

IL-18-607C/A 位点基因多态性与儿童 EV71 脑炎严重程度的关系*

宋杰 刘叶丹 曲政海 郭娅 刘培培 陈宗波[△]
(青岛大学附属医院, 青岛 266071)

摘要 **目的** 探讨白细胞介素 18(IL-18)基因-607 位点单核苷酸多态性与 EV71 相关性脑炎严重程度的关系。**方法** 选取 2014 年 5 月至 2016 年 6 月青岛大学附属医院及青岛市妇女儿童医院收治的 EV71 检测为阳性的患儿 185 例,同期收集无感染症状的健康体检儿童 214 例作为研究对象进行病情研究。根据感染患儿是否患有脑炎分为脑炎组(93 例)、非脑炎组(92 例),脑炎组按照病情严重程度分为轻症(49 例)和重症组(44 例);提取全样本外周血 DNA,利用多重高温连接酶反应(iMLDR)技术测定 IL-18 基因 rs1946519 位点单核苷酸多态性,比较各组 IL-18-607 SNP 的基因型和等位基因频率的分布以及临床特征和实验室结果的差异。**结果** EV71 感染患儿 IL-18rs1946519 AA 基因型和 A 等位基因的频率显著高于对照组,IL-18rs1946519 AA 基因型和 A 等位基因分布频率在重症 EV71 脑炎患儿中明显高于轻症组($P < 0.05$)。EV71 感染患儿 CC、CA、AA 基因型分组中,C 反应蛋白(CRP)、白细胞计数(WBC)、发热持续时间、血糖等检测指标存在显著差异($P < 0.05$)。**结论** IL-18 基因-607A 携带者对 EV71 感染具有明显的易感性,易发生重症 EV71 脑炎。IL-18-607 位点基因多态性与 EV71 感染脑炎的严重程度有关。

关键词 白细胞介素 18;单核苷酸多态性;肠道病毒 71 型;脑炎

中图分类号:R725.1 文献标识码:A 文章编号:1000-9760(2019)06-171-06

The relationship between the polymorphism of interleukin-18-607C/A gene and the severity of enterovirus 71 encephalitis in Chinese children

SONG Jie, LIU Yedan, QU Zhenghai, GUO Ya, LIU Peipei, CHEN Zongbo
(The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266071, China)

Abstract: Objective To explore the connection between the promoter region polymorphisms (-607C/A) of IL-18 gene and the severity of EV71 encephalitis in Chinese children. **Methods** We analyzed the polymorphisms in IL-18-607C/A gene of 185 EV71 infected patients and 214 controls for genetic association research from May 2014 to June 2016. The patients in EV71 group were divided into encephalitis group (93 cases) and non-encephalitis group (92 cases), while the encephalitis group was divided into mild (49 cases) and severe encephalitis group (44 cases) according to severity. The clinical features and auxiliary examination results were collected and compared in cases. **Results** The frequency of IL-18-607 AA genotype and IL-18-607A allele in EV71 infected patients was significantly higher than in controls (32.4% vs. 21.5%, $P = 0.042$, 55.1% vs. 46.0%, $P = 0.001$). Furthermore, similar difference was found in severe EV71 encephalitis and mild encephalitis cases (53.0% vs. 20.5%, $P = 0.003$, 67.3% vs. 50%, $P = 0.016$). The duration of fever and blood glucose (BG) level was visibly higher in AA genotype than CA and CC genotypes. **Conclusion** The children with IL-18-607AA genotype were much easier to develop severe EV71 associated encephalitis in China.

Keywords: IL-18; Single nucleotide; Polymorphism; Enterovirus 71; Encephalitis

* [基金项目] 国家科学自然科学基金(31640047)

