

综述

## 重症手足口病免疫球蛋白治疗的机理探讨

曹瑞源, 韩剑峰, 秦鄂德, 秦成峰

军事医学科学院微生物流行病学研究所 病原微生物与生物安全国家重点实验室, 北京 100071

**摘要:** 手足口病是由多种肠道病毒感染导致的一种急性儿科传染病。近年来, 我国肠道病毒 71 型 (EV71) 手足口病发病率急剧上升, 重症病例时有报道, 严重威胁儿童健康。临床上对于重症手足口病的治疗缺乏有效手段, 主要以对症治疗和支持疗法为主。静脉注射人免疫球蛋白由健康献血员血浆提取纯化而来, 含有包括 EV71 在内的多种肠道病毒的中和抗体, 可作为重症手足口病被动免疫和免疫调节的重要手段, 值得关注。

**关键词:** 肠道病毒 71 型, 手足口病, 免疫球蛋白, 中和抗体

## Mechanism of intravenous immunoglobulin therapy for severe hand-foot-mouth disease: a review

Ruiyuan Cao, Jianfeng Han, Ede Qin, and Chengfeng Qin

State Key Laboratory of Pathogen and Biosecurity, Beijing Institute of Microbiology and Epidemiology, Beijing 100071, China

**Abstract:** Hand-foot-mouth disease (HFMD) is an acute infectious disease caused by various enteroviruses. Recently, large HFMD outbreaks caused by enterovirus type 71 (EV71) have been frequently reported in China, posing great threats on children's health. There is no specific antiviral therapy for severe HFMD, and patient management mainly depends on supportive and symptomatic treatment. Intravenous immunoglobulin (IVIG) is a pharmaceutical preparation of human IgG that is pooled from thousands of healthy blood donors, and contained neutralization antibodies against various enteroviruses, including EV71. IVIG therapy should be carefully administrated for severe HFMD considering its role on passive immunization against EV71 and immune regulation.

**Keywords:** enterovirus type 71, hand-foot-mouth disease (HFMD), intravenous immunoglobulin (IVIG), neutralization antibody

手足口病是一种常见的儿科传染病, 多发于 5 岁以下儿童, 主要表现为发热和手、足以及口腔附近的疱疹, 少数患者可出现脑膜炎、脑干脑炎、神经源性肺水肿等严重神经系统疾病。肠道病毒是手足口病的主要病原体, 其中以柯萨奇病毒 A16 型 (CA16) 和肠道病毒 71 型 (EV71) 最为常见<sup>[1-2]</sup>。尤

**Received:** December 16, 2010; **Accepted:** March 22, 2011

**Supported by:** Major Special Program of National Science and Technology of China (Nos. 2009ZX10004-204, 2008ZX10004-015).

**Corresponding author:** Chengfeng Qin. Tel: +86-10-66948604; Fax: +86-10-63898239; E-mail: cfqin@hotmail.com

国家重大科技专项 (Nos. 2009ZX10004-204, 2008ZX10004-015) 资助。

其是最近几年, EV71 感染导致的手足口疫情在我国持续暴发流行, 每年发病人数超过 100 万, 已经成为威胁婴幼儿健康的重要难题<sup>[3]</sup>。

目前, 尚无有效的手足口病治疗方法, 临床上主要以支持疗法为主<sup>[4]</sup>。人静脉注射免疫球蛋白 (Intravenous immunoglobulin, IVIG) 由健康献血员血浆混合后提取纯化而来的药用血液制品, 含有针对多种病原微生物的中和抗体, 可作为重症肠道病毒感染感染的被动免疫手段, 在手足口病的临床治疗中可能具有一定应用价值<sup>[5]</sup>。

