

專 欄

參加第十二屆國際呼吸道病毒感染症
研討會後記二

張 堯

國家衛生研究院 感染症研究組

今年三月在台北由 The Macrae Group LLC 主辦此項為期四天的第十二屆國際呼吸道病毒感染症研討會 (XII International Symposium on Respiratory Viral Infections)，會中邀請許多專業級講員，針對呼吸道病毒感染症相關的流行性調查、公衛政策、致病機轉、臨床診斷治療、藥物開發及疫苗研發等議題，提供相當豐富且深入的介紹和討論。其中以流感病毒（尤其是去年全球大流行的 H1N1 新型流感病毒及 1997 年高致命的 H5N1 禽流感病毒）為大宗，也涵蓋了其他感染呼吸道的病毒，包括 SARS 冠狀病毒、鼻病毒、呼吸道融合病毒、麻疹病毒以及新近發現的呼吸道病毒（如 Metapneumovirus、Bocavirus 和 Parachovirus 等等）。以下介紹幾場筆者感興趣的演講內容。

美國 CDC 流感部門的 Nancy Cox 博士回顧了去年全球對抗 H1N1 新型流感病毒的經驗並加以分析。相較於過去面對 H5N1 禽流感病毒和 SARS

冠狀病毒，她認為這次的應變顯示準備較以前充分，國際間的合作及資訊分享加速了病毒株的鑑定及後續的防範措施。她舉出一個跨政府與民間機構的成功合作案例：由美國 CDC 研發的 5-target PCR（流感病毒 A, B, H1, H3 和 H5 的偵測分型技術）結合 Applied Biosystems 公司提供的儀器平台，配合 FDA 的核准通過，使 CDRH 510K approval process 成為迅速偵測鑑定新流感病毒株的利器。此外，Cox 博士提出幾項從這次 H1N1 新型流感肆虐中得到的啟示：(1) 流感防治計劃及其實施必須更機動有彈性；(2) 迅速大流行的病毒株不一定會嚴重致病，因此新病毒的傳播力和致病毒性都需要評估考量；(3) 我們需要盡可能地提早診斷出病毒株，以這次經驗來說，若病毒株的鑑定能再提早兩個星期，將對整體防疫有重大助益；(4) 應該加強動物（如豬隻和鳥禽）流感病毒株的監測，對未來可能在人類社會造成大流行的病毒株預作

警覺和防備；(5) 病毒流行的早期即應啟動疫苗的研發和製備；(6) 需要更快速篩檢流感病毒株的方法和試劑。

會議中有多位講者使用動物模式研究流感病毒。其中 Yoshihiro Kawaoka 博士比較了 H1N1 新型流感病毒在各種動物模式中的感染力和致病性，顯示病毒能在豬隻中有效複製但並不致病，而各病毒株在小鼠模式中反映的致病力卻不一致，而雪貂和小型靈長類則是比較適切用於探討流感病毒的感染、傳播及病理機制，尤其感染小型靈長類造成的肺部發炎現象和人類致命情形最相似。他指出流感病毒 NS2 蛋白質的數個胺基酸殘基與病毒複製及致病力有關，包括 591K/R、627E 和 701D/N。Kawaoka 博士也利用其動物模式測試抗病毒新藥 CS-8958 (Neuraminidase 抑制劑) 和 T-705 (RNA 聚合酶抑制劑)，發現它們能有效抑制對 Tamiflu 有抗性的流感病毒。另一位 Terrence Tumpey 博士則報告一系列用雪貂進行的感染試驗，發現感染人類的流感病毒可以在雪貂之間傳播，而感染禽鳥的流感病毒則不行，主要的關鍵在病毒 HA 和 PB2 蛋白質的差異。Tumpey 博士也指出比起一般流感病毒，H1N1 新型流感病毒在雪貂的肺中複製更有效率，也造成更嚴重的肺部發炎病變，但在動物個體間傳播時，新型流感病毒經由呼吸飛沫傳染的效率反而不如季節性流感病毒。

會議中也反覆討論病毒引發的免疫細胞激素對呼吸道感染疾病嚴重程度的關連。Nelson Lee 博士以臨床醫師的角度尋找與 H1N1 流感病毒引起嚴重肺炎有關的因子。他發現鼻咽部大量的病毒與嚴重肺炎呈現正相關，然而當感染後期已偵測不到上呼吸道的病毒時，嚴重肺炎卻可能持續下去。同時，高病毒量也與血清和肺部升高的細胞激素有關，其中 CCL2、IL-8、IL-6、IL-17 和 sTNFR-1 可能是嚴重肺炎的顯著標記。Renee Wan Yi Chan 博士則以不同流感病毒株感染呼吸道各種部位 (鼻咽、氣管或肺部) 的上皮組織或細胞，發現比起季節性流感病毒，H1N1 新型流感病毒於攝氏 33 度時在氣管上皮組織的複製效率較高，還能在眼結膜上皮細胞中複製，而且在第一型肺細胞中可引發產生較高 IFN- β 、IL-6、IP-10 和 RANTES 的表現，她更利用 Microarray 技術分析季節性流感病毒和新型流感病毒對肺部上皮細胞基因表現的影響並發現兩者之間不少的差異。Nathan Bartlett 博士則報導鼻病毒會引發氣管產生細胞趨化激素 CCL17 和 CCL22，以吸引過敏相關的 Th2 細胞浸潤，用以解釋鼻病毒感染誘發氣喘的可能致病機制。此外，Malik Peiris 博士在會議中介紹數篇對 SARS 及流感病毒致病機制相關的論文，其中也強調病毒誘發不正常細胞激素所扮演的角色，例如：(1) SARS 冠狀病毒在小型靈長類動物實驗中會刺激 IL-8 的