[△][通信作者] 陈宗波, E-mail: drchenzb001@163.com

肠道病毒 71 型(Enterovirus 71)简称 EV71,属于小 RNA 病毒科,肠道病毒属,是手足口病最常见的病原体之一,具有明显的嗜神经性^[1]。EV71 感染可引起多种疾病,轻者如疱疹性咽峡炎、手足口病,重者如脑膜脑炎、急性弛缓性麻痹、急性肺水肿、脑干脑炎甚至导致休克、死亡^[2-4]。自 1974 年首次报道以来, EV71 已在世界多个国家和地区引起暴发流行,其中重症感染的致残率和死亡率很高,给家庭和社会带来了沉重的社会负担^[5-8]。EV71 感染引起的临床表现迥异、预后截然不同,主要与病毒毒力和宿主易感性等有关。有研究结果显示, IFN- γ 基因的第一内含子区 +874T/A 单核苷酸多态性可影响 IFN- γ 的表达量,血清中高水平的 IFN- γ 可激活巨噬细胞和抗病毒作用,促进树突状细胞(DC)中主要组织相容性复合物(MHC)的表现和抗原呈递,促进免疫调节^[9-10]。

白细胞介素 18(Interleukin-18, IL-18)简称 IL-18,又称为 IFN- γ 诱导因子,是一种 18.3kDa 的促炎细胞因子,作为 IL-1 细胞因子家族的成员,在先天性免疫反应中发挥着至关重要的作用^[11]。除此之外,IL-18 的成熟受活化的 NLRP3 炎性体控制,可保护机体免受致命的 EV71 感染。人类基因组中,IL-18 基因位于 11 号染色体 q22.2-22.3 区域,其-607 位点位于 IL-18 基因的 5'非编码区^[12]。据报道,多种疾病与 IL-18 启动子区域-607C/A 单核苷酸多态性相关,如哮喘,类风湿性关节炎(RA),克罗恩病,多发性硬化症(MS),复发性自发性流产(RSM)和 1 型糖尿病(T1DM)^[12-17]。本研究旨在探讨中国儿童 IL-18-607C/A 基因多态性与 EV71 感染脑炎严重程度的关系。

1 资料和方法

1.1 一般资料

收集 2014 年 6 月至 2016 年 4 月期间,青岛大学附属医院和青岛市妇女儿童医院收治的 EV71 检测阳性患儿 185 例(99 名男性;6.20 ± 3.69 岁)为 EV71 组,同时期健康查体患儿 214 例为对照组,所有观察对象均符合以下标准:1)无任何遗传倾向性、代谢相关性疾病;2)取样时未确诊神经系统、心血管系统、肿瘤及其他严重健康问题。对感染组(入院后第二天)和对照组患儿(查体当日清晨)采集粪便样本提取 RNA,通过逆转录聚合酶链反应技术(RT-PCR)检测 EV71 核酸。根据中华人

民共和国卫生部办公厅发布的手足口病诊疗指南(2010 版)的标准,根据是否患有脑炎 EV71 感染患儿分脑炎组(93 例;4.32 ± 2.33 岁)和非脑炎组,而 EV71 脑炎组包含严重的 EV71 脑炎病例(49 例;3.21 ± 3.48 岁)和轻度 EV71 脑炎病例(44 例;5.50 ± 3.09 岁)。脑炎组符合以下标准:1)出现神经系统受累表现。如精神反应差或者一般、嗜睡甚至昏迷、易惊或惊厥发作、谵妄;阵发性头痛、喷射状呕吐;肢体抖动、眼球震颤(水平或垂直)、共济失调;肌阵挛、无力或急性弛缓性麻痹。2)查体浅反射减弱或消失,脑膜刺激征阳性。3)脑脊液检测(白细胞计数 > 5/mm³)、脑电图(EEG)、颅脑核磁共振(MRI)等辅助检查出现异常信号。其中,重症脑炎者需符合以下标准:1)频繁抽搐、长时间昏迷、脑疝、颈项强直、呼吸困难、紫绀、血性泡沫痰、肺部听诊啰音等;2)呼吸、消化、循环系统功能不全表现;3)颅脑 MRI 见局灶性或弥漫性脑实质改变等,EEG 出现棘慢波、尖波等异常信号。本研究中的所有样本均通过临床问诊、体格检查、血常规、生化全套、MRI、脑脊液分析等辅助检查进行记录。该研究经青岛大学附属医院伦理委员会讨论通过,均征得患儿监护人知情同意并签署知情同意后采集样本。在本研究过程中不存在死亡和失访的患儿。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 感染组患儿入院后第 2 天采集全样本儿童急性期(病程 3d 以内)静脉外周抗凝血 4ml,对照组患儿于查体当日清晨采集外周抗凝血 4ml,于 -20℃ 冰箱内保存,留取粪便标本 2ml 于无菌容器中, -80℃ 冰箱内保存,同时记录年龄、性别等基础信息。

