

後新冠病毒疫情下新興傳染病之威脅： 黃病毒之回顧與前瞻

許碧珊^{1,3} 趙黛瑜^{2,3}

¹台中榮民總醫院 家庭醫學部

國立中興大學 ²微生物暨公共衛生學研究所 ³學士後醫學系

新冠病毒肆虐全球兩年餘，回顧疫情初期，在全球科學界的共同努力下，在不到一個月的時間就將病毒全基因序列公佈於世，用的是新世代基因定序的技術，並在不到一年的時間疫苗就問世，用的是 mRNA 疫苗的技術，在不到兩年的時間已經有抗病毒的藥物，包括初期單株抗體藥物治療，在大多數國家紛紛採用與病毒共存的策略，疫情帶來危機也是轉機，如何吸取新冠病毒的慘痛教訓，面對仍有許多已知或未知的新興傳染病具有造成全球大流行的潛力，在發生大流行前，做好準備，本篇文章從黃病毒 (genus Flaviviruses) 切入，回顧其流行病學的歷史與疫苗及抗病毒藥物的發展，包括單株抗體在疫情爆發初期的準備，並針對如何應用新世代基因定序技術在疾病監測與診斷以及早偵測未知病毒，期待在面對新興傳染病之威脅能有更整合性的防治策略。(**感控雜誌 2022:32:379-388**)

關鍵詞： 新興傳染病、黃病毒、登革熱、疫苗、抗病毒藥物

前 言

嚴重特殊傳染性肺炎病毒 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2, 以下簡稱新冠病毒) 自 2019 年 12 月在全球

爆發流行後，造成全世界超過六百萬人死亡，死亡人數超過 1918 年發生的流感病毒大流行，雖然目前對於新冠病毒的來源仍無定論，但目前科學界的認知傾向認為此病毒最早從動物身上傳到人類，而在中國武漢這樣一

民國 111 年 9 月 1 日受理
民國 111 年 11 月 2 日接受刊載

通訊作者：趙黛瑜
通訊地址：台中市南區興大路145號
連絡電話：04-22840558

DOI: 10.6526/ICJ.202212_32(6).0004

中華民國 111 年 12 月第三十二卷六期

個人口密集的城市爆發開來之前，可能已經潛在的在人群間傳播一段時間[1]。同樣的情況也發生在最近的猴痘病毒，此病毒在西非國家流行很長一段時間，病例多有與野生動物接觸的歷史，且在小孩身上的症狀較成人嚴重，顯示早期施打過的天花疫苗仍具有對猴痘病毒的保護力，但從 2022 年起在許多非洲以外的國家發現猴痘病例，顯示該病毒已具備人傳人的能力，同時世界衛生組織也在 2022 年 7 月 25 日宣佈全球緊急事件，從目前的全球病例來看，主要在同性戀的族群傳播，暗示目前的傳播力不高，但若未立即的公共衛生介入預防進一步傳播，猴痘病毒仍有可能突變成具有高度傳播力的病毒[2]。在新冠病毒肆虐全球兩年餘，在全球科學界的共同努力下，在病毒發現不到一個月的時間就將病毒全基因序列公佈於世，並在不到一年的時間疫苗就問世，在不到兩年的時間已經有抗病毒的藥物，因此讓大多數國家紛紛採用與病毒共存的策略，然而仍有許多已知或未知的新興傳染病具有造成全球大流行的潛力，如何吸取新冠病毒的慘痛教訓，在發生大流行前，做好準備，本篇文章將從黃病毒(Flaviviruses) 切入，回顧其流行病學的歷史與疫苗及抗病毒藥物的準備。

