感染等。

3 肠道病毒生命周期

肠道病毒生命周期起始于病毒颗粒与宿主细胞表面受体结合，结合后的病毒粒子通过内吞作用进入细胞，随后经过脱衣壳，病毒RNA注入细胞质，由最初的正义RNA进行RNA的复制以及蛋白质的翻译，通过病毒蛋白酶的剪切，形成4种结构蛋白和7种非结构蛋白，最后结构蛋白组装成病毒衣壳，包裹病毒基因组RNA形成成熟的病毒粒子，通过裂解或胞吐的方式释放到细胞外[51]（见图2）。

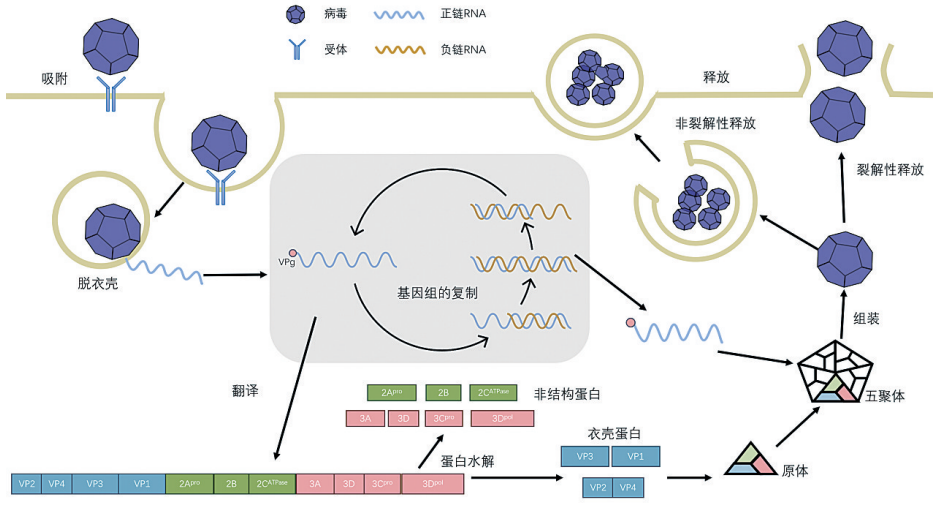


图2 肠道病毒生命周期示意图

Figure 2 Schematic diagram of enterovirus life cycle

3.1 吸附与入侵

病毒与细胞表面受体结合是肠道病毒感染的第一步，病毒与受体的相互作用在病毒宿主范围、组织趋向性和病毒发病机制中起关键作用。已经被鉴定出的肠道病毒受体按组成成分的不同主要分为三类：细胞表面免疫球蛋白样受体，整合素受体和聚糖类受体（见表2）。肠道病毒的受体具有多样性和特异性的特点，在功能上可以分为两类：黏附受体与脱衣壳受体。黏附受体促进病毒粒子在宿主细胞表面的附着；脱衣壳受体在病毒粒子表面的“峡谷”结构中与VP1的GH环结合，导致疏水口袋的塌陷和口袋因子的释放，进而破坏病毒粒子的稳定性，介导衣壳构象改变，启动病毒脱衣壳[51]。

首个被鉴定出的病毒受体是唾液酸（N-乙酰基神经氨酸），可以被流感病毒、轮状病毒和肠道病毒等多种病毒特异性识别，介导病毒颗粒的吸附与入侵。EV-A71、EV-D70和CVA24v主要依赖唾液酸作为其黏附受体[52-54]，与此不同的是，EV-D68则依赖唾液酸作为脱衣壳受体。2015年，病毒颗粒与唾液酸受体类似物的晶体结构解析及体外实验结果首次证明了，肠道病毒能够通过与聚糖类受体结合触发脱衣壳过程，同时这也是第一个被鉴定的EV-D68的脱衣壳受体[55]。近年来，有很多新的肠道病毒受体被鉴定和发现。2016年，本实验室鉴定出细胞间隙黏附分子5（Intercellular Adhesion Molecule-5，ICAM-5）是EV-D68保守的蛋白类受体。2019年，新生儿Fc受体（Fc Receptor，FcRn）被鉴定为埃可病毒等EV-B病毒的广谱功能性受体[56-57]。FcRn是一种免疫因子，在肠道等多种组织以及脑、肝等多种器官的微血管系统中普遍表达，介导免疫球蛋白IgG的胞吞作用。在接触母体胎盘血液的最外层细胞层中，FcRn通过胞吞作用将母体抗体转移给胎儿，使新生儿获得被动免疫。埃可病毒等EV-B病毒会劫持免疫因子FcRn，通过其FCGRT亚基在“峡谷”中与病毒颗粒直接结合。在酸性条件下，FcRn诱导“口袋因子”释放，引发病毒颗粒的构象改变，启动病毒脱衣壳[56-57]。这一发现为婴儿感染埃可病毒的高流行率以及新生儿在出生后几周的时间内容易出现肠道感染提供了一种新的解释。

3.2 脱衣壳

肠道病毒是无包膜病毒，不同于包膜病毒通过膜融合的方式进入宿主细胞。病毒基因组需穿过细胞膜才能到达细胞质。脱衣壳是所有肠道病毒释放病毒基因组的保守途径，但其具体机制至今尚不完全明确。对脊髓灰质炎病毒的结构学研究表明，肠道病毒与受体结合后，“口袋因子”的释放破坏了病毒颗粒的稳定性，外化的结构蛋白VP1通过N末

表2 肠道病毒受体

Table2 Receptors for enteroviruses

受　体	病　毒
PVR（CD155）	Poliovirus
SCARB2	EV-A71，CV-A7，CV-A14，CV-A16
PSGL1	EV-A71-PB，CV-A2，CV-A7，CV-A10，CV-A14，CV-A16
Annexin Ⅱ，DC-SIGN，nucleolin，vimentin	EV-A71
ICAM5	EV-D68
LDLR，VLDLR，LRP	Rhinovirus（minor）
ICAM1	Rhinovirus（major），CV-A21，CV-A24
CDHR3	Rhinovirus C
DAF	CV-A21，CV-B1，CV-B3，CV-B5，E-3，E-6，E-7，E-11，E-12，E-13，E-19，E-20，E-21，E-25，E-29
KREMEN1	CV-A10，CV-A2，CV-A3，CV-A4，CV-A5，CV-A6，CV-A12
CAR	CV-B1，CV-B2，CV-B3，CV-B4，CV-B5，CV-B6
FcRn	EV-B
WARS	EV-A71
Heparan sulfate	EV-A71，E-5
Sialic acid	EV-A71，EV-D68，EV-D70，CV-A24v
sGAGs	EV-D68
Integrin $\alpha_v\beta_3$	CV-A9，E-1，E-9
Integrin $\alpha_2\beta_1$（VLA2）	E-1，E-8

端与细胞膜发生不可逆的结合，将病毒进一步固定在内体表面[58]。多个研究证明，肠道病毒基因组RNA进入细胞质的跨膜机制与结构蛋白VP4密切相关。早期对脊髓灰质炎病毒基因组递送的研究表明，VP4突变导致病毒粒子无法与质膜相互作用，改变质膜的通透性[59]；随后的结构学研究解析了附着在膜表面的肠道病毒脱衣壳中间体“A粒子”中缺少结构蛋白VP4[60]；对鼻病毒的研究发现，肉豆蔻酰化的VP4可以直接在细胞质膜结构中形成六至十聚体孔道，该孔道的大小匹配了病毒基因组RNA通过所需要的孔径[61-62]。以上的研究结果都支持“肠道病毒基因组RNA通过结构蛋白VP4形成的多聚孔道跨越细胞质膜屏障”这一观点。尽管如此，仍然缺少直接的证据证明该跨膜孔道就是病毒RNA向细胞质中输送的通道。

肠道病毒通过受体与细胞表面结合后，不会立即释放基因组RNA[63]，而是在内化入细胞后，在宿主因子脂肪特异性磷脂酶A2（Adipose Phospholipase A2，PLA2G16）的帮助下，完成RNA的注入[64]。PLA2G16是一种脂质修饰酶，通过促进肠道病毒RNA从内吞囊泡中释放至细胞质来调控病毒基因组释放。早前的研究认为，所有的肠道病毒基因组释放都需要PLA2G16[51]，但EV-D68流行分离株947（EV-D68-947）感染宿主细胞时，除唾液酸以外，还可以利用硫酸化糖胺聚糖（sulfated Glycosaminoglycans，sGAG）作为第二聚糖受体，sGAG可以诱导病毒衣壳蛋白重组，降低病毒粒子的稳定性，以不依赖PLA2G16的方式直接促进病毒RNA的释放，首次证明了肠道病毒流行株可以绕过PLA2G16完成病毒粒子基因组的释放[65]。