1.2.2 标本基因组 DNA 提取 根据天根(TIANGEN)公司全血 DNA 提取试剂盒小体积(300 μ l)全血操作流程提取全部样本 EDTA 抗凝外周血中的基因组 DNA,编码后置于 -20℃ 冰箱内保存备用。

1.2.3 IL-18-607 位点基因多态性检测 采用改良的多重高温连接酶技术(iMLDR)检测 IL-18-607C/A 位点的基因多态性。IL-18-607C/A 位点基因扩增引物为 TAM-TTTGGTATCCCTCTCC-MGB, TET-TTTGGTAGCCCTCTV-MGB。多重 PCR 反应:每个 PCR 反应样本中包括 iMDLRTM 多重 SNP 分型试剂盒中多重 PCR 引物混合物 1 μ l, 2 ×

PCR Master mix 5 μ l 与 1 μ l 样本 DNA, 3 μ l ddH₂O 混合, 置于 PCR 仪器中进行扩增。PCR 扩增条件: 95 $^{\circ}$ C 预变性 2min、94 $^{\circ}$ C 变性 20s、随后 60 $^{\circ}$ C 退火 30s、72 $^{\circ}$ C 延伸 90s, 重复 35 个循环, 之后 72 $^{\circ}$ C 延伸 2min, 保存在 4 $^{\circ}$ C 下待用。PCR 反应完成后加入试剂盒中的 ExoI/SAP 酶 1 μ l, 置于 37 $^{\circ}$ C 温水浴 1h, 75 $^{\circ}$ C 灭活 15min 纯化产物。将试剂盒中的 10 \times 连接缓冲液 2 μ l、高温连接酶 0.2 μ l、连接引物混合液 1 μ l 与纯化后多重 PCR 产物 3 μ l 以及 ddH₂O 3.8 μ l 混匀, 置于 94 $^{\circ}$ C 1min, 56 $^{\circ}$ C 4min, 重复 35 个循环, 保存于 4 $^{\circ}$ C 下备用。取 0.5 μ l 稀释后的连接产物, 与 0.5 μ l Liz500Size Standard 荧光内标, 9 μ l Hi-Di 混匀, 95 $^{\circ}$ C 变性 5min 后上 ABI3130XL 测序仪。利用 ABI3130XL 测序仪, 收集原始数据并利用 GeneMapper 4.0 进行分析(由上海天昊生物科技公司完成)。

1.3 统计学方法

根据 Hardy-Weinberg 平衡定律, 分别对检测 IL-18-607 位点基因型分布及等位基因频率进行卡方检验, 比较各不同分组间理论频数和实际频数是否存在显著差异。采用 SPSS 21.0 软件进行统计学分析, $P < 0.05$ 时, 差异有统计学意义。非脑炎、脑炎组, 轻、重脑炎组比较时, 为了避免多次两两比较时易发生的 I 类错误, 应用 Bonferroni 校正修正每次比较的检验水准。

2 结果

2.1 IL-18 基因型和等位基因的分布

2.1.1 IL-18-607C/A 的不同基因型和等位基因的分布 比较结果显示: EV71 感染组和对照组间 IL-18-607CC、CA、AA 基因型频率存在显著差异 ($P < 0.05$); IL-18-607A 等位基因频率明显高于对照组 ($P = 0.01$)。见表 1。

表 1 EV71 感染和对照组中 IL-18-607C/A 位点的基因型和等位基因分布 (n/%)

IL-18-607C/A SNP	EV71 感染组 (n=185)	对照组 (n=214)	χ^2	P
基因型				
C/C	41/22.2	63/29.4		
C/A	84/45.4	105/49.1	6.76	0.03
A/A	60/32.4	46/21.5		
等位基因				
A	204/55.1	197/46.0	6.58	0.01
C	166/44.9	231/54.0		