流行病學

黃病毒主要由節肢動物傳播的單

鏈核糖核酸 (Ribonucleic acid, RNA) 病毒，目前已知有 70 幾種病毒，包括蚊子傳播，蜱蟲傳播及未知節肢動物傳播等黃病毒，而當中可導致人類嚴重疾病的黃病毒至少有 8 種，包括登革病毒 1~4 型、日本腦炎病毒、黃熱病毒、西尼羅病毒及茲卡病毒等[3]。在過去的七十年中，黃病毒的感染不論在人數或地理流行範圍上都不斷增加，以登革熱病毒 (Dengue virus, DENV) 為例，相比之下，在第二次世界大戰之前僅少部分國家記錄了零星的 DENV 病例，而今，每年感染約 4 億人且世界上超過四分之一的人口生活在 DENV 流行的地區。此外，隨著西尼羅病毒 (West Nile virus, WNV) 在 1999 年和茲卡 (Zika virus, ZIKV) 病毒在 2014 年進入美洲造成流行，由於地理環境因素適合病媒蚊傳播及其對城市環境的侵蝕，因此在中南美洲造成高感染率與發病率。其他黃病毒也持續存在健康風險，包括日本腦炎病毒 (Japanese encephalitis virus, JEV) 流行區域擴張至澳洲北部，蜱傳腦炎病毒 (tick-borne encephalitis virus, TBEV) 和烏蘇圖病毒 (Usutu virus, USUV) 在歐洲的流行地理擴張，都構成了嚴重的公共衛生挑戰[4]。

黃病毒的流行擴張反映了許多與其昆蟲媒介相關的因素，包括與昆蟲有關的獨特生態特徵、規劃不善的城市化創造了理想的節肢動物繁殖棲息地、透過野生動物媒介的地理擴

張、和廣泛的全球旅行[5]。除了節肢動物和人類，黃病毒還已知會感染多種動物物種，並且可能是威脅經濟上重要的家禽動物的重要病原體，例如 Tembusu virus 等[6]，或是造成野鳥大量死亡的烏蘇圖病毒[7]。這些脊椎動物宿主可能構成重要的穩定宿主，並有助於支持新病毒種類的引入和人類之間傳播的條件，而 Tembusu virus 已在 2019 年在台灣北部的家蚊中確定感染[8]，在家禽或人感染的狀況仍未明。

人類急性黃病毒感染的臨床表現範圍從輕度疾病（無症狀感染或自限性發熱發作）到嚴重和危及生命的疾病（出血熱、休克症候群、腦炎、癱瘓、先天性缺陷、肝炎和肝功能衰竭），依照器官病變主要可分為兩大類，內臟型和嗜神經型的黃病毒，雖然有些兩者都有（例如 ZIKV）。大約 50~80% 的黃病毒感染是無症狀的，幾乎不會引起疾病，而大多數有症狀的黃病毒感染則是出現自限性類似流行性感冒之發熱性疾病，伴有頭痛、肌痛、關節痛和皮疹等，因此也造成臨床診斷上的困難。黃病毒家族中，除了常見的八種人類感染引起重症的病毒外，其他尚有下面幾種具有爆發潛力[9]，包括：

1. Spondweni virus (SPOV)：與茲卡病毒同屬一個血清群 (sero-complex)，最早在奈及利亞及南非發現，目前在非洲及海地均有發現蹤跡，雖然人類感染後主要為輕症，但

仍有少數出現休克或神經症狀等重症。

2. Usutu virus (USUV)：則是與日本腦炎病毒及西尼羅病毒屬於同一血清群的黃病毒，最早在 1959 年在南非發現，1996 年之後在義大利及中歐國家有報告，2015~2016 年間廣泛出現在歐洲許多國家造成大量野鳥的死亡，目前病毒基因譜系共有八種，包括兩種歐洲及兩種在亞洲，人類感染後雖以輕症為主，但仍有少數出現病毒性腦炎的嚴重症狀。