3.3 基因组的复制和翻译

肠道病毒基因组从内体释放到宿主细胞的细胞质中，由核糖体直接翻译，产生病毒蛋白进而介导基因组复制，该复制过程发生在高尔基体—内质网膜上[66-67]。复制起始于正链RNA向负链RNA的转录，位于正链RNA 5'端三叶草结构域利用其sD和sB子结构域分别招募病毒蛋白3CD和宿主聚胞嘧啶结合蛋白［Poly (C)-Binding Protein，PCBP］，促进病毒基因组的环化，随后以尿苷化的病毒蛋白VPg作为引物，在病毒RNA聚合酶3D的作用下将正链基因组RNA转录为负链RNA，生成双链RNA复制中间体，负链RNA的3'末端在宿主蛋白异质性胞核核糖核蛋白C（heterogeneous nuclear Ribonucleoprotein C，hnRNPC）的作用下启动正链RNA的合成，新形成的正链RNA分子进入新一轮复制或被包装进子代病毒粒子[68]。

位于病毒基因组5'UTR的IRES元件与宿主细胞核糖体结合，启动病毒蛋白的翻译。肠道病毒翻译机制改变经典的翻译起始因子，抑制细胞蛋白质合成以确保自身蛋白被有效地合成。IRES与核糖体的结合使病毒蛋白质的翻译起始不依赖于5'帽子结构，直接从mRNA中间进行[69]。

3.4 病毒组装和释放

肠道病毒粒子的组装是在宿主细胞的细胞质中进行的。首先，豆蔻酰基化的衣壳前体蛋白P1在宿主热休克蛋白90（Heat Shock Protein 90，HSP90）的催化作用下被3CD蛋白酶水解成VP0、VP3和VP1[70]，立即组装成5S三聚体；五个三聚体发生自寡聚，在肉豆酸酯基团或宿主蛋白谷胱甘肽的作用下形成稳定的14S五聚体，随后，形成含有12个五聚体的空衣壳[71]。病毒基因组RNA组装进入空衣壳的模式目前有两种观点，一是由VP0、VP3、VP1构成的三聚体凝聚在病毒RNA周围发生寡聚形成五聚体，通过直接将病毒基因组包裹进衣壳的方式形成成熟的病毒粒子[51]；二是新合成的病毒双链RNA通过其5'末端与VPg共价连接，在VPg的引导下进入病毒衣壳[72]。近年来，利用RNA SELEX和冷冻电镜等方法发现肠道病毒基因组RNA可以通过基因组内的多个保守基序与衣壳蛋白直接接触并结合，被包装进衣壳结构[73]。进入衣壳后的病毒RNA介导VP0自裂解成VP2和VP4，触发衣壳蛋白的重排，最终获得具有感染能力的成熟稳定的二十面体病毒颗粒[71]。

肠道病毒的释放过程被认为通过裂解性释放以及非裂解性释放两种方式完成。肠道病毒最初被鉴定为专性裂解病毒，在感染宿主细胞后会对宿主细胞产生影响，导致细胞病变效应，最终导致细胞裂解和死亡。然而越来越多的研究表明，肠道病毒以非裂解方式在囊泡中释放，介导病毒粒子的整体传播[74]。肠道病毒的非裂解性释放与病毒引起的细胞自噬有关[75-76]。组装完成的子代肠道病毒粒子被发现定位于线粒体，触发动力蛋白相关蛋白1（Dynamin-Related Protein 1，DRP-1）介导的线粒体断裂，诱导线粒体自噬后被双膜结构的自噬体吞噬，自噬体的外膜与质膜融合，促进包裹病毒粒子的单膜囊泡释放至细胞外环境。在这一过程中，病毒如何抑制溶酶体对富含病毒粒子的自噬体的降解机制尚不明确[51]。最新研究表明，EV-A71感染的细胞从分化的人类结肠类器官的顶端表面特异性挤出，含有完整病毒的挤出细胞可以引发新的感染，这种挤出依赖于通过机械敏感离子通道的力传感，而不是细胞凋亡[77]。

4 肠道病毒非结构蛋白与宿主因子的相互作用

在肠道病毒进行生命周期的过程中，肠道病毒的非结构蛋白不仅在其自身基因组的复制以及病毒组装的过程中起到重要作用，而且与宿主蛋白相互作用。非结构蛋白与宿主蛋白的作用在病毒破坏宿主固有免疫进行免疫逃避的过程中发挥重要功能。

4.1 2A蛋白酶

I型干扰素（Interferon，IFN）作为宿主免疫应答的第一道防线，在介导抗病毒防御中至关重要[78]。宿主识别病毒入侵后分泌IFN，IFN与IFN受体1（IFNAR 1）和IFNAR 2结合并启动信号级联反应，进而激活干扰素刺激基因（Interferon Stimulated Genes，ISGs）调节免疫应答以建立抗病毒状态[79-82]。EV-A71的2A蛋白酶可降低IFNAR1水平，抑制I型IFN信号通路的传导，从而抑制了ISGs的活化[83]。这种病毒直接靶向IFNAR1减弱先天性免疫应答的机制可能是由于EV-A71的2A蛋白酶促进细胞外的低密度脂蛋白受体相关蛋白1（Low-Denisity Lipoprotein Receptor-Related Protein 1，LRPAP1）对IFNAR 1的泛素化降解导致的[84]。肿瘤坏死因子受体相关因子3（Tumor Necrosis Factor Receptor Associated Factor 3，TRAF3）是I型IFN产生的关键因子[85]。EV-A71、EV-D68和CVA16感染会诱发线粒体损伤，导致线粒体内源性双链DNA释放至细胞质，这可能会触发环GMP-AMP合成酶（cyclic GMP-AMP Synthetase，cGAS）-干扰素基因刺激蛋白（Synthase-Stimulator of Interferon Genes，STING）介导的先天免疫激活。2A蛋白酶通过水解TRAF 3而强烈抑制STING激活，使STING介导的信号转导失活[86]。EV-A71、CVB3、CVA21和EV-D68的2A蛋白酶被报道会直接抑制病毒感染细胞中I型IFN基因转录[87]，其中EV-D68的2A蛋白酶通过切割TRAF 3抑制抗病毒的I型IFN应答，破坏宿主先天性免疫应答的机制[88]。但EV-A71、CVB3的2A蛋白酶抗病毒的具体机制尚不明确。长散布元件1（Long Interspersed Elements-1，LINE-1）是人类基因组中唯一有活性的自主逆转录转座子[89]，可通过cGAS-STING或靶向视黄酸（维甲酸）诱导基因蛋白-I（Retinoic Acid Inducible Gene-I，RIG-I）/黑色素瘤分化相关基因5（Melanoma Differentiation Associated Gene 5，MDA5）-线粒体抗病毒信号蛋白（Mitochondrial Antiviral Signaling Protein，MAVS）感应途径作为抗病毒免疫应答的内源性激活剂[90]。EV-D68 2A蛋白酶通过抑制LINE-1蛋白的表达来抑制LINE-1的迁移率[91]。2A蛋白酶具有抑制固有免疫信号通路的能力，为其作为抗病毒药物作用靶点提供了新的依据。

4.2 2B、2C蛋白

病毒入侵宿主细胞后，细胞模式识别受体（Pattern-Recognition Receptors，PRRs）检测病原体相关的分子并启动IFN产生的信号级联，细胞外IFN识别并结合特异性干扰素受体，通过Janus激酶（Janus Activated Kinase，JAK）-信号传导和转录激活因子（Signal Transducer and Activation of Transcription，STAT）信号通路动员宿主细胞进入抗病毒状态。STAT转录复合物的核转运增强能够刺激抗病毒功能的ISGs的表达[92-93]。核操纵蛋白（Karyopherin-α1，KPNA）对于磷酸化的STAT 1/2的核转运和IFN刺激基因因子（Interferon-Stimulated Gene Factor，ISGF）复合物的异位是必需的。EV-A71 2B蛋白以半胱天冬酶caspase-3依赖性方式促进KPNA1的降解，从而抑制JAK-STAT信号传导[94]。cGAS与STING结合诱导IFN产生[95-96]。EV-A71、CVA16的2C蛋白通过与STING相互作用，拮抗cGAS-STING信号通路[97]。宿主限制性因子人类胞嘧啶和苷脱氨酶（Apolipoprotein B mRNA Editing Enzyme Catalytic Polypeptide，APOBEC3G）具有广谱的抗病毒活性，EV-A71通过其2C蛋白抑制APOBEC3G的抗病毒作用[98]。MDA5和RIG-I是人类细胞中的两种主要RNA传感器，在激活IFN信号通路中起重要作用[99]。CVA6的2C蛋白被发现可以降低RIG/MDA5的蛋白水平以及IFN-β的产生[100]。核因子κB（Nuclear Factor kappa B，NF-κB）的激活受NF-κB抑制蛋白激酶（Inhibitor of Nuclear Factor Kappa-B kinase，IKK）复合物的严格控制，该复合物由两个催化亚基（IKKα和IKKβ）和NF-κB必需模块IKKγ组成[101]。CVA16和CVB3等肠道病毒使用2C蛋白招募蛋白磷酸酶1（Protein Phosphatase 1，PP1），抑制IKKβ的磷酸化，最终导致NF-κB信号通路的失活[102]。

