

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，其致病原因並不是先前認為的 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

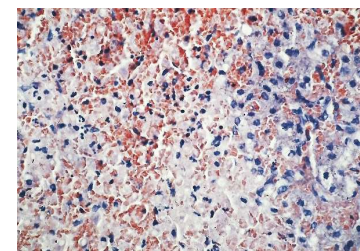


圖 1
克沙奇病毒 B3 感染引起肝細胞大量壞死和充血



圖 2
核磁共振影像顯示腦幹受腸病毒 71 型感染的位置

腸病毒 71 型重症死亡病患主要的病理變化是位於視丘、橋腦、中腦、延腦及脊髓等處 (圖 2)，出現散在性的嚴重發炎反應 (Wang SM, et al. Clin Infect Dis 1999;29:184, Huang CC, et al. N Engl J Med 1999;341:936)，腸病毒 71 型可在所有感染發炎的中樞神經組織被培養出來，並由免疫螢光染色在神經細胞顯現腸病毒 71 型的抗原 (Yan JJ, et al. J Clin Virol 2000;17:13)。

腸病毒 71 型腦幹腦炎的嚴重度和臨床處置分級

腸病毒 71 型引起主要的神經學上併發症分別為無菌性腦膜炎、腦幹腦炎及急性肢體麻痺。腸病毒 71 型感染之腦幹腦炎臨床又分為無併發症腦幹腦炎、自主神經系統失調和肺水腫與肺出血 (Wang JN, et al. Pediatr Int 2006;48:250, Wang SM, et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2012;31:1219)。

上三段小故事，皆為住院醫師時的親自經歷。

腸病毒 71 型感染以手口足症及咽啞炎為主要的臨床表徵，少部分會引起腦幹腦炎併肺水腫。自 1998 年台灣腸病毒 71 型感染大流行以來，成大研究團隊已於流行病學、臨床表徵、致病機轉、介入治療、追蹤癒後、疫苗研發等各方面均作深入的探討，成大團隊並因此在校內大力促成傳染性疾病與訊息研究中心的成立，已成為世界上此專門領域的主要研究群。其研究成果簡述如下。

確認腦幹 (brain stem) 為腸病毒 71 型感染之標的器官

腸病毒 71 型感染之流行病學表徵與趨勢

腸病毒 71 型重症發生率與致死率均以一歲以下兒童為最高 (Liu CC, et al. J Clin Virol 2000;17:23, Chan KT, et al. Pediatrics 2007;120:e244)。

細胞激素參與腸病毒 71 型感染致病機轉

腸病毒 71 型腦炎是腦幹的血管動力中心遭受到病毒攻擊而破壞，釋放出大量的兒茶酚胺 (catecholamines) 後，而其又會再增加腸病毒 71 型的病毒效價和受到其感染的細胞 (Liao YT, et al. PLoS ONE 2015;10:e0135154)(圖 3)，導致自主神經系統失調。

此外，另二個部分，含中樞神經系統發炎反應和全身性發炎反應，產生大量細胞激素 (cytokine)，而導致肺水腫和心肺衰竭 (Wu JM, et al. Pediatrics 2002;109:e26, Wang SM, et al. J Infect Dis 2003;188:564, Wang SM, et al. Clin Microbiol Infect 2007;13:677, Wang SM, et al. J Infect Dis 2008;198:1002, Wang SM, et al. Pediatr Neonatol 2008;49:113, Wang SM, et al. Expert Rev Anti-Infect Ther 2009;7: 735, Wang SM, et al. Clin Vaccine Immunol 2010;17:1517, Wang SM, et al. Clin Develop Immunol 2012; 876241, Chen IC, et al. Med Microbiol Immunol 2013;202:259)。