3. Ilheus virus (ILHV)：也是與日本腦炎病毒屬於同一血清群的黃病毒，最早在 1944 年在巴西發現，目前主要在中南美洲流行，人類感染後除了出現發燒症狀外，部分也會出現腦炎症狀。

4. Rocio virus (ROCV)：也是與日本腦炎病毒屬於同一血清群的黃病毒，最早在 1975 年在巴西一位腦炎患者身上發現，在大流行時曾經造成 13% 的死亡率及 20% 存活的人留下腦炎嚴重後遺症。

5. Wesselsbron virus (WSLV)：與 Sepik 病毒同屬於黃熱病毒血清群的黃病毒，最早在 1955 年在南非的養羊場被發現，造成新出生的羊極高的死亡率與懷孕母羊的流產率，在人類感染則出現類流感的症狀，部分也會出現腦炎症狀，目前主要流地雖然主要在非洲，但在未來有流行地擴張的可能性。

6. Tick-borne flaviviruse：經由蜱

蟲傳播的病毒性傳染病有日漸地理擴張的趨勢，其中最重要的有兩種：黃病毒與布尼亞病毒 (bunyavirus)，蜱蟲傳播的黃病毒主要為 tick-borne encephalitis virus (TBEV)，主要流行區域在中國北方，日本，俄羅斯及歐洲等國，每年有上千病例，嚴重者會導致腦炎與死亡，與 TBEV 抗原類似的黃病毒還包括：Omsk haemorrhagic fever virus (OHFV), Powassan virus (POWV), Kyasanur forest disease virus (KFDV), Alkhurma haemorrhagic fever virus (AHFV) and Karshi virus (KSIV)。其中 KSIV and POWV 會導致腦炎，而 OHFV, KFDV and AHFV 則會導致出血熱。

監測系統與診斷

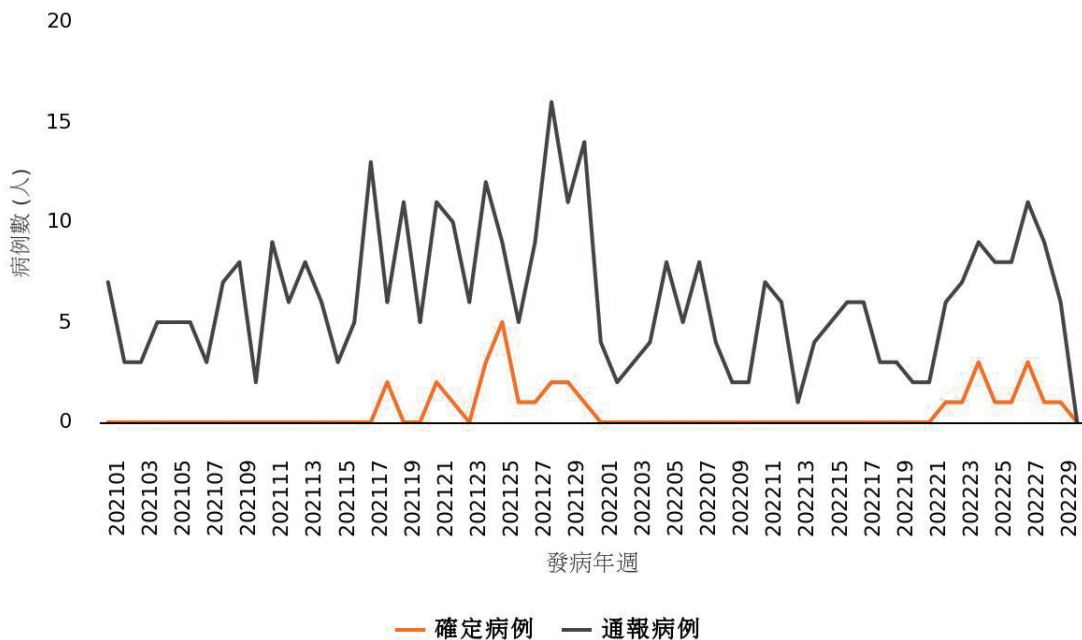
本文雖不探討布尼亞病毒 (Bunyaviruses)，但值得注意的是台灣在 2019 年首次確診發熱伴血小板綜合症本土病例，就是屬於布尼亞病毒，由於個案從未有出國史，因此對於該病例之感染途徑及環境中的自然儲存宿主為何目前仍未知。台灣疾病管制署 (以下簡稱疾管署) 歷年的署內科技計畫均有詳細的病媒病毒傳染病之監測與診斷方法報告 (詳細請參考疾管署網頁 (<https://www.cdc.gov.tw/Report>))，其中登革病毒仍是台灣目前最重要的病媒病毒傳染病，2015 年在南台灣發生二次大戰以後，台灣史上規模最大的登革熱