4.3 3C蛋白酶

三联基序蛋白25（Tripartite Motif Containing 25，TRIM 25）介导的RIG-I泛素化是RIG-I抗病毒活性所必需的[75]。EV-A71、EV-D68和CVA6的3C蛋白酶降低了RIG-I和TRIM 25的表达，抑制了IFN-β的产生[103]。转化生长因子-β-活化激酶1（Transforming Growth Factor-β Activated Kinase 1，TAK 1）是丝裂原活化蛋白激酶（Mitogen-Activated Protein Kinase，MAPK）家族的成员，与TAK 1结

合蛋白1-3（TAB1-3）形成四元复合物，介导NF-κB、c-Jun N-末端激酶（c-Jun N-terminal Kinase，JNK）和p38通路的激活[104-107]。EV-A71的3C蛋白酶切割TAK 1/TAB 1/TAB 2/TAB 3复合物的四种蛋白质，从而抑制NF-κB的活化[108]。2'-5'-寡腺苷酸合成酶（2'-5'-Oligoadenylate Synthetase 2，OAS）是I型IFN诱导的ISGs家族中的一个重要成员，具有抗多种RNA和DNA病毒的作用[109]。在人类中，OAS家族由四个成员组成：OAS1、OAS2、OAS3和OASL[110]。EV-A71的3C蛋白酶切割细胞内的OAS3并增强病毒复制[111]。端粒酶抑制因子X1（PIN2/TRF1-interacting, Telomerase Inhibitor 1，PinX1）是一种保守的核蛋白，PinX1蛋白表达减少会增强细胞凋亡[112-113]。EV-A71的3C蛋白酶切割PinX1促进细胞凋亡，随后促进EV-A71释放[114]。三联基序蛋白7（TRIM 7）是宿主泛素E3连接酶，通过诱导肠道病毒非结构蛋白2B、2C的泛素-蛋白酶体降解，抑制病毒复制[115-116]。CVB3 3C蛋白酶切割TRIM 7减弱了其E3泛素连接酶活性，导致后者失去抗病毒功能[117]。干扰素调节因子7（Interferon Regulatory Factor 7，IRF 7）在IFN诱导的晚期阶段是关键的[118]，EV-A71、EV-D68的3C蛋白酶通过切割感染细胞中的IRF 7抑制其功能，进而抑制I型IFN的表达[119-120]。宿主TAR DNA结合蛋白43（TAR DNA-Binding Protein 43，TDP-43）参与RNA剪接、转录、mRNA转运和稳定化[121]，其寡聚和聚集与多种神经退行性疾病的发生相关。CVB3、EV-A71和EV-D68的3C蛋白酶被报道会触发TDP-43切割和聚集产生神经毒性[122-123]。IFN-β TIR结构域衔接蛋白（TIR-domain-Containing Adapter-Inducing interferon-β，TRIF）通过激活NF-κB抑制蛋白-α（NF-κB Inhibitory Protein-α，IκB）和NF-κB信号通路，上调I型IFN和炎症因子的表达[124]。EV-D68的3C蛋白酶在感染细胞中通过切割TRIF从而使其失活，抑制后者介导的I型IFN和炎性细胞因子的表达，进而促进EV-D68感染的病毒复制[125]。

4.4 3D蛋白

CVB3和EV-A71 3D蛋白能与MDA5相互作用，并下调MDA5启动的抗病毒信号转导[126]。线粒体作为RIG-I信号通路的调节剂，在先天性免疫中发挥重要作用[127]。线粒体的分裂/融合过程受到磷酸甘油酸变位酶5（Phosphorglycerate Mutase 5，PGAM 5）的影响，PGAM 5对线粒体自噬途径具有抑制作用[128]。EV-D68的3D蛋白结合PGAM 5，抑制了PGAM 5的表达，影响RIG-I样信号通路抑制IFN-β的表达[129]。先天免疫应答的一个重要部分是炎性小体的激活，NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3（NOD-Like Receptor Thermal Protein Domain Associated Protein 3，NLRP 3）是最佳表征的炎性小体之一[130]。EV-A71的3D蛋白直接与NLRP 3相互作用，通过形成“3D-NLRP3-ASC”环状结构促进NLRP 3炎性小体复合物的组装，这一功能使3D蛋白成为炎症反应激活的重要调节剂[131]。苄氯素1（Beclin1）在自噬起始过程中起关键作用[132]，其通过调节磷脂酰肌醇3-激酶（Phosphatidylinositol 3 Kinase，PI3K）复合物成熟和随后募集额外的抗胸腺细胞球蛋白（Anti-thymocyte globulin，Atg）以协调自噬体形成来控制自噬过程[133]。EV-A71的3D蛋白与Beclin1相互作用，调节自噬过程，从而达到病毒大量增殖的目的[134]。

5 肠道病毒感染的并发症研究

除经典的呼吸系统疾病、肠道系统疾病和手足口病以外，肠道病毒也会导致如病毒性心肌炎等其他疾病。近年来，非脊髓灰质炎病毒导致的弛缓性脊髓炎和自身免疫疾病倍受关注。

5.1 急性弛缓性脊髓炎

急性弛缓性脊髓炎是一种罕见但严重的神经系统疾病，主要表现为脊髓前角病变导致的瘫痪和小儿麻痹，肠道病毒EV-D68被认为是引起AFM的主要病原体。2014-2019年的EV-D68的流行病学动态表征显示，EV-D68的循环增加与AFM病例数增加存在时空关联性[135-136]。2017年，Hixon等[137]发现EV-D68流行株感染小鼠会导致其产生类似人AFM的麻痹性疾病。2019年，AFM患者的脑脊液中检测到肠道病毒RNA和特异性抗体[138-140]。2022年，Vogt等[141]在患者的前角运动神经元及轴突中检测到了肠道病毒EV-D68的RNA和蛋白质，为EV-D68感染导致AFM提供了直接的证据支持。AFM的发病机制包括病毒感染脊髓运动神经元的直接作用和局部炎症引起的损伤。近年的病毒学研究发现，EV-D68等肠道病毒可以通过非结构蛋白3C诱导神经退行性疾病标志蛋白TDP-43发生病理性改变，为EV-D68的神经发病机制提供了一种可能的解释。另有研究表明，EV-D68在神经元中的复制不依赖病毒与唾液酸受体的结合[142]，提示EV-D68的另一个在端脑神经元特异性表达的受体-端脑素ICAM5，在EV-D68的神经发病机制中发挥了重要的作用[143]。

5.2 I型糖尿病

I型糖尿病（TypeI Diabetes Mellitus，T1DM）是一种重要的儿童自身免疫性疾病，其病因是由胰

岛β细胞功能丧失导致胰岛素的绝对缺乏，病程的发生和发展受到遗传因素和外界刺激的双重影响。最新的研究表明，CVB感染是I型糖尿病的重要外部诱发因素[144-145]。CVB的持续感染与T1DM风险的增加密切相关，I型糖尿病患者感染肠道病毒的可能性是正常人群的16倍。CVB感染后在肠黏膜建立病毒库，通过肠黏膜扩散到胰腺[146]。CVB在胰腺导管细胞和β细胞中的持续存在，会导致慢性炎症反应，促进自身反应性T细胞的激活以及β细胞的自身免疫破坏。体外实验结果显示，CVB感染β细胞，可以引起β细胞溶解、固缩及死亡。CVB病毒的专属受体-嵌合抗原受体，主要在人胰岛和胰岛素分泌颗粒中高表达[147]，进一步支持了这一观点。2020年，Stone等[148]利用覆盖所有六种CVB血清型（CVB1-6）的多价疫苗，在小鼠模型中阻断了CVB诱导的I型糖尿病。进一步开发针对肠道病毒CVB的疫苗，有望降低儿童等高风险人群罹患I型糖尿病的风险。

6 肠道病毒感染动物模型

合适的动物感染模型有助于了解肠道病毒发病机制、开发抗病毒疫苗以及筛选治疗药物，可应用的肠道病毒动物模型是肠道病毒疫苗和临床进展的核心。为此，人们尝试建立多种动物模型来研究肠道病毒感染期间病毒的趋向性、发病机制和免疫反应[149]。

尽管小鼠是应用最为广泛的动物模型，但由于其自身的特异性免疫反应，三周以上的小鼠对包括肠道病毒在内的人类病毒病原体不敏感，因此，常常用新生小鼠来探索肠道病毒的感染和复制机制以及候选疫苗的免疫反应。CVA对新生小鼠具有强致病性，可诱导5日龄的新生小鼠100%死亡[150]。临床分离株经小鼠体内连续传代，获得的适应毒株感染新生BALB/c和ICR小鼠都出现了骨骼肌肌炎、脊髓和脑干中的神经功能缺失和细胞凋亡。尽管新生小鼠模型的建立大大推动了肠道病毒致病机制的研究，但由于它们的体积很小，限制了重复采集样本和更全面地分析单个动物中的病毒复制动力学。同时，由于新生小鼠免疫系统不成熟等原因，使用该类模型验证疫苗的有效性仍然存在挑战。