## 1 IVIG 及其在抗病毒治疗中的应用

静脉注射免疫球蛋白 (IVIG) 的主要成分为人 IgG。静脉注射后能在短时间内提高人体循环中的 IgG 浓度, 临床上主要用于原发性或继发性 IgG 缺乏或低下症、原发性血小板减少性紫癜; 也可用于各种细菌和病毒引起的严重感染; 在类风湿性关节炎、重症肌无力、自身免疫性贫血和免疫介导的单纯红细胞再生障碍性贫血的治疗中也有一定应用<sup>[6]</sup>。美国、欧盟批准上市的人 IVIG 有十余种, 国内也有十余家生物制药企业具备生产人 IVIG 的资质。IVIG 的作用机制较为复杂, 主要包括免疫调节、抗炎反应以及抗感染作用。目前的研究认为, IVIG 可结合补体, 影响细胞凋亡, 调节 T 淋巴细胞亚群、B 淋巴细胞、巨噬细胞、补体、树突状细胞和其他效应细胞的作用, 从而调节机体因免疫介导异常所导致的疾病。IVIG 经静脉注射后, 能迅速提高受者血液中的 IgG 水平, 增强机体的抗感染能力和免疫调节功能<sup>[7]</sup>。

IVIG 在治疗病毒感染方面已有较多研究和应用, 如用于治疗甲肝、乙肝、丙肝、麻疹、风疹、腮腺炎、狂犬病、巨细胞病毒、呼吸道合胞病毒、水痘带状疱疹病毒、人细小病毒感染等<sup>[8]</sup>。IVIG 对病毒引起的免疫缺陷状态具有调节作用, 如能有效提高体内 IgG 抗体及 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>免疫细胞及 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值, 迅速恢复紊乱的免疫调节功能,

使 T 细胞有效地辅助或抑制免疫细胞, T 杀伤细胞充分发挥细胞介导的细胞毒作用, B 淋巴细胞产生足量抗体, 使感染机体增强体液免疫和细胞免疫功能<sup>[9]</sup>。呼吸道合胞病毒所致毛细支气管炎是较常见的儿科病毒感染性疾病, 其发病机制除了病毒对呼吸道上皮直接损伤外, 还证实有 I 型变态反应参与, 患儿呼吸道合胞病毒特异性 IgG 检出率明显升高, 引起气道反应性增加。大剂量 IVIG 治疗可以迅速提高抗体水平, 直接中和病毒等作用, 并能封闭效应细胞 Fc 受体, 减少炎症介质的释放, 减轻气道炎症反应, 还具有抑制淋巴细胞增殖反应, 降低白细胞介素-2 的作用, 因而可以减轻气道慢性炎症反应, 预防喘息反复发作<sup>[10]</sup>。IVIG 代表了献血员人群的总体免疫水平, 含有针对大多数常见病毒的抗体, 因而能直接与病毒相结合, 并将其从体内清除。另外大剂量 IVIG 进入血液能反馈性抑制淋巴细胞的增殖、分化及功能, 具有抑制细胞和体液免疫的作用, 中和引起自身免疫反应抗体, 保护与自身抗体结合的细胞不被破坏, 阻止补体介导的免疫损伤, 从而达到抗炎症反应和调节免疫功能的作用<sup>[11]</sup>。

## 2 IVIG 在肠道病毒感染中的应用

肠道病毒包括 70 余种血清型, 感染分布广泛, 临床表现复杂多样。已有较多报道 IVIG 治疗重症肠道病毒感染, 涉及的病毒主要包括柯萨奇病毒、埃可病毒等<sup>[12-14]</sup>。McKinney 等<sup>[15]</sup>对 12 例肠道病毒感染而导致脑膜脑炎患者采用静脉滴注 IVIG 治疗以及心室内 IVIG 注射治疗, 结果发现 IVIG 治疗能够在一定程度上清除病毒, 12 名患者中有一半康复。同时, 临床研究发现, 对于埃可病毒 11 型, 柯萨奇病毒 B1 等引起的广泛性感染, IVIG 的应用能够显著改善中枢神经系统症状, 降低死亡率<sup>[16-17]</sup>。Pasic 等认为<sup>[13]</sup>, 在埃可病毒 6 所致的中枢神经系统感染中, 低中和效价的 IVIG 虽然无法阻止病毒的扩散, 但是能够缓解病毒感染所致的神经症状。陈哲民等<sup>[18]</sup>通过比较发热、头痛、呕吐等神经系统病理征