流行，共有 43,419 個病例，其中 218 例死亡。而 2020~2021 年受到嚴重特殊傳染性肺炎 (COVID-19) 疫情影響，實施邊境管制措施，使境外移入病媒病毒傳染病 (如登革熱及屈公病) 的確定病例數降低，日本腦炎則是台灣的地方性傳染病，自從幼兒日本腦炎疫苗全面接種以來，病例明顯下降但每年仍有約 30 個上下確診病例，茲卡病毒雖有境外移入病例，但至今無本土病例發生。

然而從疾管署的傳染病統計資料查詢系統中也不難發現在全年通報日本腦炎的疑似病例中，確診數只有不到十分之一 (圖一)，同樣的，全年通報發熱伴血小板綜合症的疑似病例中，確診數也只有不到十分之一 (圖二)，在眾多未確診的腦炎或血小板減少症狀的疑似病例有多少是因未知的人畜共通傳染病毒感染引起，值得進一步探討。在新冠病毒大流行後，全世界大量使用次世代基因定序工具，試圖找出未知感染源的發燒病例可能病原體，以近期在中國大陸出現的瑯牙病毒 (Langya virus) [10]，即針對發燒病例進行次世代基因定序，再利用單一病毒核酸檢測方法加以驗證，值得台灣臨床檢驗上的參考。

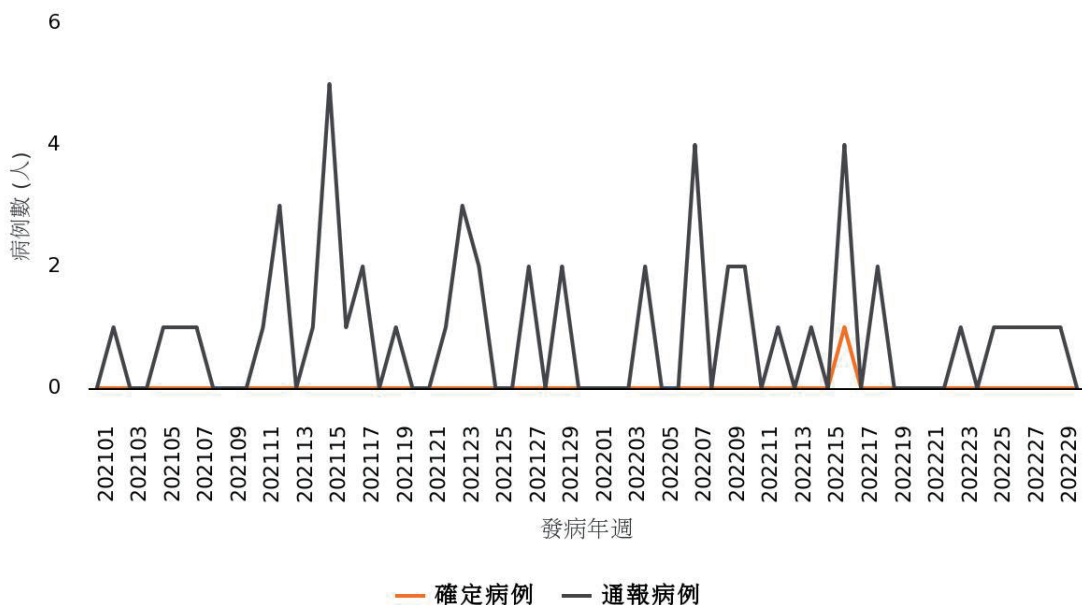
疫苗

目前通過臨床試驗獲准上市的黃病毒疫苗只有五種，包括 YFV, DENV, JEV, KFDV and TBEV。其



Taiwan CDC 2022

圖一 全國日本腦炎本土病例及境外移入病例长期比较趋势图 (2021 年 1 週~2022 年 30 週)