为了克服小鼠自身的免疫反应及缺少人类病毒受体的缺陷，多种基因修饰小鼠模型被建立并应用于肠道病毒感染的相关研究。AG129小鼠是Ⅰ型和Ⅱ型干扰素受体双敲除的免疫修饰小鼠，对肠道病毒表现出更高的易感性[151]，结合小鼠适应毒株可将病毒感染的灵敏度窗口延长至6周以上[152-154]，已经被用于评价EV-A71、CVA16和CVA6三价疫苗的有效性以及人免疫球蛋白对EV-A71病毒感染的保护作用[155-156]。STAT-1是宿主细胞中的关键转录因子，在IFN信号级联抗病毒反应中起着至关重要的作用，研究表明，STAT-1敲除小鼠可被EV-A71 B亚型和C亚型的临床分离株有效感染[157-158]。人清道夫受体B类成员2（human Scavenger Receptor Class B Type 2，hSCARB2）是多种肠道病毒的受体，EV-A71临床分离株攻击3周龄的hSCARB2转基因小鼠，会导致神经系统综合症状、致死性瘫痪以及促炎因子的上调[159]。与亲本小鼠相比，hSCARB2转基因小鼠与STAT-1敲除小鼠的杂交品系对肠道病毒EV-A71的敏感性提升500~1 000倍，同时杂交小鼠在感染EV-A71后也倾向于更早地出现肢体瘫痪和死亡[158]。

蒙古沙鼠原产于蒙古草原，属于沙鼠亚科，感染EV-A71[160-161]和CVA16表现出与人类相似的疾病症状，是近年来新发现的用于肠道病毒疫苗有效性评价的动物模型。在7-21日龄蒙古沙鼠体内接种肠道病毒EV-A71，受感染的沙鼠表现出组织病理学异常和神经病理学相关的神经系统症状，包括后肢瘫痪、共济失调和嗜睡。除此之外，肠道病毒感染的沙鼠还表现出了明显的肺部病变，这是在BALB/c小鼠中没有观察到的[160-161]，使得沙鼠EV-A71模型具备成为研究EV-A71介导的肺部疾病发病机制的动物模型的潜力。在蒙古沙鼠1周龄和2周龄时分别接种肠道病毒EV-A71和CVA16灭活疫苗，然后在3周龄时感染病毒。对照未接种灭活病毒疫苗的蒙古沙鼠表现出高死亡率、严重发病率、组织病理学损伤和组织内病毒复制升高，接种疫苗组的症状和病毒增殖明显减轻。研究者认为，蒙古沙鼠更适合作为EV-A71和CV-A16病毒疫苗有效性评价的动物模型[162-163]。

由于经济和伦理等方面原因，非人类灵长类动物模型在肠道病毒感染研究中的应用非常有限。早期的研究表明，食蟹猴、恒河猴和绿猴等非人类灵长类动物易受到肠道病毒EV-A71的感染[164-166]。通过脊柱注射的方式在食蟹猴体内接种EV-A71病毒，1-6 d内出现神经系统症状，在包括脊髓、脑干、小脑皮层和大脑半球在内的多个器官中都观察到病毒复制[167]，但未出现皮肤病变或肺水肿[167]。EV-A71病毒感染的成年恒河猴出现中枢神经系统感染和肺组织损伤[168]。新生灵长类动物表现出的病毒感染症状更接近于人类，利用临床分离的C4 EV-A71菌株感染4-6周龄的新生猴，观察到其手部和口腔出现类似人类的囊泡状结构[169]。CVA16感染

6-8个月大的猕猴，会引起人类手足口病病例特有的临床和病理表现，包括水疱和病毒血症。这些指标可用于反映该动物模型中CVA16感染的病理过程[170]。

7 总结与展望

自1908年发现肠道病毒至今，已经有百余种肠道病毒亚型被陆续鉴定出来。近年来，国际领域通力合作已在肠道病毒致病机制研究中取得一定的重要研究进展，揭示了肠道病毒的基因组复制与翻译中的一些关键保守机制，为开发抗病毒药物提供了重要新思路。我国在肠道病毒疫苗研发中发挥了重要先锋作用，除了已经上市使用的EV-A71单价疫苗外，2023年7月13日，国家药品监督管理局批准二价肠道病毒灭活疫苗的临床试验申请，该疫苗针对EV-A71和CV-A16两种病毒进行预防免疫。但是，肠道病毒基础研究成果的转化应用率普遍较低，特别是肠道病毒广谱药物研发产品仍十分稀缺。

值得关注的是肠道病毒的快速传播、高变异率等特性是当前肠道病毒疫情防控的重大难点，未来基础研究应当加大对相关领域的探索，了解病毒进化规律与分子策略，提升疫苗在免疫原设计阶段对保护效果与持久性的提前预判能力，助力广谱抗病毒药物的开发。与此同时，应进一步加强肠道病毒临床持续监测网络建设，做好大流行预警与毒株变异分析总结工作。

随着新技术、新方法的跨学科融合应用，病毒学基础研究与抗病毒治疗有了更多的思路与可用策略，例如，基因组编辑技术可以帮助我们更好的研究肠道病毒生命周期以及其与宿主相互作用网络，还能应用于动物模型创建，甚至直接靶向病毒核酸物质干预病毒复制[171-172]；单细胞测序技术已被用于揭示单个细胞维度下病毒感染引发的宿主分子改变，使我们更好的了解不同类型的细胞对病毒感染的响应能力[173-174]；器官芯片通过模拟人体器官的微环境，被应用于研究病毒在不同组织中的传播方式[175]；纳米颗粒可用于高效地递送药物和疫苗，纳米药物可提高药物对肠道病毒引发疾病的靶向性和效率[176-177]。总而言之，肠道病毒研究范式正发生重大改变，未来相关领域研究趋势将会是多层次、多尺度的多学科“自内向外”与“自外向内”双向深度合作，以揭示病毒感染、传播与致病动态过程中的共性规律，解决抗病毒疫苗与药物研发中卡脖子的关键科学问题，提升我国乃至人类应对病毒暴发流行的防控能力。

参考文献

[1] ZELL R, DELWART E, GORBALENYA A E, et al. ICTV virus taxonomy profile: Picornaviridae[J]. J Gen Virol, 2017, 98(10): 2421-2422.

[2] HOGLE J M, CHOW M, FILMAN D J. Three-dimensional structure of poliovirus at 2.9 A resolution[J]. Science, 1985, 229(4720): 1358-1365.

[3] ROSSMANN M G, ARNOLD E, ERICKSON J W, et al. Structure of a human common cold virus and functional relationship to other picornaviruses[J]. Nature, 1985, 317(6033): 145-153.

[4] OPANDA S M, WAMUNYOKOLI F, KHAMADI S, et al. Genetic diversity of human enterovirus 68 strains isolated in Kenya using the hypervariable 3'-end of VP1 gene[J]. PLoS One, 2014, 9(7): e102866.

[5] DORNER A J, ROTHBERG P G, WIMMER E. The fate of VPg during in vitro translation of poliovirus RNA[J]. FEBS Lett, 1981, 132(2): 219-223.

[6] LIN J Y, CHEN T C, WENG K F, et al. Viral and host proteins involved in picornavirus life cycle[J]. Journal of Biomedical Science, 2009, 16(1): 103.

[7] GUO H, LI Y, LIU G, et al. A second open reading frame in human enterovirus determines viral replication in intestinal epithelial cells[J]. Nature Communications, 2019, 10(1): 4066.

[8] LULLA V, DINAN A M, HOSMILLO M, et al. An upstream protein-coding region in enteroviruses modulates virus infection in gut epithelial cells[J]. Nature Microbiology, 2019, 4(2): 280-292.

[9] TOKARZ R, FIRTH C, MADHI S A, et al. Worldwide emergence of multiple clades of enterovirus 68[J]. J Gen Virol, 2012, 93(Pt 9): 1952-1958.

[10] LIU Y, SHENG J, FOKINE A, et al. Structure and inhibition of EV-D68, a virus that causes respiratory illness in children[J]. Science, 2015, 347(6217): 71-74.

[11] PAUL A V, SCHULTZ A, PINCUS S E, et al. Capsid protein VP4 of poliovirus is N-myristoylated[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1987, 84(22): 7827-7831.

[12] ELRICK M J, PEKOSZ A, DUGGAL P. Enterovirus D68 molecular and cellular biology and pathogenesis[J]. Journal of Biological Chemistry, 2021, 296.

[13] ROSSMANN M G, HE Y, KUHN R J. Picornavirus-receptor interactions[J]. Trends in Microbiology, 2002, 10(7): 324-331.

