

腸病毒 A71 型研究在成大

文 / 王貞仁（醫學檢驗生物技術學系教授）

近年來，由於全球化趨勢增長，國外旅遊及國際貿易頻繁，許多新興傳染病隨之散播全球，如：腸病毒 A71 型、嚴重急性呼吸道症候群 (SARS-CoV)、H1N1 及 H7N9 新型流感、登革病毒、伊波拉病毒、茲卡病毒、新冠病毒 (SARS-CoV-2) 等；大規模或是區域性的新興傳染症之浮現不勝枚舉，國際衛生單位和世人對於新興傳染症之傳播及預防也日漸重視。

1994 年成大醫院臨床病毒實驗室在黃崑巖、黃國恩院長及耶魯大學熊菊貞教授支持和協助下成立，1998 年腸病毒橫掃臺灣全島，造成上萬人感染，其中 78 名孩童死亡，而重症病患更高達 400 餘人，震撼全國，造成極大恐慌，當時成大醫院臨床病毒實驗室團隊率先培養及鑑定出病毒株為腸病毒 A71 型，在病理部蘇益仁教授的支持下，將一系列相關研究成果發表於國際醫學期刊「臨床病毒學期刊 (Journal of Clinical Virology)」，且與英國劍橋大學 Dr. Derek Smith 教授合作，發表了世界第一篇腸病毒 A71 型的抗原圖譜 (antigenic map) 在臨床微生物學期刊 (Journal of Clinical Microbiology)，受到國際矚目。1998 年後，成大傳染性疾病及訊息研究中心團隊開始針對腸病毒 A71 型進行系統性研究，藉由結合基礎病毒學、臨床醫學對分級治療提出明確方案，也透過影像學與病理學確認腸病毒 A71 型侵襲的標的器官為腦幹，並發現病毒感染所造成的過度發炎反應是導致腸病毒 A71 型重症的其中一個主因；世界衛生組織 WHO 更引用了超過 20 篇成功大學醫

學院研究團隊發表的論文以作為腸病毒 A71 型的治療準則參考。2010 年，成大腸病毒團隊榮獲國家生技醫療品質獎醫院特色專科組銅獎 (圖 1)。在亞太地區，腸病毒 A71 型的流行趨勢仍持續上升中，但除了中國，其他地區尚未有腸病毒 A71 型的疫苗可供使用；1998 年後，腸病毒 A71 型於臺灣約每三到五年便有一波較大規模的流行，並且於每次流行間伴隨著病毒的突變與重組；因此，藉由監控腸病毒 A71 基因序列之演化與抗原性的改變，設計出能夠對不同腸病毒 A71 型變異株皆產生具有保護力之中和抗體的疫苗，為成大研究團隊的其中一個重要目標；同時成大團隊也致力於闡明研究腸病毒 A71 型致病機轉，並透過流行病學分析更加了解感染之危險因子，與國際研究團隊，包含東南亞地區的馬來西亞、泰國、越南、新加坡以及美國、英國、澳洲等國，建立長期研究合作，並多次舉辦研討會進行學術交流，以提供臨床最適合的治療與診斷方法，於 2009 年協助越南胡志明市第一兒童醫院建立臨床病毒實驗室 (圖 2)，使他們能自行進行腸病毒 A71 型之檢驗，以協助掌控越南疫情。

成大腸病毒研究團隊由來自醫學檢驗生物技術學系、醫學系、微生物及免疫研究所教授和臨床醫師所組成，並透過定期團隊會議，讓資訊共享將資源應用最大化。對於病毒所引起的新興傳染症而言，有效疫苗為最佳的解決方案，但如同前言所提，腸病毒 A71 型在每次的大流行間皆伴隨著病毒的突變與重組，因此在疫苗的開發上仍有許多困難需突破；也因此抗病毒藥物之研發與臨床上的快速分級處置相當



圖 1
「成大卓越腸病毒團隊：從病毒確認到臨床診治與社會分享」榮獲國家生技醫療品質獎－醫院特色專科組銅獎 (2010)

重要。劉清泉教授與王世敏教授團隊為腸病毒腦幹腦炎訂定了臨床處置分級，並且與國衛院齊嘉鈺醫師及越南胡志明市第一兒童醫院合作進行 Milrinone 對腸病毒 A71 型之臨床治療試驗，證實 Milrinone 對於腸病毒 A71 型所併發之肺水腫具有顯著療效。為了瞭解每次流行的腸病毒 A71 型的突變位點對病毒傳染力、毒力或抗原特性之影響，王貞仁教授團隊利用次世代定序分析不同年度流行的腸病毒 A71 型病毒基因體，並進一步建立反向遺傳學病毒平台，生產出具有不同突變位點的重組病毒，發表了一系列論文在國際醫學期刊，探討不同位點之突變對於病毒毒力因子與抗原決定性的影響；也利用基因工程技術製造出同時具有低致病性高保護力之疫苗候選株，為未來腸病毒 A71 型之疫苗發展奠定基石。而不管是疫苗效價之測試或是抗病毒藥物之評估，可重現人類感染途徑以及臨床症狀的動物實驗模式非常重要，余俊強教授團隊成功建立與人類傳染途徑相同的腸病毒口服感染小鼠的動物實驗模式，此動物實驗模式能夠重現腸病毒 A71 型經過腸道散佈到週邊及中樞神經的臨床症狀，對後續疫苗與抗病毒藥物之評估有非常大的幫助。為了更進一步了解腸病毒 A71 型與宿主間的交互作用與詳細致病機轉，以研發未來可應用之抗病毒藥物；陳舜華教授團隊則