Taiwan CDC 2022

圖二 全國發熱伴血小板減少綜合症本土病例及境外移入病例长期比较趋势图 (2021 年 1 週~2022 年 30 週)

中，YFV 減毒活疫苗是最早被研發上市的黃病毒疫苗，由 Max Theiler 於 1939 年通過在小鼠和雞胚胎中反覆繼代後所開發的減毒 Asibi 疫苗株 [11]，是所有黃病毒疫苗中預防病毒感染最成功的疫苗之一，只需施打一劑就能產生很高的保護力，因此 YFV 也被拿來作為病毒載體，透過分子生物技術建構嵌合病毒，開發出登革病毒四價減毒疫苗 Dengvaxia 和日本腦炎病毒減毒疫苗 ChimeriVax-JE (上市名稱為 IMOJEV)，此兩種疫苗均來自賽諾菲巴斯德藥廠。SA14-14-2 是一種廣泛使用的 JEV 疫苗株，也很有效，並在亞洲和印度廣泛使用，但在台灣並未使用，主要原因是減毒的 SA14-14-2 JEV 疫苗株並非在授權過的細胞株下生產，因此台灣目前只獲准使用 ChimeriVax-JE 的嵌合疫苗。其他商用 JEV、TBEV 和 KFDV 的疫苗則是死毒疫苗，透過細胞培養衍生病毒再進行化學方法去除病毒活性，雖然它們具有保護性，但它們需要頻繁的重複接種，以加強保護性免疫。

由於登革病毒感染後嚴重臨床結果在全球造成沉重的經濟負擔，使得開發登革疫苗成為全球健康的當務之急，因此，目標是開發一種疫苗，該疫苗可同時引發針對四種登革病毒血清型的平衡中和反應，可避免四種血清型的不完全疫苗免疫可能會在隨後的自然感染環境中自相矛盾地增強發病機制，稱為抗體依賴增強反

應 (antibody-dependent enhancement) [12]。然而登革疫苗的設計和開發卻受到阻礙，活的減毒四價登革疫苗 Dengvaxia 是在 2016 年獲得許可的第一個抗 DENV 疫苗，但僅限於 9 歲以上且 45 歲以下，且經實驗室確認有登革熱感染史且居住在流行地區的個人使用，主要原因是在臨床試驗中發現在 dengue-naive 的小孩接種疫苗後發生住院重症的比例高於未接種者。由於另外兩種四價 DENV 減毒活疫苗 (來自武田製藥公司的 TAK-003 和來自美國國家衛生研究院國家過敏和傳染病研究所的 TV003) 分別是透過分子生物技術建構嵌合病毒或編碼基因組 3'-UTR 缺失的減毒病毒，目前處於臨床試驗的後期階段，問題仍然在於這些減毒疫苗會誘發辨識前膜 (anti-prM) 與套膜單體融合環 (fusion loop of envelop monomer, FLE) 之抗體，這些抗體無法中和病毒且具有抗體增強反應，此現象已在 Dengvaxia 免疫個體上被證實，且推測是造成接種疫苗者發生住院重症的可能原因之一，因此它們是否會提供更好的保護 dengue-naive 的個體，而不會使他們因隨後的自然感染而產生嚴重疾病，仍待後續觀察 [13]。

此外，由於茲卡病毒與登革病毒感染後誘發的抗體反應具有高度交叉反應性，相關研究顯示先前感染過登革病毒後產生的抗體會誘發增強茲卡病毒量，反之亦然，由於此兩種病毒流行區域具有高度重疊，因