過度表現；(2) 肥胖會抑制免疫細胞的抗流感病毒反應，並且不正常的增加 IL-6 和 TNF- α 等發炎性細胞激素；(3) 交感神經反應會引發 IL-6 和 IL-1 β 的表現，使 A 型流感相關的病變惡化；(4) 活化上皮細胞的 PAR2 (protease-activated receptor 2) 可以抑制病毒的複製及 RANTES 的表現，並促進 IFN- γ 的表現和宿主抗病毒的效果。

Jennifer McKimm-Breschkin 博士以非常生動的影像動畫來解說抗流感病毒藥物 Neuraminidase 抑制劑 (如 Tamiflu 和 Relenza) 作用的機制及病毒如何產生抗藥性。值得注意的是，病毒產生抵抗 Oseltamivir (Tamiflu) 的頻率，在成人約為 0.5-1%，在小孩可達 4%，但目前卻少有病毒株發展出對 Zanamivir (Relenza) 的抗藥性。在以逆轉基因方式製造抗藥性病毒的試驗中，對抗 Tamiflu 的病毒 (NA-E119V) 可以被製造出來，但對抗 Relenza 的病毒 (NA-E119G) 則不行。結構分析顯示 Relenza 與 Neuraminidase 的天然作用標的 Sialic acid 構形非常相近，限制了病毒突變逃避結合 Relenza 又不影響與 Sialic acid 結合的可能性。因此，設計與天然標的極為相近的衍生物，是研發抗流感藥物同時避免病毒發生抗藥性的重要方向。

Kathryn Holmes 博士對冠狀病毒的近期研究作了廣泛的介紹。除了惡名昭彰的 SARS 病毒，冠狀病毒在幼

兒呼吸道感染症的角色也受到關注。根據序列追蹤發現：蝙蝠是全球冠狀病毒源起的宿主，經由頻繁的 RNA 重組，產生極為繁雜多變的病毒株，進而感染各種動物宿主。冠狀病毒跨物種的傳播主要是因為病毒的棘蛋白基因發生突變和互換，產生各種程度的變異。有趣的是，棘蛋白上決定結合專一性 (即決定感染宿主) 的受體結合區域在各病毒株中有可觀的差異，但不同的受體結合區域卻能結合到宿主細胞上的同一蛋白質 (例如人類細胞上的病毒受體蛋白質 ACE2)，暗示冠狀病毒株可能在多物種宿主間進行複雜的傳播和重組，而其變異度也提高產生高致病性病毒株的風險。目前針對冠狀病毒的藥物研發除了阻斷棘蛋白與受體的結合以外，抑制其 RNA 複製或病毒蛋白酶也是重要方向。

此會議中還安排了多位專家，針對特定的主題進行文獻回顧，整理出去年重要的研究報告。Frederick Hayden 博士回顧了成人呼吸道病毒感染相關的文獻，John DeVincenzo 博士則回顧了孩童呼吸道病毒感染相關的研究，其中有許多值得注意的發現，例如：(1) 臨床統計顯示維他命 D 對預防上呼吸道感染具有潛在價值；(2) 高齡者的 Dendritic cells 對 Toll-like receptor 刺激反應較差，產生細胞激素 (例如 TNF- α 、IL-6 和 IL-12) 也較低，可能與其疫苗免疫反應較差有關；(3) 外科口罩和 N95 口罩對於流感病毒具有同樣的保護力；(4)

H1N1 新型流感病毒引發嚴重疾病與 IgG2 抗體的缺失有關；(5) 抗病毒藥物 Tamiflu 似乎也能降低老年人心血管疾病發生機率，但其中直接或間接作用的機制尚不清楚；(6) 對抗呼吸道融合病毒融合蛋白的單株抗體可有效降低孩童因該病毒感染而住院的機率；(7) 在鼻腔沖洗液中 Lactate dehydrogenase 酵素的濃度越高（反映出較

嚴重的組織傷害與發炎現象）似乎可預測孩童因上呼吸道感染而住院的機率升高。

綜合而論，本會議提供了難得的平台，讓從事呼吸道病毒研究的人能從各種角度進行資訊的分享以及對話，不但啟發了基礎研究的方向，也對公衛政策及藥物疫苗研發具有重要的指引。