[14] SMITH T J, KREMER M J, LUO M, et al. The site of attachment in human rhinovirus 14 for antiviral agents that inhibit uncoating[J]. Science, 1986, 233(4770): 1286-1293.

[15] FILMAN D J, SYED R, CHOW M, et al. Structural factors that control conformational transitions and serotype specificity in type 3 poliovirus[J]. The EMBO Journal, 1989, 8(5): 1567-1579.

[16] SMYTH M, PETTITT T, SYMONDS A, et al. Identification of the pocket factors in a picornavirus[J]. Archives of Virology, 2003, 148(6): 1225-1233.

[17] 周建芳, 陈瑜灵, 陈志勇, 等. 儿童肠道病毒与EB病毒检测分析[J]. 新发传染病电子杂志, 2017, 2(4): 223-225.

[18] 邱方洲, 沈永明. 肠道病毒感染相关疾病的流行特征研究进展[J]. 新发传染病电子杂志, 2023, 8(3): 84-89.

[19] PONS-SALORT M, PARKER E P, GRASSLY N C. The epidemiology of non-polio enteroviruses: Recent advances and outstanding questions[J]. Curr Opin Infect Dis, 2015, 28(5): 479-487.

[20] History of polio[Z]. Global Polio Eradication Initiative, last accessed: September 26, 2023. https://polioeradication.org/polio-today/history-of-polio/

[21] NOORI N, DRAKE J M, ROHANI P. Comparative epidemiology of poliovirus transmission[J]. Scientific Reports, 2017, 7(1): 17362.

[22] BITNUN A, YEH E A. Acute flaccid paralysis and enteroviral infections[J]. Current Infectious Disease Reports, 2018, 20(9): 34.

[23] SCHIEBLE J H, FOX V L, LENNETTE E H. A probable new human picornavirus associated with respiratory disease1 [J]. American Journal of Epidemiology, 1967, 85(2): 297-310.

[24] KHETSURIANI N, LAMONTE-FOWLKES A, OBERST S, et al. Enterovirus surveillance—United States, 1970–2005[J]. MMWR Surveill Summ, 2006, 55(8): 1-20.

[25] HOLM-HANSEN C C, MIDGLEY S E, FISCHER T K. Global emergence of enterovirus D68: A systematic review[J]. The Lancet Infectious Diseases, 2016, 16(5): e64-e75.

[26] EDWIN J, DOMINGO F R, BOOTH T, et al. Enterovirus D68 and influenza: surveillance summary of hospitalized pediatric enterovirus D68 cases in Canada, September 2014[J]. Canada Communicable Disease Report, 2015, 41 (Suppl 1): 2.

[27] BENSCHOP K S, ALBERT J, ANTON A, et al. Re-emergence of enterovirus D68 in Europe after easing the COVID-19 lockdown, September 2021[J]. 2021, 26(45): 2100998.

[28] SCHMIDT N J, LENNETTE E H, HO H H. An apparently new enterovirus isolated from patients with disease of the central nervous system[J]. Journal of Infectious Diseases, 1974, 129(3): 304-309.

[29] CHAN L, PARASHAR U D, LYE M, et al. Deaths of children during an outbreak of hand, foot, and mouth disease in Sarawak, Malaysia: Clinical and pathological characteristics of the disease[J]. Clinical Infectious Diseases, 2000, 31(3): 678-683.

[30] HO M, CHEN E R, HSU K H, et al. An epidemic of enterovirus 71 infection in Taiwan[J]. New England Journal of Medicine, 1999, 341(13): 929-935.

[31] LIU S L, PAN H, LIU P, et al. Comparative epidemiology and virology of fatal and nonfatal cases of hand, foot and mouth disease in mainland China from 2008 to 2014[J]. Reviews in Medical Virology, 2015, 25(2): 115-128.

[32] DI B, ZHANG Y, XIE H, et al. Circulation of coxsackievirus A6 in hand-foot-mouth disease in Guangzhou, 2010-2012[J]. Virology Journal, 2014, 11 (1): 157.

[33] TAN X, LI L, ZHANG B, et al. Molecular epidemiology of coxsackievirus A6 associated with outbreaks of hand, foot, and mouth disease in Tianjin, China, in 2013[J]. Archives of Virology, 2015, 160(4): 1097-1104.

[34] HUANG Y, ZHOU Y, LU H, et al. Characterization of severe hand, foot, and mouth disease in Shenzhen, China, 2009-2013[J]. Journal of Medical Virology, 2015, 87(9): 1471-1479.

[35] HE Y Q, CHEN L, XU W B, et al. Emergence, circulation, and spatiotemporal phylogenetic analysis of coxsackievirus A6-and coxsackievirus A10-associated hand, foot, and mouth disease infections from 2008 to 2012 in Shenzhen, China[J]. Journal of Clinical Microbiology, 2020, 51(11): 3560-3566.

[36] YANG Q, DING J, CAO J, et al. Epidemiological and etiological characteristics of hand, foot, and mouth disease in Wuhan, China from 2012 to 2013: outbreaks of coxsackieviruses A10[J]. Journal of Medical Virology, 2015, 87(6): 954-960.

[37] CHATTERJEE S, QUARCOOPOME C, APENTENG A. Unusual type of epidemic conjunctivitis in Ghana[J]. The British Journal of Ophthalmology, 1970, 54(9): 628.

[38] MIRKOVIC R, KONO R, YIN-MURPHY M, et al. Enterovirus type 70: The etiologic agent of pandemic acute haemorrhagic conjunctivitis[J]. Bulletin of the World Health Organization, 1973, 49(4): 341.

[39] UCHIO E, YAMAZAKI K, ISHIKAWA H, et al. An epidemic of acute haemorrhagic conjunctivitis caused by enterovirus 70 in Okinawa, Japan, in 1994[J]. Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology, 1999, 237(7): 568-572.

[40] MAITREYI R S, DAR L, MUTHUKUMAR A, et al. Acute hemorrhagic conjunctivitis due to enterovirus 70 in India[J]. Emerg Infect Dis, 1999, 5(2): 267-269.

[41] SHULMAN L M, MANOR Y, AZAR R, et al. Identification of a new strain of fastidious enterovirus 70

as the causative agent of an outbreak of hemorrhagic conjunctivitis[J]. Journal of Clinical Microbiology, 1997, 35(8): 2145-2149.

[42] MIRKOVIC R R, SCHMIDT N J, YIN-MURPHY M, et al. Enterovirus etiology of the 1970 singapore epidemic of acute conjunctivitis[J]. Intervirology, 2008, 4(2): 119-127.

[43] OH M D, PARK S, CHOI Y, et al. Acute hemorrhagic conjunctivitis caused by coxsackievirus A24 variant, South Korea, 2002[J]. Emerg Infect Dis, 2003, 9(8): 1010-1012.

[44] ZHANG L, ZHAO N, HUANG X, et al. Molecular epidemiology of acute hemorrhagic conjunctivitis caused by coxsackie A type 24 variant in China, 2004-2014[J]. Scientific Reports, 2017, 7(1): 45202.

[45] WU B, QI X, XU K, et al. Genetic characteristics of the coxsackievirus A24 variant causing outbreaks of acute hemorrhagic conjunctivitis in Jiangsu, China, 2010[J]. PLos One, 2014, 9(1): e86883.

[46] KUO P C, LIN J Y S, CHEN L C, et al. Molecular and immunocytochemical identification of coxsackievirus A-24 variant from the acute haemorrhagic conjunctivitis outbreak in Taiwan in 2007[J]. Eye, 2010, 24(1): 131-136.

[47] CHANG W K, LIU K C, FOO T C, et al. Acute haemorrhagic conjunctivitis in Hong Kong 1971-1975[J]. The Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health, 1977, 8(1): 1-6.

[48] WU D, KE C W, MO Y L, et al. Multiple outbreaks of acute hemorrhagic conjunctivitis due to a variant of coxsackievirus A24: Guangdong, China, 2007[J]. Journal of Medical Virology, 2008, 80(10): 1762-1768.

[49] ZHANG L, GUO X, JIANG H, et al. Decreased incidence of acute hemorrhagic conjunctivitis associated with enhanced public health intervention during the COVID-19 epidemic in China, 2020[J]. Archives of Virology, 2022, 167(2): 577-581.

[50] SYED ADNAN H, ZUNERA J, MUHAMMAD A, et al. Genomic insights into the 2023 outbreak of acute hemorrhagic conjunctivitis in Pakistan: identification of coxsackievirus A24 variant through next generation sequencing[J]. medRxiv, 2023: 2023.10.11.23296878.

[51] BAGGEN J, THIBAUT H J, STRATING J R P M, et al. The life cycle of non-polio enteroviruses and how to target it[J]. Nature Reviews Microbiology, 2018, 16(6): 368-381.

[52] THIBAUT H, LACROIX C, DE PALMA A, et al. Toward antiviral therapy/prophylaxis for rhinovirus-induced exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Challenges, opportunities, and strategies[J]. Rev Med Virol, 2016, 26(1): 21-33.