以及脑脊液、脑电图等指标,证实 IVIG 治疗能够缓解肠道病毒感染的症状。国内关于应用 IVIG 治疗轻症肠道病毒感染的报道也证实,IVIG 治疗能够缩短平均发热时间以及疱疹消失时间<sup>[19]</sup>。

研究表明,高效价的中和抗体在肠道病毒感染的动物模型中显示出良好的被动免疫治疗效果<sup>[20]</sup>。Abzug 等<sup>[14]</sup>对 9 名感染了肠道病毒的新生儿的进行 IVIG 治疗后,患儿体内中和抗体的滴度有一定程度的上升,但是病毒血症和病毒尿症并没有改善;但是当 IVIG 对患儿体内病毒分离株的滴度大于 1:800 时,患儿的血清中和效价显著上升,相应的病毒血症和病毒尿症的持续时间明显缩短。这暗示中和抗体在肠道病毒的 IVIG 治疗中可能具有重要意义。

在我国的手足口病诊疗指南以及台湾地区的婴幼儿肠道病毒感染的临床诊疗指南中,IVIG 被推荐用于重症感染的支持治疗<sup>[21]</sup>。我国卫生部办公厅也推荐各级医疗机构使用 EV71 抗体效价大于 1:256 的静注人免疫球蛋白开展重症病例救治工作<sup>[22]</sup>。

### 3 IVIG 抗肠道病毒感染的作用机制

肠道病毒感染人体后,可以直接入侵中枢神经系统,造成自主神经系统失调,诱发细胞因子、趋化因子分泌紊乱;病毒自身也能够通过多种途径刺激炎性细胞因子的产生。IVIG 的临床治疗作用可能通过三种途径来实现:一是 IVIG 中含有针对病毒本身的中和抗体,直接作用病毒使其失去感染性;二是 IVIG 中 IgG Fc 段的免疫调节作用;三是 IVIG 中本身含有针对某些炎性细胞因子以及趋化因子的抗体。

肠道病毒感染在自然界中普遍存在,成人的隐性感染十分普遍。我们之前的研究显示,中国大陆地区成年人血清中普遍含有针对肠道病毒 EV71 的抗体,相应的 IVIG 制品也含有较高的 EV71 中和抗体<sup>[23]</sup>。国外的研究也显示,商品化 IVIG 中含有针对埃可病毒、柯萨奇病毒等肠道病毒的中和抗体,这

些中和抗体的存在对于 IVIG 的治疗效果可能具有重要作用。在 1998 年中国台湾和 2000 年澳大利亚的 EV71 爆发流行中 IVIG 被用于治疗重症 EV71 感染,对脑干脑炎显示出一定疗效<sup>[24]</sup>。除此之外,也有研究利用 IVIG 作为预防肠道病毒感染的手段。Nagington 等<sup>[25]</sup>报道,在一个新生儿群体中出现了一例埃可病毒 11 型感染之后,立即给该高危群体的其他成员注射 IVIG,能够完全保护其他成员免受继发感染。在其他类似研究中,虽然预防给药的保护效果没有达到完全保护,但是也在一定程度上证实了 IVIG 预防肠道病毒感染的效果。

目前认为重症 EV71 可能与病毒直接侵犯以及病毒感染后激发全身免疫炎症反应有关。临床治疗主要考虑抑制全身免疫炎症反应,如应用甲泼尼龙等激素进行治疗。研究证实 IVIG 不仅具有中和抗体的作用,而且可以调节细胞因子的产生<sup>[26]</sup>。IVIG 治疗免疫介导神经系统疾病的机制尚不完全清楚,普遍认为在中枢和周围神经系统存在着各种类型的 IgG 受体,在生理和病理状态下 IgG 可通过不同途径进入神经组织,抑制致病性自身抗体以及补体的产生;抑制和调节巨噬细胞 Fc 受体;下调致病性细胞因子和趋化因子等。此外,大剂量 IVIG 能够刺激机体产生相应的抗病毒抗体,缓解高浓度病毒血症对机体的损伤,IVIG 所含独特型抗体形成复杂的免疫网络具有免疫替代和免疫调节的双重治疗作用<sup>[8-9]</sup>。