注: $\alpha = 0.05, P < 0.05$ 时差异有统计学意义

2.1.2 EV71 脑炎组与非脑炎组 IL-18-607 位点的基因型和等位基因频率分布 IL-18-607 位点的基因型和等位基因频率在 EV71 脑炎组与非脑炎组中无明显差异。见表 2。

表 2 EV71 脑炎组和非脑炎组中 IL-18-607C/A 位点的基因型和等位基因的分布 (n/%)

IL-18-607C/A SNP	EV71 脑炎组 (n=93)	EV71 非脑炎组 (n=92)	χ^2	P
基因型				
C/C	18/19.4	23/25.0		
C/A	40/43.0	44/47.8	2.46	0.29
A/A	35/37.6	25/27.2		
等位基因				
A	110/59.1	94/51.1	2.43	0.12
C	76/40.9	90/48.9		

注: Bonferroni 校正后, $\alpha = 0.025, P < 0.025$ 时差异有统计学意义

2.1.3 重症脑炎组与轻度脑炎组 IL-18-607 位点的基因型频率分布 轻症、重症脑炎组比较, 基因型存在显著差异, 但等位基因频率差异无显著意义。见表 3。

表 3 两组中 IL-18-607C/A 位点的基因型和等位基因的分布 (n/%)

IL-18-607C/A SNP	重症脑炎组 (n=49)	轻症脑炎组 (n=44)	χ^2	P
基因型				
C/C	9/18.4	9/20.5		
C/A	14/28.6	26/59.0	11.62	0.003
A/A	26/53.0	9/20.5		
等位基因				
A	66/67.3	44/50	5.77	0.016
C	32/32.7	44/50		

注: Bonferroni 校正后, $\alpha = 0.0125, P < 0.0125$ 时差异有统计学意义

2.2 EV71 感染患儿不同基因型分组的临床特征

分析不同基因型的 EV71 感染病例的特征, CRP、白细胞计数、发热持续时间、血糖水平存在显著差异。而性别、年龄、ALT、AST、CK-MB 没有明显差异。其他临床表现如呕吐、惊厥发作、精神改变、最高温、脑 MRI 和脑电图等分布也无明显差异。见表 4。

表 4 EV71 感染患儿不同基因型分组的临床特征

参数	CC(n=41)	CA(n=84)	AA(n=60)	$\chi^2/F/H$	P
男(n=111)	29	43	39	5.309	0.070
女(n=74)	12	41	21		
年龄(岁)	6.6±3.7	5.4±3.0	5.0±3.3	2.975	0.054
发热持续时间/d	1.6±1.5	3.2±2.8	3.8±3.6	3.832	0.001
白细胞计数($\times 10^9/L$)	9.1±4.8	11.5±5.0	12.8±6.1	6.424	0.013
C-反应蛋白/ $mg \cdot L^{-1}$	5.6±8.0	10.5±7.6	12.9±11.1	7.331	0.001
谷丙转氨酶/ $U \cdot L^{-1}$	18.0(14.0-23.5)	20.0(16.3-22.0)	17.0(14.0-23.0)	2.630	0.269
谷草转氨酶/ $U \cdot L^{-1}$	22.0(19.0-29.0)	25.0(22.0-31.0)	24.0(20.0-34.0)	2.638	0.06
CK-MB/ $U \cdot L^{-1}$	13.0(10.0-19.5)	12.0(10.0-18.75)	13.5(11.0-19.0)	2.475	0.290
血糖/ $mmol \cdot L^{-1}$	5.4±2.2	6.3±1.9	9.23±2.7	6.103	0.015
呕吐(n)	3	10	11	1.298	0.523
惊厥(n)	4	12	7	0.567	0.753
精神改变(n)	8	10	14	3.376	0.185
最高温 $\geq 39^\circ C$ (n)	18	34	29	0.878	0.645
颅脑 MRI 异常(n)	3	10	7	0.669	0.716
EEG 异常(n)	16	22	22	2.797	0.247