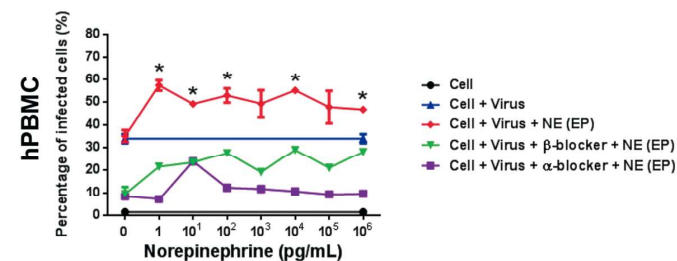
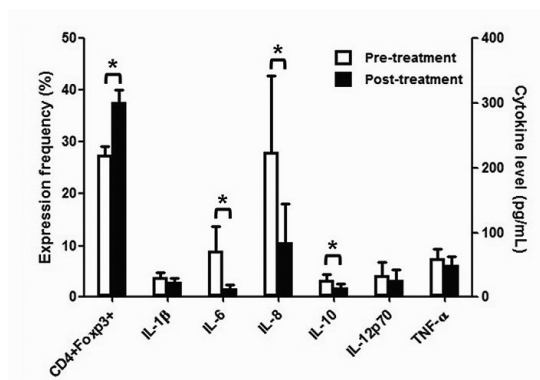


圖 3
給予新腎上腺素顯示增加受腸病毒 71 型感染周邊血液單核細胞

圖 4
腸病毒 71 型感染併
自主神經系統失調
或肺水腫病患，
milrinone 治
療前後，其
CD4+Foxp3+ 細
胞的比例及血中細
胞激素的變化



腸病毒 71 型腦幹腦炎併發重症之治療藥物

早期辨識自主神經失調症狀，給予靜脈注射免疫球蛋白 (intravenous immunoglobulin G, IVIG)，經由降低細胞激素改善重症患者預後 (Wang SM, et al. J Clin Virol 2006;37:47)；另給予 milrinone 則因同時兼具強心 (inotropic) 及血管舒張 (vasodilator) 雙重特性的藥物，接受 milrinone 治療的病人，則是經由降低細胞激素和增加調節免疫細胞 (圖 4)，明顯提高病患存活率 (Wang SM, et al. Pediatr Pulmonol 2005;39:219, Wang SM, et al. PLoS ONE. 2014;9: e102025, Wang SM. Front Pharmacol 2016;7:82)。

腸病毒 71 型感染動物模式研究致病機轉與治療

以較臨床分離出的病毒株更具毒性，且在老鼠可適應的腸病毒 71 型 MP4，於 ICR 老鼠建立研究模式 (Chen YC, et al. J Gen Virol 2004;85:69, Wang YF, et al. J Virol 2004;78:7916)，充分研究腸病毒 71 型的神經毒性，並已成為國內外各類腸病毒 71 型老鼠研究模式仿效

之對象。經由此模式亦顯示腸病毒 71 型疫苗會和其他腸病毒有交叉反應 (Wu TC, et al. J Virol 2007;81:10310)，另也證實淋巴球和抗體反應可經由降低腸病毒 71 型病毒效價來減少死亡率 (Lin YW, et al. J Virol 2009;83:6477)(圖 5)。

腸病毒 71 型國際合作

2006-2012 年和國家衛生研究院與越南胡志明市第一兒童醫院進行跨國合作，協助其建立全國診治準則。參與世界衛生組織手口足症及咽啞炎診治綱要 (A Guide to Clinical Management and Public Health Response for Hand, Foot and Mouth Disease, HFMD) 之訂定，成大團隊多篇研究論文被引用為關鍵參考文獻。