肠道病毒能够直接或者间接刺激炎性细胞因子、趋化因子的分泌。以 EV71 为例,EV71 感染中枢神经系统之后,能够导致肺部的免疫病理反应,引发肺水肿等危重症状;此外,病毒-抗体的免疫复合物也能够上调炎性细胞因子分泌<sup>[27]</sup>。IVIG 的主要成分为 IgG,其不但能够竞争性封闭 Fc 受体,而且能够通过自身 Fc 段的唾液酸化诱导抗炎性反应<sup>[28]</sup>。Wang 等曾使用 IVIG 治疗 EV71 感染导致的脑干脑炎,当对脑炎伴肺水肿的病人输入 IVIG 后,IFN- $\gamma$ 、IL-6、IL-8、IL-10 以及 IL-13 的水平显著降低;脑

炎伴自主神经系统失调病例经 IVIG 治疗后, IL-6 和 IL-8 水平显著下降。因此, 在患者出现自主神经系统失调或出现急性迟缓性麻痹并且脑脊液细胞增多症状时, 应立即给予连续的 IVIG 治疗。此外, 在自主神经系统失调症状的早期, IVIG 的输入能够迅速下调 IL-6 和 IL-8 的产生, 有助于预防肺水肿的发生<sup>[26,29]</sup>。因此, 一旦出现肺水肿的征兆, 应该立即使用 IVIG 治疗以降低 IL-6 和 IL-8 的水平<sup>[30]</sup>。

#### 4 前景与展望

目前在肠道病毒感染的临床治疗研究中, 有很多证据支持 IVIG 的应用, 关于其作用机制也有了一定的线索。应用 IVIG 或联合甲泼尼龙、病毒唑等药物治疗手足口病显示出一定效果<sup>[31-32]</sup>, 通过一定技术手段增强 IVIG 的治疗作用 (比如制备对 EV71 具有高中和活性的特异 IVIG) 也值得尝试。然而, 目前尚未有严格对照的大规模临床试验证实 IVIG 的治疗效果, 其治疗效果与中和抗体的相关性也未得到充分证实。同时, IVIG 的临床使用非常复杂, 涉及因素较多, 临床上 IVIG 使用不当可能会带来过敏反应、全身反应、损害肾脏、血液及神经系统等副作用, 安全性必须引起高度重视<sup>[33]</sup>。另外, IVIG 本身发挥作用的具体分子机制也不明确, 加上治疗费用较为高昂, 临床使用上存在一定难度。因此, 应用 IVIG 治疗重症手足口病应当注意对症、合理和适时用药, 充分衡量利益和风险, 避免随意和滥用 IVIG。

无论如何, 鉴于当前重症手足口病的严重形势, IVIG 尤其是高效价中和抗体 IVIG 的临床治疗值得关注, 随机对照的临床试验将能够回答中和抗体在重症手足口病 IVIG 治疗中的作用, 明确 IVIG 的治疗效果。同时, EV71 感染导致手足口病重症的机制也亟待阐明, 最近台湾学者发现 IVIG 在体外具有抗体依赖性增强 EV71 病毒感染的作用<sup>[34]</sup>。深入了解 EV71 的感染过程和重症手足口病的发病机制将能够为手足口病合理有效的临床治疗提供重要依据。