[53] FENG Q, LANGEREIS M, VAN KUPPEVELD F J C, et al. Induction and suppression of innate antiviral responses by picornaviruses[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2014, 25(5): 577-585.

[54] BAGGEN J, HURDISS D, ZOCHER G, et al. Role of enhanced receptor engagement in the evolution of a pandemic acute hemorrhagic conjunctivitis virus[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2018, 115(2): 397-402.

[55] LIU Y, SHENG J, BAGGEN J, et al. Sialic acid-dependent cell entry of human enterovirus D68[J]. Nat Commun, 2015, 6: 8865.

[56] MOROSKY S, WELLS A, LEMON K, et al. The neonatal Fc receptor is a pan-echovirus receptor[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2019, 116(9): 3758-3763.

[57] ZHAO X, ZHANG G, LIU S, et al. Human neonatal fc receptor is the cellular uncoating receptor for enterovirus B[J]. Cell, 2019, 177(6): 1553-1565, e16.

[58] FRICKS C, HOGLE J J J O V. Cell-induced conformational change in poliovirus: externalization of the amino terminus of VP1 is responsible for liposome binding[J]. J Virol, 1990, 64(5): 1934-1945.

[59] DANTHI P, TOSTESON M, LI Q H, et al. Genome delivery and ion channel properties are altered in VP4 mutants of poliovirus[J]. J Virol, 2003, 77(9): 5266-5274.

[60] BELNAP D M, FILMAN D J, TRUS B L, et al. Molecular tectonic model of virus structural transitions: the putative cell entry states of poliovirus[J]. J Virol, 2000, 74(3): 1342-1354.

[61] DAVIS M P, BOTTLEY G, BEALES L P, et al. Recombinant VP4 of human rhinovirus induces permeability in model membranes[J]. J Virol, 2008, 82(8): 4169-4174.

[62] PANJWANI A, STRAUSS M, GOLD S, et al. Capsid protein VP4 of human rhinovirus induces membrane permeability by the formation of a size-selective multimeric pore [J]. PLoS Pathog, 2014, 10(8): e1004294.

[63] BRANDENBURG B, LEE L, LAKADAMYALI M, et al. Imaging poliovirus entry in live cells[J]. PLoS Biol, 2007, 5(7): e183.

[64] STARING J, VON CASTELMUR E, BLOMEN V, et al. PLA2G16 represents a switch between entry and clearance of Picornaviridae[J]. Nature, 2017, 541(7637): 412-416.

[65] BAGGEN J, LIU Y, LYOO H, et al. Bypassing pan-enterovirus host factor PLA2G16[J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 3171.

[66] BAGGEN J, THIBAUT H J, STRATING J, et al. The life cycle of non-polio enteroviruses and how to target it[J]. Nat Rev Microbiol, 2018, 16(6): 368-381.

[67] BELOV G A, NAIR V, HANSEN B T, et al. Complex dynamic development of poliovirus membranous replica-

tion complexes[J]. J Virol, 2012, 86(1): 302-312.

[68] PAUL A V, WIMMER E. Initiation of protein-primed picornavirus RNA synthesis[J]. Virus Res, 2015, 206: 12-26.

[69] LOZANO G, MARTíNEZ-SALAS E. Structural insights into viral IRES-dependent translation mechanisms[J]. Curr Opin Virol, 2015, 12: 113-120.

[70] YPMA-WONG M F, SEMLER B L. Processing determinants required for in vitro cleavage of the poliovirus P1 precursor to capsid proteins[J]. J Virol, 1987, 61(10): 3181-3189.

[71] JIANG P, LIU Y, MA H C, et al. Picornavirus morphogenesis[J]. Microbiol Mol Biol Rev, 2014, 78(3): 418-437.

[72] GOODFELLOW I. The genome-linked protein VPg of vertebrate viruses - a multifaceted protein[J]. Curr Opin Virol, 2011, 1(5): 355-362.

[73] CHANDLER-BOSTOCK R, MATA C P, BINGHAM R J, et al. Assembly of infectious enteroviruses depends on multiple, conserved genomic RNA-coat protein contacts [J]. PLoS Pathog, 2020, 16(12): e1009146.

[74] BIRD S W, KIRKEGAARD K. Nonlytic spread of naked viruses[J]. Autophagy, 2015, 11(2): 430-431.

[75] JACKSON W T, GIDDINGS T H, TAYLOR M P, et al. Subversion of cellular autophagosomal machinery by RNA viruses[J]. PLoS Biol, 2005, 3(5): e156.

[76] BIRD S W, MAYNARD N D, COVERT M W, et al. Nonlytic viral spread enhanced by autophagy components [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2014, 111(36): 13081-13086.

[77] MOSHIRI J, CRAVEN A R, MIXON S B, et al. Mechanosensitive extrusion of Enterovirus A71-infected cells from colonic organoids[J]. Nat Microbiol, 2023, 8(4): 629-639.

[78] YONEYAMA M, KIKUCHI M, MATSUMOTO K, et al. Shared and unique functions of the DExD/H-box helicases RIG-I, MDA5, and LGP2 in antiviral innate immunity[J]. J Immunol, 2005, 175(5): 2851-2858.

[79] CLEARY C M, DONNELLY R J, SOH J, et al. Knockout and reconstitution of a functional human type I interferon receptor complex[J]. J Biol Chem, 1994, 269(29): 18747-18749.

[80] NOVICK D, COHEN B, RUBINSTEIN M. The human interferon alpha/beta receptor: Characterization and molecular cloning[J]. Cell, 1994, 77(3): 391-400.

[81] DER S D, ZHOU A, WILLIAMS B R, et al. Identification of genes differentially regulated by interferon alpha, beta, or gamma using oligonucleotide arrays[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1998, 95(26): 15623-15628.

[82] DE VEER M J, HOLKO M, FREVEL M, et al. Functional classification of interferon-stimulated genes identified using microarrays[J]. J Leukoc Biol, 2001, 69 (6): 912-920.

[83] LU J, YI L, ZHAO J, et al. Enterovirus 71 disrupts interferon signaling by reducing the level of interferon receptor 1[J]. J Virol, 2012, 86(7): 3767-3776.

[84] LI H, WANG X, WANG Y, et al. Secreted LRPAP1 binds and triggers IFNAR1 degradation to facilitate virus evasion from cellular innate immunity[J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8(1): 374.

[85] OGANESYAN G, SAHA S K, GUO B, et al. Critical role of TRAF3 in the toll-like receptor-dependent and independent antiviral response[J]. Nature, 2006, 439(7073): 208-211.

[86] ZHENG W, ZHOU Z, RUI Y, et al. TRAF3 activates STING-mediated suppression of EV-A71 and target of viral evasion[J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8 (1): 79.

[87] VISSER L J, LANGEREIS M A, RABOUW H H, et al. Essential role of enterovirus 2A protease in counteracting stress granule formation and the induction of type I interferon[J]. J Virol, 2019, 93(10): e00222-19.

[88] KANG J, PANG Z, ZHOU Z, et al. Enterovirus D68 protease 2A(pro) targets TRAF3 to subvert host innate immune responses[J]. J Virol, 2021, 95(3): e01856-20.

[89] SCOTT A F, SCHMECKPEPER B J, ABDELRAZIK M, et al. Origin of the human L1 elements: proposed progenitor genes deduced from a consensus DNA sequence[J]. Genomics, 1987, 1(2): 113-125.

[90] ZHAO K, DU J, PENG Y, et al. LINE1 contributes to autoimmunity through both RIG-I and MDA5-mediated RNA sensing pathways[J]. J Autoimmun, 2018, 90: 105-115.

[91] LI Y, SHEN S, GUO H, et al. Enterovirus infection restricts long interspersed element 1 retrotransposition[J]. Front Microbiol, 2021, 12: 706241.

[92] IVASHKIV L B, DONLIN L T. Regulation of type I interferon responses[J]. Nat Rev Immunol, 2014, 14(1): 36-49.

[93] PHILIPS R L, WANG Y, CHEON H, et al. The JAK-STAT pathway at 30: much learned, much more to do[J]. Cell, 2022, 185(21): 3857-3876.

[94] SUN M, LIN Q, WANG C, et al. Enterovirus A71 2B inhibits interferon-activated JAK/STAT signaling by inducing caspase-3-dependent karyopherin-α1 degradation[J]. Front Microbiol, 2021, 12: 762869.

[95] ABLASSER A, HUR S. Regulation of cGAS- and RLR-mediated immunity to nucleic acids[J]. Nat Immunol, 2020, 21(1): 17-29.

[96] YOU H, LIN Y, LIN F, et al. β-Catenin is required for the cGAS/STING signaling pathway but antagonized by the herpes simplex virus 1US3 Protein[J]. J Virol, 2020, 94

(5): e01847-19.

[97] LIU H, ZHU Z, XUE Q, et al. Innate sensing of picornavirus infection involves cGAS-STING-mediated antiviral responses triggered by mitochondrial DNA release[J]. PLoS Pathog, 2023, 19(2): e1011132.