此茲卡病毒疫苗的研發也備受挑戰。目前藉由分離人來源的單株抗體的技術的精進，過去幾年間，相關的文獻指出少數找到的交叉反應抗體具有強的中和能力(表一)，且不僅能廣泛的中和四種血清型的登革病毒，對茲卡病毒也具有中和能力，而這類抗體辨識的抗原基位(epitope)主要在E蛋白的fusion loop位置附近，且會跨在病毒顆粒表面的E-dimer上，因此又稱這類抗體為EDE抗體，由於這樣的四度位元的抗原基位(quaternary epitope)在黃病毒的E蛋白裡是相當保守的區域，因此已有研究透過X射線晶體學設計表現該保守區域的E-dimer抗原[14]或成熟度高的登革類病毒顆粒[15]，發現不僅可減少抗體依賴增強反應，且只需一種血清型的登革抗原，亦可誘發廣泛中和不同黃病毒的抗體，在新冠疫情之後，許多研究發現混合不同疫苗施打，例如mRNA疫苗+蛋白疫苗，有助於誘發廣泛中和抗體力價，可提供未來黃病

毒疫苗研發及接種策略上的參考。

抗病毒藥物

傳統的藥物發現途徑複雜、危險、漫長且昂貴。將一種藥物從概念推向市場的典型時間約為10到15年，成本在2.3到28億美元之間，因此老藥新用的策略近年受到許多藥廠的青睞。從2015年到2021年，已經評估了大約37種化合物在體內對黃病毒的功效，其中20種是重新利用(re-purposing)的藥物。抗病毒藥物依其作用機制可分為三類：包括直接作用在病毒，直接作用在細胞及，多重目標等，其中以針對病毒之E蛋白、NS5 RdRp (RNA-dependent RNA polymerase)、NS2B-NS3蛋白酶和細胞內質網 α -葡萄糖酶是抗黃病毒藥物開發的主要靶點，有趣的是，多種重新利用的化合物已被證明可以抑制黃病毒蛋白酶，包括幾種美國食品藥物管理局(FDA)批准

表一 廣泛性中和黃病毒之人來源單株抗體

Immunogen	Host	Antibody name	E-domain	IC50	Neutralizing viruses	References
DENV	Human	EDE1-C8/C10	EDE	24~95 ng/mL	DENV1-4, ZIKV	[17]
ZIKV	Human	MZ4	DI-DIII linker	8.3 ng/mL	DENV2, ZIKV, DENV3 (moderate)	[18]
ZIKV	Human	Z004/006	DIII	23.7 ng/mL	DENV1, ZIKV	[19]
ZIKV	Human	ZK116	DIII lateral ridge	52~105 ng/mL	DENV1, ZIKV	[20]
ZIKV	Human	MZ20	DII bc loop	potent	ZIKV, DENV1-4, JEV	[18]
ZIKV	Human	MZ54/56	DII fusion loop	potent	ZIKV, DENV1-4, WNV	[18]
ZIKV	Human	1C11	DIII lateral ridge	potent	ZIKV, DENV1	[21]

註：DENV: dengue virus; ZIKV: zika virus; WNV: West Nile virus; JEV: Japanese encephalitis virus; IC50: half maximal inhibitory concentration; EDE: E-dimer envelope protein; DI/II/III: domain I/II/III of envelope protein

的能夠抑制 ZIKV 在細胞培養和小鼠中復制的藥物，其中大多數具有廣效對抗多種黃病毒之抗病毒活性[21]。許多藥物雖顯示具有廣效之抗病毒活性，但能真正進入臨床試驗的藥物卻甚少，以登革病毒為例，真正能進入臨床試驗的包括 celgosivir, balapiravir, chloroquine, prednisolone 跟 lovastatin，然而這些藥物雖通過臨床上的安全測試，但卻未能達到降低病毒血症或抗原 (NS1) 血症的臨床試驗目標，究其原因有以下幾點：