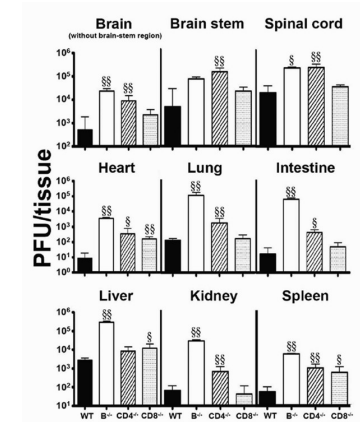


圖 5
在缺 B、CD4 或
CD8 細胞的各種
老鼠不同組織，腸
病毒 71 型感染後
病毒效價增加情形

成大團隊自八十年代出發，到目前為止共發表腸病毒相關論文 127 篇，引用次數近 8000 次；近年來依然陸續在相關領域前進推動系列亮點，包括新型藥物研發 (Wang LC, et al. J Biomed Sci 2017;24:94) 和疫苗發展 (Wang SM, et al. Expert Rev Anti-Infect Ther 2014;12:447)，其中於體外和老鼠模式發現 Minocycline，一種抗生素和神經保護劑，對於腸病毒 71 型感染具有顯著抗病毒和抗發炎作用 (圖 6)，極具未來臨床上治療腸病毒 71 型感染神經併發症的潛力 (Liao YT, et al. Biomed Pharmacother 2019;118:109271)。

另 2020 年科技部公布「最具影響力研究專書」生命科學領域書單，「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

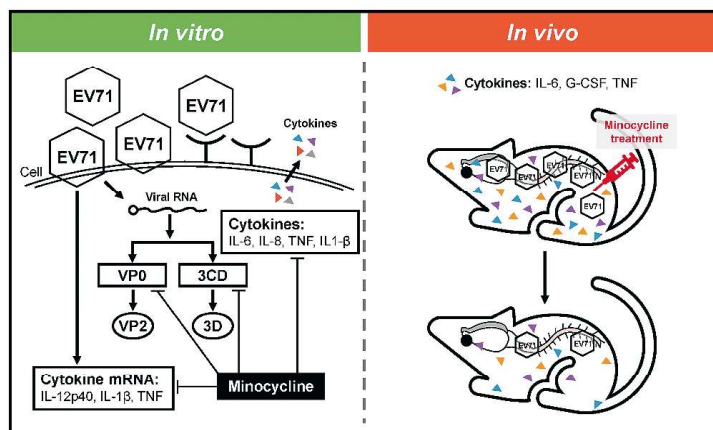


圖 6
Minocycline 於腸病毒 71 型感染具有抗病毒和抗發雙重作用

野」一書表現傑出入選。成大團隊也參與撰寫書中細胞激素致病機轉、動物模式、公共衛生等三章節，可見成大團隊對腸病毒 71 型防治的努力，對全球的臨床醫學、基礎科學，公共衛生都有深遠影響。

未來成大腸病毒研究團隊也將由傳染性疾病與訊息研究中心擔任核心，向各領域伸出觸角，搭起橋梁，推動各項研究，連結點、線、面，發揮整體團隊力量。■

成大醫學院登革團隊的研究經驗與策略展望

文 / 林以行（微生物學科暨微生物及免疫學研究所教授）、萬書廷（微生物學科暨微生物及免疫學研究所助理教授）、葉才明（醫學檢驗生物技術學系教授）

成大醫學院的登革研究團隊，是由微免所講座教授暨傳染性疾病及訊息研究中心首位主任黎煥耀教授所創始，該中心除了登革病毒研究團隊，還包括腸病毒研究團隊、肝炎病毒致癌研究團隊、及微生物相研究團隊。登革研究團隊多年來一直秉持著緊密合作的精神，從致病機制的研究，乃致於檢測、疫苗及治療策略的開發，持續不輟。在這期間也培養了許多優秀人才，這些後起之秀以用心積極的態度，在學研與業界發揮長才，並承續團隊合作的精神，建立了良好傳承。

在登革病毒致病機制之探討，我們發現登革病毒非結構性蛋白 1 (NS1) 扮演了重要角色，因此團隊以 NS1 為主要標的，提出登革病毒感染會誘發自體免疫反應的理論，由於病毒與宿主間的分子模擬，抗 NS1 之抗體會結合到宿主細胞如內皮細胞或血小板，並且導致細胞死亡、發炎或失去功能。我們提出的這種分子模擬機制的理論居於先驅



左圖
傳染性疾病及訊息研究中心