[98] LI Z, NING S, SU X, et al. Enterovirus 71 antagonizes the inhibition of the host intrinsic antiviral factor A3G[J]. Nucleic Acids Res, 2018, 46(21): 11514-11527.

[99] CHEN K R, LING P. Interplays between Enterovirus A71 and the innate immune system[J]. Journal of Biomedical Science, 2019, 26(1): 95.

[100] WANG S H, DU J, YU J, et al. Coxsackievirus A6 2C protein antagonizes IFN-β production through MDA5 and RIG-I depletion[J]. J Virol, 2023: e0107523.

[101] KARIN M. How NF-kappaB is activated: the role of the I kappaB kinase (IKK) complex[J]. Oncogene, 1999, 18 (49): 6867-6874.

[102] LI Q, ZHENG Z, LIU Y, et al. 2C proteins of Enteroviruses suppress IKKβ phosphorylation by recruiting protein phosphatase 1[J]. J Virol, 2016, 90(10): 5141-5151.

[103] XIAO H, LI J, YANG X, et al. Ectopic expression of TRIM25 restores RIG-I expression and IFN production reduced by multiple Enteroviruses 3C(pro)[J]. Virol Sin, 2021, 36(6): 1363-1374.

[104] DAI L, AYE THU C, LIU X Y, et al. TAK1, more than just innate immunity[J]. IUBMB Life, 2012, 64(10): 825-834.

[105] ONO K, OHTOMO T, SATO S, et al. An evolutionarily conserved motif in the TAB1 C-terminal region is necessary for interaction with and activation of TAK1 MAPKKK [J]. J Biol Chem, 2001, 276(26): 24396-24400.

[106] BESSE A, LAMOTHE B, CAMPOS A D, et al. TAK1-dependent signaling requires functional interaction with TAB2/TAB3[J]. J Biol Chem, 2007, 282(6): 3918-3928.

[107] SHIM J H, XIAO C, PASCHAL A E, et al. TAK1, but not TAB1 or TAB2, plays an essential role in multiple signaling pathways in vivo[J]. Genes Dev, 2005, 19(22): 2668-2681.

[108] LEI X, HAN N, XIAO X, et al. Enterovirus 71 3C inhibits cytokine expression through cleavage of the TAK1/TAB1/TAB2/TAB3 complex[J]. J Virol, 2014, 88 (17): 9830-9841.

[109] SILVERMAN R H. Viral encounters with 2', 5'-oligoadenylate synthetase and RNase L during the interferon antiviral response[J]. J Virol, 2007, 81(23): 12720-12729.

[110] KRISTIANSEN H, GAD H H, ESKILDSEN-LARSEN S, et al. The oligoadenylate synthetase family: An ancient protein family with multiple antiviral activities[J]. J Interferon Cytokine Res, 2011, 31(1): 41-47.

[111] ZHOU X, TIAN L, WANG J, et al. EV71 3C protease cleaves host anti-viral factor OAS3 and enhances virus replication[J]. Virol Sin, 2022, 37(3): 418-426.

[112] TIAN X P, QIAN D, HE L R, et al. The telomere / telomerase binding factor PinX1 regulates paclitaxel sensitivity depending on spindle assembly checkpoint in human cervical squamous cell carcinomas[J]. Cancer Lett, 2014, 353(1): 104-114.

[113] QIAN D, ZHANG B, HE L R, et al. The telomere / telomerase binding factor PinX1 is a new target to improve the radiotherapy effect of oesophageal squamous cell carcinomas[J]. J Pathol, 2013, 229(5): 765-774.

[114] LI J, YAO Y, CHEN Y, et al. Enterovirus 71 3C promotes apoptosis through cleavage of PinX1, a telomere binding protein[J]. J Virol, 2017, 91(2): e02016-16.

[115] ZHOU C, ZHANG Z, ZHU X, et al. N6-Methyladenosine modification of the TRIM7 positively regulates tumorigenesis and chemoresistance in osteosarcoma through ubiquitination of BRMS1[J]. EBioMedicine, 2020, 59: 102955.

[116] JIN J, LU Z, WANG X, et al. E3 ubiquitin ligase TRIM7 negatively regulates NF-kappa B signaling pathway by degrading p65 in lung cancer[J]. Cell Signal, 2020, 69: 109543.

[117] FAN W, MCDOUGAL M B, SCHOGGINS J W. Enterovirus 3C protease cleaves TRIM7 to dampen its antiviral activity[J]. J Virol, 2022, 96(19): e0133222.

[118] NING S, PAGANO J S, BARBER G N. IRF7: activation, regulation, modification and function[J]. Genes Immun, 2011, 12(6): 399-414.

[119] XIANG Z, LIU L, LEI X, et al. 3C protease of enterovirus D68 inhibits cellular defense mediated by interferon regulatory factor 7[J]. J Virol, 2016, 90(3): 1613-1621.

[120] LEI X, XIAO X, XUE Q, et al. Cleavage of interferon regulatory factor 7 by enterovirus 71 3C suppresses cellular responses[J]. J Virol, 2013, 87(3): 1690-1698.

[121] BURATTI E, BARALLE F E. The multiple roles of TDP-43 in pre-mRNA processing and gene expression regulation [J]. RNA biology, 2010, 7(4): 420-429.

[122] ZHANG L, YANG J, LI H, et al. Enterovirus D68 infection induces TDP-43 cleavage, aggregation, and neurotoxicity[J]. J Virol, 2023, 97(4): e0042523.

[123] WO X, YUAN Y, XU Y, et al. TAR DNA-binding protein 43 is cleaved by the protease 3C of enterovirus A71[J]. Virol Sin, 2021, 36(1): 95-103.

[124] BOWIE A G, UNTERHOLZNER L. Viral evasion and subversion of pattern-recognition receptor signalling[J]. Nat Rev Immunol, 2008, 8(12): 911-922.

[125] XIANG Z, LI L, LEI X, et al. Enterovirus 68 3C protease cleaves TRIF to attenuate antiviral responses mediated by