#### REFERENCES

- [1] Zhou BP. Enterovirus Type 71 and Hand-Foot-and-Mouth Disease. Beijing: People's Medical Publishing House, 2009.  
周伯平. 肠道病毒 71 型手足口病. 北京: 人民卫生出版社, 2009.
- [2] Li LJ. Hand-Foot-and-Mouth Disease. Hangzhou: Zhejiang Science & Technology Publishing House, 2008.  
李兰娟. 手足口病. 杭州: 浙江科学技术出版社, 2008.
- [3] Yang F, Ren L, Xiong Z, et al. Enterovirus 71 outbreak in the People's Republic of China in 2008. *J Clin Microbiol*, 2009, 47(7): 2351-2352.
- [4] Ooi MH, Wong SC, Lewthwaite P, et al. Clinical features, diagnosis, and management of enterovirus 71. *Lancet Neurol*, 2010, 9(11): 1097-1105.
- [5] Wang SM, Liu CC. Enterovirus 71: epidemiology, pathogenesis and management. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2009, 7(6): 735-742.
- [6] Arnsen Y, Shoenfeld Y, Amital H. Intravenous immunoglobulin therapy for autoimmune diseases. *Autoimmunity*, 2009, 42(6): 553-560.
- [7] Bayary J, Dasgupta S, Misra N, et al. Intravenous immunoglobulin in autoimmune disorders: an insight into the immunoregulatory mechanisms. *Int Immunopharmacol*, 2006, 6(4): 528-534.
- [8] Hemming VG. Use of intravenous immunoglobulins for prophylaxis or treatment of infectious diseases. *Clin Diagn Lab Immunol*, 2001, 8(5): 859-863.
- [9] Mouthon L, Lortholary O. Intravenous immunoglobulins in infectious diseases: where do we stand? *Clin Microbiol Infect*, 2003, 9(5): 333-338.
- [10] Hemming VG, Prince GA, Groothuis JR, et al. Hyperimmune globulins in prevention and treatment of respiratory syncytial virus infections. *Clin Microbiol Rev*, 1995, 8(1): 22-33.
- [11] Bayry J, Lacroix-Desmazes S, Kazatchkine MD, et al. Intravenous immunoglobulin for infectious diseases: back to the pre-antibiotic and passive prophylaxis era? *Trends Pharmacol Sci*, 2004, 25(6): 306-310.
- [12] Brunetti L, DeSantis ER. Treatment of viral myocarditis caused by coxsackievirus B. *Am J Health Syst Pharm*, 2008, 65(2): 132-137.
- [13] Pasic S, Jankovic B, Abinun M, et al. Intravenous immunoglobulin prophylaxis in an echovirus 6 and