1. 缺乏好的動物模型可以測試藥物劑量與給予頻率 (dosing frequency)，以 celgosivir 為例，雖具有好的潛力成為抗登革病毒藥物，但因缺乏臨床試驗的大筆資金而宣告暫停；
2. 大多數藥物被證明在病毒感染之前或 0 小時開始治療時更有效，而一旦病毒血症達到高峰，療效就會降低，加上許多臨床病人在發燒時並不見得馬上就醫或被診斷出來，因此造成臨床上用藥的延遲進而造成臨床抑制病毒效果不佳；
3. 大多數用於 SARS-CoV-2 的再利用藥物是陽離子雙親性藥物 (cationic amphiphilic drugs, CAD)，它們通過誘導磷脂沉積而不是特異性靶向活性在細胞中表現出抗病毒活性[22]。CAD 與膜磷脂的直接相互作用可能會導致藥物誘導的磷脂沉積，從而干擾病毒複製，但在實際活體或臨床試驗時卻不具有降低病毒血症的能力[23]。

結語

2016 年，世界衛生組織 (World Health Organization, WHO) 啟動了一項研發藍圖，以加速制定針對世界上最危險病原體的醫學對策。2018 年後，該名單包括「疾病 X」，它代表一種可能由未知病原體引起的嚴重國際流行病[24]。新冠疫情後，各國無不加強新滋生傳染病的監測，例如最近在中國大陸發現的琅琊病毒，即針對未知原因發燒的病人利用 metagenomics 的方式找出致病的病原體，可供台灣在不明原因的腦炎病例診斷上的參考，同時，此次新冠疫情中，治療性單株抗體及 mRNA 疫苗也第一次被使用在急性傳染病上，尤其抗病毒藥物的研發相當耗時，因此治療性單株抗體在面對疫情初期，可補足疫苗尚未完成臨床試驗前的空窗期，在未來，廣泛性中和抗體及 universal 疫苗都會是在對抗新滋生傳染病研發藍圖中扮演的重要角色。

參考文獻

1. Holmes E, Goldstein S, Rasmussen A, et al: The origins of SARS-CoV-2: a critical review. *Cell* 2021;184:4848-56.
2. Focosi D, Novazzi F, Baj A, et al: Monkeypox: An international epidemic. *Rev Med Virol* 2022:e2392.
3. Lindenbach BD, Rice CM: The viruses and their replication, p.991-1110. In DM Knipe and PM Howley (ed.) *Fields' Virology*, 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA. 2001.
4. Weaver S, Barrett A: Transmission cycles, host