Toll-like receptor 3[J]. J Virol, 2014, 88(12): 6650-6659.
[126] KUO R L, CHEN C J, WANG R Y L, et al. Role of enteroviral RNA-dependent RNA polymerase in regulation of MDA5-mediated beta interferon activation[J]. J Virol, 2019, 93(10): e00132-19.
[127] BANOTH B, CASSEL S L. Mitochondria in innate immune signaling[J]. Transl Res, 2018, 202: 52-68.
[128] PARK Y S, CHOI S E, KOH H C. PGAM5 regulates PINK1/Parkin-mediated mitophagy via DRP1 in CCCP-induced mitochondrial dysfunction[J]. Toxicol Lett, 2018, 284: 120-128.
[129] YANG Z, ZHENG H, LI H, et al. The expression of IFN-β is suppressed by the viral 3D polymerase via its impact on PGAM5 expression during enterovirus D68 infection [J]. Virus Res, 2021, 304: 198549.
[130] MARTINON F, MAYOR A, TSCHOPP J. The inflammasomes: guardians of the body[J]. Annu Rev Immunol, 2009, 27: 229-265.
[131] WANG W, XIAO F, WAN P, et al. EV71 3D protein binds with NLRP3 and enhances the assembly of inflammasome complex[J]. PLoS Pathog, 2017, 13(1): e1006123.
[132] FUNDERBURK S F, WANG Q J, YUE Z. The Beclin 1-VPS34 complex--at the crossroads of autophagy and beyond[J]. Trends Cell Biol, 2010, 20(6): 355-362.
[133] MATSUNAGA K, SAITOH T, TABATA K, et al. Two Beclin 1-binding proteins, Atg14L and Rubicon, reciprocally regulate autophagy at different stages[J]. Nat Cell Biol, 2009, 11(4): 385-396.
[134] XIANG Q, WAN P, YANG G, et al. Beclin1 binds to enterovirus 71 3D protein to promote the virus replication [J]. Viruses, 2020, 12(7): 756.
[135] MESSACAR K, ASTURIAS E, HIXON A, et al. Enterovirus D68 and acute flaccid myelitis-evaluating the evidence for causality[J]. Lancet Infect Dis, 2018, 18(8): e239-e247.
[136] PARK S, PONS-SALORT M, MESSACAR K, et al. Epidemiological dynamics of enterovirus D68 in the United States and implications for acute flaccid myelitis [J]. Sci Transl Med, 2021, 13(584): eabd2400.
[137] HIXON A, YU G, LESER J, et al. A mouse model of paralytic myelitis caused by enterovirus D68[J]. PLoS Pathog, 2017, 13(2): e1006199.
[138] MISHRA N, NG T, MARINE R, et al. Antibodies to enteroviruses in cerebrospinal fluid of patients with acute flaccid myelitis[J]. mBio, 2019, 10(4): e01903-19.
[139] MOLINE H, KALASKAR A, POMPUTIUS W, et al. Notes from the field: Six cases of acute flaccid myelitis in children-Minnesota, 2018[J]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep , 2019, 68(15): 356-358.
[140] SCHUBERT R D, HAWES I A, RAMACHANDRAN P S, et al. Pan-viral serology implicates enteroviruses in acute flaccid myelitis[J]. Nat Med, 2019, 25(11): 1748-1752.
[141] VOGT M R, WRIGHT P F, HICKEY W F, et al. Enterovirus D68 in the anterior horn cells of a child with acute flaccid myelitis[J]. N Engl J Med, 2022, 386(21): 2059-2060.
[142] ROSENFELD A, WARREN A, RACANIELLO V J M. Neurotropism of enterovirus D68 isolates is independent of sialic acid and is not a recently acquired phenotype[J]. mBio, 2019, 10(5): e02370-19.
[143] WEI W, GUO H, CHANG J, et al. ICAM-5/Telencephalin is a functional entry receptor for enterovirus D68[J]. Cell Host & Microbe, 2016, 20(5): 631-641.
[144] ILONEN J, LEMPAINEN J, VEIJOLA R J N R E. The heterogeneous pathogenesis of type 1 diabetes mellitus[J]. Nat Rev Endocrinol, 2019, 15(11): 635-650.
[145] YEUNG W, RAWLINSON W, CRAIG M J B. Enterovirus infection and type 1 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of observational molecular studies[J]. BMJ, 2011, 342: d35.
[146] JAÏDANE H, SAUTER P, SANE F, et al. Enteroviruses and type 1 diabetes: towards a better understanding of the relationship[J]. Rev Med Virol, 2010, 20(5): 265-280.
[147] IFIE E, RUSSELL M A, DHAYAL S, et al. Unexpected subcellular distribution of a specific isoform of the Coxsackie and adenovirus receptor, CAR-SIV, in human pancreatic beta cells[J]. Diabetologia, 2018, 61(11): 2344-2355.
[148] STONE V, HANKANIEMI M, LAITINEN O, et al. A hexavalent coxsackievirus B vaccine is highly immunogenic and has a strong protective capacity in mice and nonhuman primates[J]. 2020, 6(19): eaaz2433.
[149] SONG J M. Experimental animal models for development of human enterovirus vaccine[J]. Clin Exp Vaccine Res, 2023, 12(4): 291-297.
[150] SICKLES G M, MUTTERER M, FEORINO P, et al. Recently classified types of Coxsackie virus, group A; behavior in tissue culture[J]. Proc Soc Exp Biol Med, 1955, 90(2): 529-531.
[151] KHONG W X, YAN B, YEO H, et al. A non-mouse-adapted enterovirus 71 (EV71) strain exhibits neurotropism, causing neurological manifestations in a novel mouse model of EV71 infection[J]. J Virol, 2012, 86(4): 2121-2131.
[152] CHUA B H, PHUEKTES P, SANDERS S A, et al. The molecular basis of mouse adaptation by human enterovirus 71[J]. J Gen Virol, 2008, 89(Pt 7): 1622-1632.
[153] HUANG S W, WANG Y F, YU C K, et al. Mutations in

VP2 and VP1 capsid proteins increase infectivity and mouse lethality of enterovirus 71 by virus binding and RNA accumulation enhancement[J]. Virology, 2012, 422 (1): 132-143.

[154] CAINE E A, MONCLA L H, RONDEROS M D, et al. A single mutation in the VP1 of enterovirus 71 is responsible for increased virulence and neurotropism in adult interferon-deficient mice[J]. J Virol, 2016, 90(19): 8592-8604.

[155] CAINE E A, FUCHS J, DAS S C, et al. Efficacy of a trivalent hand, foot, and mouth disease vaccine against enterovirus 71 and coxsackieviruses A16 and A6 in mice [J]. Viruses, 2015, 7(11): 5919-5932.

[156] PETERSON C J, HURST B L, EVANS W J, et al. Human IVIG treatment in a neurological disease model for enterovirus A71 infection in 28-day-old AG129 mice [J]. Virology, 2023, 580: 62-72.

[157] LIAO C C, LIOU A T, CHANG Y S, et al. Immunodeficient mouse models with different disease profiles by in vivo infection with the same clinical isolate of enterovirus 71[J]. J Virol, 2014, 88(21): 12485-12499.

[158] LIOU A T, WU S Y, LIAO C C, et al. A new animal model containing human SCARB2 and lacking stat-1 is highly susceptible to EV71[J]. Sci Rep, 2016, 6: 31151.

[159] CHANG H W, LIN Y W, HO H M, et al. Protective efficacy of VP1-specific neutralizing antibody associated with a reduction of viral load and pro-inflammatory cytokines in human SCARB2-transgenic mice[J]. PLoS One, 2013, 8(7): e69858.

[160] YAO P P, QIAN L, XIA Y, et al. Enterovirus 71-induced neurological disorders in young gerbils, meriones unguiculatus: development and application of a neurological disease model[J]. PLoS One, 2012, 7(12): e51996.

[161] XU F, YAO P P, XIA Y, et al. Enterovirus 71 infection causes severe pulmonary lesions in gerbils, meriones unguiculatus, which can be prevented by passive immunization with specific antisera[J]. PLoS One, 2015, 10(3): e0119173.

[162] SUN Y S, XIA Y, XU F, et al. Development and evaluation of an inactivated coxsackievirus A16 vaccine in gerbils[J]. Emerg Microbes Infect, 2022, 11(1): 1994-2006.

[163] YI E J, KIM Y I, KIM S Y, et al. A bivalent inactivated vaccine prevents enterovirus 71 and coxsackievirus A16 infections in the mongolian gerbil[J]. Biomol Ther (Seoul), 2023, 31(3): 350-358.

[164] CHUMAKOV M, VOROSHILOVA M, SHINDAROV L, et al. Enterovirus 71 isolated from cases of epidemic poliomyelitis-like disease in Bulgaria[J]. Arch Virol, 1979, 60(3-4): 329-340.

[165] HASHIMOTO I, HAGIWARA A, KODAMA H. Neurovirulence in cynomolgus monkeys of enterovirus 71 isolated from a patient with hand, foot and mouth disease[J]. Arch Virol, 1978, 56(3): 257-261.

[166] HASHIMOTO I, HAGIWARA A. Pathogenicity of a poliomyelitis-like disease in monkeys infected orally with enterovirus 71: A model for human infection[J]. Neuropathol Appl Neurobiol, 1982, 8(2): 149-156.

[167] NAGATA N, SHIMIZU H, AMI Y, et al. Pyramidal and extrapyramidal involvement in experimental infection of cynomolgus monkeys with enterovirus 71[J]. J Med Virol, 2002, 67(2): 207-216.

[168] ZHANG Y, CUI W, LIU L, et al. Pathogenesis study of enterovirus 71 infection in rhesus monkeys[J]. Lab Invest, 2011, 91(9): 1337-1350.

[169] LIU L, ZHAO H, ZHANG Y, et al. Neonatal rhesus monkey is a potential animal model for studying pathogenesis of EV71 infection[J]. Virology, 2011, 412 (1): 91-100.

[170] WANG J, ZHANG Y, ZHANG X, et al. Pathologic and immunologic characteristics of coxsackievirus A16 infection in rhesus macaques[J]. Virology, 2017, 500: 198-208.

[171] ZHAO X, ZHANG G, LIU S, et al. Human neonatal Fc receptor is the cellular uncoating receptor for enterovirus B[J]. Cell, 2019, 177(6): 1553-1565. e16.

[172] CHEN X, QU X, LIU C, et al. Human FcRn is a two-in-one attachment-uncoating receptor for echovirus 18[J]. mBio, 2022, 13(4): e0116622.

[173] EVERMAN J L, SAJUTHI S, SAEF B, et al. Functional genomics of CDHR3 confirms its role in HRV-C infection and childhood asthma exacerbations[J]. The Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2019, 144(4): 962-971.

[174] KUO R L, CHEN Y T, LI H A, et al. Molecular determinants and heterogeneity underlying host response to EV-A71 infection at single-cell resolution[J]. RNA Biology, 2021, 18(5): 796-808.

[175] MORENI G, VAN EIJK H, KOEN G, et al. Non-polio enterovirus C replicate in both airway and intestine organotypic cultures[J]. Viruses, 2023, 15(9): 1823.

[176] DU N, LI X H, BAO W G, et al. Resveratrol-loaded nanoparticles inhibit enterovirus 71 replication through the oxidative stress-mediated ERS/autophagy pathway[J]. International Journal of Molecular Medicine, 2019, 44(2): 737-749.

[177] RESHAMWALA D, SHROFF S, SHEIK AMAMUDDY O, et al. Polyphenols epigallocatechin gallate and resveratrol, and polyphenol-functionalized nanoparticles prevent enterovirus infection through clustering and stabilization of the viruses[J]. Pharmaceutics, 2021, 13(8): 1182.