3 讨论

EV71 具有明显的嗜神经性,在儿童神经系统感染性疾病的流行中发挥着重要的病因学作用。EV71 脑炎会导致长期的神经系统后遗症,降低认知功能,导致高死亡率^[3,18]。已有研究表明,MDA5、IL-10、IL-17F 和 CCL2-2510 等基因多态性,在 EV71 的感染发生发展中起关键作用^[15,19-23]。当前动物实验表明,多效性 IL-18 作为 NLRP3 依赖的效应蛋白,是小鼠 EV71 感染的保护因子之一^[24]。当发生致死 EV71 攻击时,NLRP3 炎性体被 EV713D 蛋白激活,并形成 EV71-3D-NLRP3-ASC 环状结构。控制 IL-18 的成熟和分泌。有研究表明,重组 IL-18 显著抑制了 IL-18 缺陷小鼠中的 EV71 感染^[25]。

正如 Tavares^[26] 报道的那样,IL-18 基因启动子区-607 位点由 C 变为 A 可能导致 IL-18 基因表达的下调,最终导致 IL-18 的产生减少。IL-18 基因缺陷小鼠更容易感染 EV71 并引起严重的 EV71 相关脑炎。本文结果显示,对照组与 EV71 感染组中 A 等位基因和 AA 基因型频率明显高于 C 等位基因和 CC 基因型,这项结果提示 IL-18-607A SNP 与 EV71 感染的易感性之间是相互关联的,即携带有 IL-18-607AA 基因型儿童更容易感染 EV71 病毒。

与此同时,我们发现,脑炎和非脑炎患儿中 IL-18-607 位点的等位基因和基因型差异不大,而重症 EV71 脑炎和轻症 EV71 脑炎在 IL-18-607 基因型分布上存在显著差异。该变异可能引起严重 EV71 脑炎患者的 TH1 介导的免疫反应受损,并刺激 NK 细胞发挥细胞溶解作用,以至于免疫系统无法及时清除侵入性 EV71 病毒,导致重症 EV71 脑炎的发展^[23-24]。此外,IL-18 作为 IFN- γ 的诱导因子,通过 NF- κ B 影响其表达量,从而导致重症 EV71 感染脑炎的发生^[27-30]。我们有理由推测:IL-18-607 位点 A 等位基因与 EV71 脑炎的严重程度可能相关,但与易感性关系不明显。

此外,EV71 感染患儿中,IL-18-607AA 基因型患者的 C-反应蛋白,白细胞计数,血糖浓度和发热持续时间较 CC 和 CA 基因型明显升高,这些指标对评估 EV71 感染严重程度尤为重要^[21]。血糖浓度常与急性重症感染相关,白细胞计数升高与机体炎症爆发、免疫机制紊乱关系密切^[21],提示我们 IL-18-607A 等位基因有可能参与加重儿童 EV71 感染时的炎症反应过程。与此同时,性别、年龄、谷丙转氨酶、谷草转氨酶、CK-MB 在各基因型中没有明显差异。脑电图,MRI、呕吐,惊厥发作,精神变化和体温 $39^\circ C$ 以上均未发现显著差异。我们暂时未发现 IL-18 不同基因型中其他辅助检查的差异,

后期还需要扩大样本量,大数据分析 IL-18-607 位点 SNP 是否与其他器官功能异常相关。因此,我们推测 IL-18-607A 可能涉及严重 EV71 感染的炎症过程,但其机制尚不清楚。

综上所述,携带有 IL-18-607AA 基因型的患儿对 EV71 感染具有易感性,更容易引发重症中枢神经系统感染。

本项研究还存在不足之处。首先,样本量不够大,这可能导致该样本的特征反映整体特征的一部分。其次,未检测和分析血清中 IL-18 浓度和其他免疫相关分子的浓度。此外,应该深入研究 IL-18-607A SNP 影响 EV71 感染进程的相关机制。

致谢:本文得到了国家自然科学基金(资助编号 31640047)的支持,并由中国上海天昊生物科技公司提供技术支持,感谢患儿家属提供血液样本,并在我们的研究中提供临床数据。

参考文献:

- [1] Pathinayake PS, Hsu AC, Wark PA. Innate immunity and immune evasion by enterovirus 71 [J]. *Viruses*, 2015, 7 (12): 6613-6630. DOI: 10.3390/v7122961.
- [2] Abzug MJ. The enteroviruses: problems in need of treatments [J]. *J Infect*, 2014, 68 Suppl 1: S108-114. DOI: 10.1016/j.jinf.2013.09.020.
- [3] Chang LY, Huang LM, Gau SS, et al. Neurodevelopment and cognition in children after enterovirus 71 infection [J]. *N Engl J Med*, 2007, 356 (12): 1226-1234. DOI: 10.1056/NEJMoa065954.
- [4] Solomon T, Lewthwaite P, Perera D, et al. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of enterovirus 71 [J]. *Lancet Infect Dis*, 2010, 10 (11): 778-790. DOI: 10.1016/S1473-3099(10)70194-8.
- [5] Ding NZ, Wang XM, Sun SW, et al. Appearance of mosaic enterovirus 71 in the 2008 outbreak of China [J]. *Virus Res*, 2009, 145 (1): 157-161. DOI: 10.1016/j.virusres.2009.06.006.
- [6] Liu CC, Tseng HW, Wang SM, et al. An outbreak of enterovirus 71 infection in Taiwan, 1998: epidemiologic and clinical manifestations [J]. *J Clin Virol*, 2000, 17, 8-12.
- [7] Huang CC. Neurologic complications of enterovirus 71 infection in children: lessons from this Taiwan epidemic [J]. *Acta Paediatr Taiwan*, 2001, 42 (1): 5-7.
- [8] Wang SM, Liu CC, Tseng HW, et al. Clinical spectrum of enterovirus 71 infection in children in southern Taiwan, with an emphasis on neurological complications [J]. *Clin Infect Dis*, 1999, 29 (1): 184-190. DOI: 10.1086/520149.
- [9] Shang W, Qian S, Fang L, et al. Association study of inflammatory cytokine and chemokine expression in hand foot and mouth disease [J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (45): 79425-79432. DOI: 10.18632/oncotarget.18341.
- [10] Nakamura S, Otani T, Ijiri Y, et al. IFN-gamma-dependent and independent mechanisms in adverse effects caused by concomitant administration of IL-18 and IL-12 [J]. *J Immunol*, 2000, 164 (6): 3330-3336.
- [11] Dinarello CA, Novick D, Kim S, et al. Interleukin-18 and IL-18 binding protein [J]. *Front Immunology*, 2013, 4, 289-292.
- [12] Al-Khateeb GM, Sater MS, Finan RR, et al. Analysis of interleukin-18 promoter polymorphisms and changes in interleukin-18 serum levels underscores the involvement of interleukin-18 in recurrent spontaneous miscarriage [J]. *Fertil Steril*, 2011, 96 (4): 921-926. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.06.079.
- [13] Cai LP, Zhou LJ, Lu SY, et al. Association of IL-18 promoter gene polymorphisms with rheumatoid arthritis: a meta-analysis [J]. *Mol Biol Rep*, 2014, 41 (12): 8211-8217. DOI: 10.1007/s11033-014-3723-3.
- [14] Tavares NA, Santos MM, Moura R, et al. Interleukin 18 (IL18) gene promoter polymorphisms are associated with type 1 diabetes mellitus in Brazilian patients [J]. *Cytokine*, 2013, 62 (2): 286-289. DOI: 10.1016/j.cyt.2013.03.004.
- [15] Izakovicova HL, Hrdlicková B, Schüller M, et al. Haplotype analysis of the interleukin-18 gene in Czech patients with allergic disorders [J]. *Hum Immunol*, 2010, 71 (6): 592-597. DOI: 10.1016/j.humimm.2010.03.004.
- [16] Gurram VC, Polipalli SK, Karra VK, et al. Genetic polymorphism of interleukin-18 gene promoter region in rheumatoid arthritis patients from southern India [J]. *J Clin Diagn Res*, 2014, 8 (6): SC01-04. DOI: 10.7860/JCDR/2014/6931.4517.
- [17] Buraczynska M, Ksiazek K, Zukowski P, et al. Interleukin-18 gene polymorphism and risk of CVD in older patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2016, 121: 178-183. DOI: 10.1016/j.diabres.2016.09.021.
- [18] Zhang Q, MacDonald NE, Smith JC, et al. Severe enterovirus type 71 nervous system infections in children in the Shanghai region of China: clinical manifestations and implications for prevention and care [J]. *Pediatr Infect Dis*