圖 2
越南胡志明市第一兒童醫院臨床病毒實驗室開幕典禮 (2009, 越南胡志明市)

是從細胞與免疫學角度及細胞激素基因剔除小鼠動物模式，探討腸病毒 A71 型引起致命性腦炎的機制，免疫調控及治療方法。張權發教授團隊利用醣質體蛋白體學分析，探討宿主細胞表面不同受體的醣質體在腸病毒 A71 型致病機轉中所扮演的角色；徐麗君教授團隊則利用基因剔除小鼠模式，發現雙色胺酸功能區氧化還原酶 (WWOX) 在腸病毒 A71 型感染模式中扮演了保護角色。

成大醫學院腸病毒 A71 型研究團隊過去多年也致力於國際合作，近年來與英國、澳洲、泰國、馬來西亞、越南、新加坡等國合作皆持續進行中，並於 2017-2019 年共同舉辦三場國際研討會「2017/08/21-25 新興及再現性感染性疾病工作坊－登革病毒、腸病毒及腸道寄生蟲 (圖 3)」、「2018/09/28-29 腸病毒 20 週年國際研討會 (圖 4)」、「2019/07/06-07 新興感染性疾病國際研討會：腸病毒與蟲媒病毒 (圖 5)」；為紀念臺灣腸病毒 A71 型爆發 20 周年，由王貞仁教授為總召人，與林奏延教授、荷蘭 Dr. Ben Berkhout 教授邀請國內外專家學者共同在生物醫



圖 3
新興及再現性感染性疾病工作坊－登革病毒、腸病毒及腸道寄生蟲 (2017, 成大醫學院)



圖 4
腸病毒 20 週年國際研討會 (2018, 張榮發國際會議中心)



圖 5
新興感染性疾病國際研討會－腸病毒與蟲媒病毒 (2019, 成大醫學院)

圖 6

「腸病毒 71 型的台灣經驗從流行病學及臨床到基礎科學的新視野」為科技部認可 2020 最具影響力研究專書



學科學期刊 (Journal of Biomedical Science) 發表腸病毒 A71 型系列論文九篇，並集結成腸病毒 A71 型特輯 (EV-A71 thematic series, Journal of Biomedical Science 2019;26; 2020;27)；此外，由劉清泉、王世敏、陳舜華與王貞仁教授所參與出版的腸病毒 A71 型台灣經驗專書 (圖 6)，也榮獲科技部 2020 最具影響力研究專書。王貞仁教授團隊也與長庚黃冠穎教授團隊共同在病毒學百科全書 (Encyclopedia of Virology, 4th, 2021) 發表腸病毒 A71 型及登革病毒抗原及其變異分析。

回顧過去，展望未來，成大病毒學研究團隊目前也積極投入新冠病毒的研究發展，在面臨空前全球大流行衝擊的現在，我們更需要凝聚及團結各方力量，盡速研發疫苗及抗病毒藥物，期盼在不遠的未來能夠將此疫情控制下來，讓大家可以回歸正常安樂的生活！■

腸病毒：邁向未來

文 / 王世敏 (醫學系小兒學科教授、主任，附設醫院小兒部主任)

1994 年年初，一位四歲男童因視幻覺、奇怪行為、言語不清來就診，後被診斷為 Alice in Wonderland 症候群，其致病原並不是先前認為的 Epstein-Barr 病毒，而是從腦脊髓液培養出腸病毒的一員，克沙奇病毒 (coxsackievirus) B1 (Wang SM, et al. Pediatr Infect Dis J 1996;15:470)，這應也是腸病毒在成大踏出的首步。1994-1997 年間，成大兒科新生兒加護病房入住幾個剛出生一周內的病嬰，臨床上都是以發燒、黃疸、肝脾腫大、皮下出血來表現，後臨床診斷為猛爆性肝炎，雖經積極治療仍有數位死亡，經喉頭培養、腦脊髓液培養，亦包括肝組織培養和病理切片 (圖 1)，均證實為克沙奇病毒 B1 或 B3，(Wang SM, et al. J Infect 1998;37: 270)，而不是先前教科書上所說的伊科病毒 (echovirus)，這又是另一新發現。

1998 年四月，一名一歲十個月的女童因手足口症至成大醫院就診，手足口症以往都是自限性疾病，但這病童後竟轉惡化至腦炎、休克併發肺水腫 (pulmonary edema) 死亡，這位病童後經氣管分泌物培養被鑑定出病因是腸病毒 71 型。這是台灣當年第一個確診腸病毒 71 型感染的病例 (中華日報 1998.05.13、自由時報 1998.05.14 刊登，Wang SM, et al. Clin Infect Dis 1999;29:184)。以

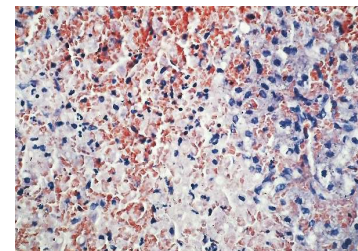


圖 1
克沙奇病毒 B3 感染引起肝細胞大量壞死和充血