- range, evolution and emergence of arboviral disease. *Nat Rev Microbiol* 2004;2:789-801.
5. Pandit PS, Doyle MM, Smart KM, et al: Predicting wildlife reservoirs and global vulnerability to zoonotic Flaviviruses. *Nat Commun* 2018;9:5425.
 6. Zhang W, Chen S, Mahalingam S, et al: An updated review of avian-origin Tembusu virus: a newly emerging avian Flavivirus. *J Gen Virol* 2017;98:2413-20.
 7. Clé M, Beck C, Salinas S, et al: Usutu virus: a new threat? *Epidemiol Infect* 2019;147:e232.
 8. Peng SH, Su CL, Chang MC, et al: Genome Analysis of a Novel Tembusu Virus in Taiwan. *Viruses* 2020;12:567.
 9. Pierson TC, Diamond MS: The continued threat of emerging flaviviruses. *Nat Microbiol* 2020;5:796-812.
 10. Zhang X, Li H, Jiang F, et al: A zoonotic henipavirus in ebriale Patients in China. *N Engl J Med* 2022;387:470-2.
 11. Gardner CL, Ryman KD: Yellow fever: a re-emerging threat. *Clin Lab Med* 2010;30:237-60.
 12. Halstead SB. Pathogenesis of dengue: challenges to molecular biology. *Science* 1988;239:476-81.
 13. Hadinegoro S, Arredondo-García J, Capeding M, et al. Efficacy and long-term safety of a dengue vaccine in regions of endemic disease. *N Engl J Med* 2015;373:1195-206.
 14. Galula J, Salem G, Chang G, et al: Does structurally-mature dengue virion matter in vaccine preparation in post-Dengvaxia era? *Hum Vaccin Immunother* 2019;15:2328-36.
 15. Rouvinski A, Wanwisa D, Guardado-Calvo P, et al: Covalently linked dengue virus envelope glycoprotein dimers reduce exposure of the immunodominant fusion loop epitope. *Nat Commun* 2017;8:15411.
 16. Shen W, Galula J, JH L, et al: Epitope resurfacing on dengue virus-like particle vaccine preparation to induce broad neutralizing antibody. *Elife* 2018;7.
 17. Barba-Spaeth G, Dejnirattisai W, Rouvinski A, et al: Structural basis of potent Zika-dengue virus antibody cross-neutralization. *Nature* 2016;536:48-53.
 18. Dussupt V, Sankhala R, Gromowski G, et al: Potent Zika and dengue cross-neutralizing antibodies induced by Zika vaccination in a dengue-experienced donor. *Nat Med* 2020;26:228-35.
 19. Robbiani D, Bozzacco L, Keeffe J, et al: Recurrent potent human neutralizing antibodies to Zika virus in Brazil and Mexico. *Cell* 2017;169:597-609.
 20. Zhao H, Xu L, Bombardi R, et al: Mechanism of differential Zika and dengue virus neutralization by a public antibody lineage targeting the DIII lateral ridge. *J Exp Med* 2020;217:e20191792.
 21. Niu X, Zhao L, Qu L, et al: Convalescent patient-derived monoclonal antibodies targeting different epitopes of E protein confer protection against Zika virus in a neonatal mouse model. *Emerg Microbes Infect.* 2019;8:749-59.
 22. Li Z, Brecher M, Deng Y, et al: Existing drugs as broad-spectrum and potent inhibitors for Zika virus by targeting NS2B-NS3 interaction. *Cell Res* 2017;27:1046-64.
 23. Tummino T, Rezelj V, Fischer B, et al: Drug-induced phospholipidosis confounds drug repurposing for SARS-CoV-2. *Science* 2021;373:541-7.
 24. Komarasamy TV, Adnan NAA, James W, et al: Finding a chink in the armor: Update, limitations, and challenges toward successful antivirals against flaviviruses. *PLoS Negl Trop Dis* 2022;16:e0010291.
 25. WHO (2018): Prioritizing diseases for research and development in emergency contexts.

Threats from Emerging Infectious Diseases in the Post-COVID era: Retrospective and Prospective view of Flavivirus

Pi-Shan Hsu^{1,3}, Day-Yu Chao^{2,3}

¹Department of Family Medicine, Taichung Veterans General Hospital,

²Graduate Institute of Microbiology and Public Health, College of Veterinary Medicine,

³Department of Post-Baccalaureate Medicine, College of Medicine,

National Chung Hsing University, Taichung, Taiwan

SARS-CoV-2 ravaged the world for more than 2 years and caused significant casualties, but several advances have been made through the endeavors of global scientists, including release of whole genome sequences using next-generation sequencing technology within a month immediately after the discovery of the pathogen, as well as development of vaccines using mRNA technology and anti-viral therapeutics, especially the human monoclonal antibodies developed during the early phase of the pandemic. At this moment, most countries have adopted a co-existence strategy. However, the pandemic brought turning points amid the crisis. We need to learn the hard lessons from the COVID-19 pandemic to prepare for and prevent the next pandemic. This review focuses on flaviviruses, describing its epidemic histories, progress in vaccine and anti-viral development, and advancing new technologies in pathogen detection and disease surveillance. An integrated prevention strategy is proposed in response to the threat of emerging and reemerging infectious diseases.

Key words: Emerging infectious diseases, flavivirus, dengue fever, vaccine, antivirals