- J, 2014, 33 (5): 482-487. DOI: 10. 1097/INF. 000000000000194.
- [19] Wang W, Xiao F, Wan P, et al. EV71 3D Protein Binds with NLRP3 and Enhances the Assembly of Inflammatory Complex [J]. PLoS Pathog, 2017, 13 (1): e1006123. DOI:10. 1371/journal. ppat. 1006123.
- [20] Wei L, Teng GG, Tong HF, et al. Study on risk factors for severe hand, foot and mouth disease in China [J]. PLoS One, 2014, 9 (1): e87603. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0087603.
- [21] Chang LY, Lin TY, Hsu KH, et al. Clinical features and risk factors of pulmonary oedema after enterovirus-71-related hand, foot, and mouth disease [J]. Lancet, 1999, 354 (9191): 1682-1686. DOI: 10. 1016/S0140-6736 (99) 04434-7.
- [22] Kaplanski G. Interleukin-18: Biological properties and role in disease pathogenesis [J]. Immunol Rev, 2018, 281 (1): 138-153. DOI: 10. 1111/imr. 12616.
- [23] Wang C, Zhou R, Zhang Z, et al. Intrinsic apoptosis and proinflammatory cytokines regulated in human astrocytes infected with enterovirus 71 [J]. J Gen Virol, 2015, 96 (10): 3010-3022. DOI: 10. 1099/jgv. 0. 000235.
- [24] Wang SM, Lei HY, Yu CK, et al. Acute chemokine response in the blood and cerebrospinal fluid of children with enterovirus 71-associated brainstem encephalitis [J]. J Infect Dis, 2008, 198 (7): 1002-1006. DOI: 10. 1086/591462.
- [25] Wang SM, Lei HY, Huang MC, et al. Modulation of cytokine production by intravenous immunoglobulin in patients with enterovirus 71-associated brainstem encephalitis [J]. J Clin Virol, 2006, 37 (1): 47-52. DOI: 10. 1016/j. jcv. 2006. 05. 009.
- [26] Tavares MC, de Lima Júnior SF, Coelho AV, et al. Tumor necrosis factor (TNF) alpha and interleukin (IL) 18 genes polymorphisms are correlated with susceptibility to HPV infection in patients with and without cervical intraepithelial lesion [J]. Ann Hum Biol, 2016, 43 (3): 261-268. DOI: 10. 3109/03014460. 2014. 1001436.
- [27] He Y, Xie Z, Dai J, et al. Responses of the Toll-like receptor and melanoma differentiation-associated protein 5 signaling pathways to avian infectious bronchitis virus infection in chicks [J]. Virol Sin, 2016, 31 (1): 57-68. DOI: 10. 1007/s12250-015-3696-y.
- [28] Cui J, Chen Y, Wang HY, et al. Mechanisms and pathways of innate immune activation and regulation in health and cancer [J]. Hum Vaccin Immunother, 2014, 10 (11): 3270-3285. DOI: 10. 4161/21645515. 2014. 979640.
- [29] Chen H, Jiang Z. The essential adaptors of innate immune signaling [J]. Protein Cell, 2013, 4 (1): 27-39. DOI: 10. 1007/s13238-012-2063-0.
- [30] Ding Z, An K, Xie L, et al. Transmissible gastroenteritis virus infection induces NF- κ B activation through RLR-mediated signaling [J]. Virology, 2017, 507: 170-178. DOI: 10. 1016/j. virol. 2017. 04. 024.

(收稿日期 2019-03-05)

(本文编辑:甘慧敏)

· 简讯 ·

《济宁医学院学报》影响因子创历史新高

据 2018 年中国科技期刊引证报告统计结果显示:《济宁医学院学报》影响因子 0.849; 中国学术期刊影响因子年报也显示:《济宁医学院学报》影响因子 0.595, 期刊影响力指数 197.34。

万方数据及知网两家权威数据库期刊评价结果均显示:《济宁医学院学报》的多项期刊评价指标连续 9 年不断攀升, 2018 年创历史新高。

本刊编辑部