- echovirus 4 nursery outbreak. *Pediatr Infect Dis J*, 1997, 16(7): 718–720.
- [14] Abzug MJ, Keyserling HL, Lee ML, et al. Neonatal enterovirus infection: virology, serology, and effects of intravenous immune globulin. *Clin Infect Dis*, 1995, 20(5): 1201–1206.
- [15] McKinney RE Jr, Katz SL, Wilfert CM. Chronic enteroviral meningoencephalitis in a gamma globulinemic patients. *Rev Infect Dis*, 1987, 9(2): 334–356.
- [16] Johnston JM, Overall JC Jr. Intravenous immunoglobulin in disseminated neonatal echovirus 11 infection. *Pediatr Infect Dis J*, 1989, 8(4): 254–256.
- [17] Valduss D, Murray DL, Karna P, et al. Use of intravenous immunoglobulin in twin neonates with disseminated coxsackie B1 infection. *Clin Pediatr (Phila)*, 1993, 32(9): 561–563.
- [18] Chen ZM. Analysis of treatment efficacy of hand, foot and mouth disease complicated with encephalitis using human serum gamma globulin. *Chin J Misdiagn*, 2008, 8(33): 8112–8113.
- 陈哲民. 人血丙种球蛋白治疗手足口病合并脑炎疗效分析. *中国误诊学杂志*, 2008, 8(33): 8112–8113.
- [19] Zhou GZ. The curative effects of intravenous immunoglobulin on hand-foot-mouth disease. *J Huaihai Med*, 2009, 27(5): 393–394.
- 周光中. 加用静脉丙种球蛋白治疗小儿手足口病. *淮海医药*, 2009, 27(5): 393–394.
- [20] Foo DG, Alonso S, Chow VT, et al. Passive protection against lethal enterovirus 71 infection in newborn mice by neutralizing antibodies elicited by a synthetic peptide. *Microbes Infect*, 2007, 9(11): 1299–1306.
- [21] 卫生部办公厅关于印发《手足口病诊疗指南(2010年版)》的通知[EB/OL]. [2010-04-21]. <http://www.moh.gov.cn/publicfiles/business/htmlfiles/mohyzs/s3586/201004/46884.htm>.
- [22] 卫生部办公厅关于做好新型农村合作医疗支持手足口病防治工作的通知[EB/OL]. [2010-07-29]. <http://www.moh.gov.cn/publicfiles/business/htmlfiles/mohncwsgls/s3581/201007/48296.htm>.
- [23] Cao R, Han J, Deng Y, et al. Presence of high-titer neutralizing antibodies against enterovirus 71 in intravenous immunoglobulin manufactured from Chinese donors. *Clin Infect Dis*, 2010, 50(1): 125–126.
- [24] Huang CC. Neurologic complications of enterovirus 71 infection in children: lessons from this Taiwan epidemic. *Acta Paediatr Taiwan*, 2001, 42(1): 5–7.
- [25] Nagington J, Gandy G, Walker J, et al. Use of normal immunoglobulin in an echovirus 11 outbreak in a special-care baby unit. *Lancet*, 1983, 2(8347): 443–446.
- [26] Wang SM, Lei HY, Huang MC, et al. Modulation of cytokine production by intravenous immunoglobulin in patients with enterovirus 71-associated brainstem encephalitis. *J Clin Virol*, 2006, 37(1): 47–52.
- [27] Wang SM, Lei HY, Huang KJ, et al. Pathogenesis of enterovirus 71 brainstem encephalitis in pediatric patients: roles of cytokines and cellular immune activation in patients with pulmonary edema. *J Infect Dis*, 2003, 188(4): 564–570.
- [28] Kaneko Y, Nimmerjahn F, Ravetch JV. Anti-inflammatory activity of immunoglobulin G resulting from Fc sialylation. *Science*, 2006, 313(5787): 670–673.
- [29] Wang SM, Ho TS, Shen CF, et al. Enterovirus 71, one virus and many stories. *Pediatr Neonatol*, 2008, 49(4): 113–115.
- [30] Lin TY, Hsia SH, Huang YC, et al. Proinflammatory cytokine reactions in enterovirus 71 infections of the central nervous system. *Clin Infect Dis*, 2003, 36(3): 269–274.
- [31] Yang SZ, Du PF. The curative effect of  $\gamma$ -globulin combined with methylprednisolone on hand foot and mouth disease in children complicated nervous system damage. *Chin Pediatr Emerg Med*, 2009, 16(2): 168–169.
- 杨善志, 都鹏飞. 大剂量丙种球蛋白联合甲泼尼龙治疗小儿手足口病合并神经系统损害疗效观察. *中国小儿急救医学*, 2009, 16(2): 168–169.
- [32] Chen C, Chen XP, Wu SG. Clinical observation of shock treatment for hand, foot and mouth disease using ribavirin combined with high dose gamma globulin. *J Hebei Med*, 2009, 15(7): 834–836.
- 陈春, 陈小平, 伍思国. 病毒唑联合大剂量丙种球蛋白冲击治疗手足口病临床观察. *河北医学*, 2009, 15(7): 834–836.
- [33] Katz U, Achiron A, Sherer Y, et al. Safety of intravenous immunoglobulin (IVIG) therapy. *Autoimmun Rev*, 2007, 6(4): 257–259.
- [34] Wang SM, Chen IC, Su LY, et al. Enterovirus 71 infection of monocytes with antibody-dependent enhancement. *Clin Vaccine Immunol*, 2010, 17(10): 1517–1523.