聖嬰現象下之腸病毒基因醫學探秘

－謹以四年來對腸病毒基因醫學的努力探索與觀點

獻給付出寶貴生命代價的腸病毒 71 型重症兒童－

前　言

鐮刀形細胞貧血、海洋型貧血與客家血統較多的 G-6-PD 缺乏症（蠶豆症）等，皆由於要抵抗瘧原蟲而置換了血紅素蛋白中的一個胺基酸或少掉紅血球上的一個胺，這種爲了保存人類生存權而突變了其中一個遺傳基因的演化例子屢見不鮮。另外如北歐後裔最常見的遺傳疾病纖維囊腫，就因爲在第七號染色體長臂上面一個基因缺陷，導致負責製造細胞膜上傳遞氯離子的蛋白質通道出問題，其主因是一條超過 1500 個胺基酸組成的蛋白中有一個胺基酸被移去，使蛋白質沒有辦法維持在通道上的立體結構，雖可以減少 86 % 被傷寒桿菌侵犯的機會，但卻增加肺部感染機率，並降低肺功能，大大提高青春期之前的死亡率。

上列兩個例子正說明了人類在抵抗瘧疾與傷寒所呈現的基因突變與遺傳影響。台灣近年來的腸病毒 71 型重傷害，使我們開始探索病毒突變的基因特性，同時也讓我們想起人類對於病毒突變後所帶來的禍福，而氣候正是左右禍福中的一項重要因子。

聖嬰現象

四年來腸病毒 71 型奪走上百名兒童寶貴的生命，而四年來暖春、暖冬的頻率似乎愈來愈常發生。這到底傳遞了什麼奇妙訊息？

天氣上南極去年初發生近三十年來最大規模的冰棚崩解事件，這是全球暖化的最新警訊，而澳洲最新一項研究發現甲烷雖比二氧化碳造成地球溫室效應高 21 倍，但對臭氧層修補卻有幫助；而氧化亞氮不只造成溫室效應比

二氧化碳高出 300 倍，對臭氧層亦會帶來傷害。臭氧層可以阻止紫外線直射地面，減少人們患皮膚癌機率。今年以來太平洋東赤道區水溫上升是否會爲地球帶來像 1997 年至 1998 年間的聖嬰現象，仍待觀察中，但高溫對台灣兒童更有一項腸病毒的健康威脅存在，值得重視！

2001 年美國伊利諾州州立大學兩名研究人員於「醫療昆蟲學」期刊提出一項新研究成果報告，指出會傳染登革熱、黃熱病及某些腦炎的病媒白線斑紋，在溫度較高的環境中繁衍的速率會加快，全球暖化現象會肇致嚴重衛生保健問題。而英國「刺胳針」醫學週刊也指出，1990 年代全球暖化使得瑞典壁蝨媒腦炎（TBE）病例暴增 3 倍。近年來，每每有暖冬與少梅雨的那一年，似乎腸病毒疫情就會升高，氣象學的統計數據也證明 1998 年那一年夏季確有偏高的「溫度」與「紫外線」，那一年全球在聖嬰現象下乾旱與水災不斷。

腸病毒 71 型與聖嬰現象

1987 年大陸湖北武漢地區也發生一次有腦炎併發症的腸病毒 71 型大流行，那一年的夏天湖北地區正值高溫，呼應了 1978 年日本山梨地區發生腸病毒 71 型大流行時的觀察結論，能耐超過 39.5℃高溫的腸病毒 71 型，比較會造成神經系統侵犯。這說明了聖嬰現象下的高溫、紫外線，不只可以改變人類皮膚細胞基因造成皮膚癌，也可以使腸病毒染色體基因突變的科學論證。現就近年聖嬰現象與腸病毒基因醫學作一綜合性的探討：

1997 年冬至 1998 年夏間，因聖嬰現象而造成台灣出現暖冬、少梅雨等氣象異象，1998 年夏天颱風季降雨也跟著減少，整個冬春夏三季都是在少雨高溫下渡過，隨後在 5 至 7 月間暴發了震撼台灣的腸病毒 71 型大流行事件，由得手足口症兒童數與因腦幹腦炎致死案例數都是近 20 年來難得一見的大規模兒童疾病。

從那時起人們與科學家開始關心起東太平洋赤道海溫變化，因爲由這些

海面下的暖海溫層的溫度上升，可帶動東太平洋赤道區對流活動增加，而在赤道形成的夏天颱風常以比較早偏北的走向前進，對於地處西太平洋北迴歸線緯度的台灣夏季降雨非常不利，加上這一年的前半年冬春季，從大陸向南移的西伯利亞冷風常在較高緯度出東海，台灣因而較少出現寒冬與梅雨。

暖冬、暖春與酷暑代表了年平均溫度上升了 1 度多，相對的高溫也會影響生物生存，例如黑腹果蠅在高於 28℃的高溫下會致命，而更微小的腸病毒 71 型則在高溫下對猴子能產生較嚴重的腦神經發炎病變，1983 年歐、日研究人員發現 39.5℃高溫下能維持腸病毒 71 型活性的病毒株，比較會有兒童腦神經發炎病變，反之如果只能忍受 35℃而不能忍受 39.5℃並維持活性的腸病毒 71 型株，比較不會引發兒童腦神經發炎病變。所以 20 年前醫學界已經發現到高溫可能會改變腸病毒 71 型株的神經致病強度，這就是早期的環境高溫與腸病毒 71 型罹病率的醫學觀察。

腸病毒 71 型的基因醫學

1989 年至 1995 年間中國大陸的研究人員與美國的研究人員，共同研究 1980 年代發生於中國大陸沿海與內陸的 8 次腸病毒 71 型流行事件，發現唯獨於 1987 年發生於湖北省那次腸病毒 71 型事件，有大量神經發炎病例，包括腦膜炎、腦炎與小兒麻痺樣症狀，而更重要的發現是這一次的腸病毒 71 型病毒基因排序上，靠近 5’非密碼區端的 154 個鹼基中有 11 個發生基因突變，而表現在這一端基因的立體構造全然大改變，是否這些由高溫環境中所創造出來的基因改變，可以更容易侵犯腦神經組織？不得而知。

近 30 年來腸病毒 71 型發生腦神經發炎併大量死亡事件中，以 1975 年保加利亞 44 例死亡、1978 年匈牙利 45 例死亡與 1997 年馬來西亞 31 例死亡三次事件最震撼。但探討起來主因還是這幾次事件都有高溫做爲促因，同一年的 1997 年日本也有相同的腸病毒 71 型致死病例 3 例出現，

但隨即天氣變冷，使疫情瞬間消失無蹤。這也間接證明高溫才能促成腸病毒 71 型疫情擴大，低溫反而會抑制腸病毒 71 型疫情，而高溫大於 39.5℃更能促使腸病毒 71 型 5’非密碼區端基因突變與腦神經毒性致死案例。

公元 2000 年基因組圖譜全球發表時，共同主持人凡特博士曾預測：「任何基因或調節區的附近，都存在有意義的多形性變異；這些序列上的變異，就造成了表現型的差異」。近來對人類臟器遺傳基因研究上發現肝、腦、心等臟器的 5’非密碼區的更上游 25 至 30 鹼基的 promoter 區處有 TATA Box，一般細胞或臟器卻沒有此 TATA Box 而以 GC Box 替代。或許因爲腸病毒 71 型在高溫下產生 5’非密碼區附近基因的突變，形成不一樣的立體基因構造，正適合了肝、腦、心等臟器的 promoter TATA Box 去起動這些組織發炎過程，並調整了人體免疫系統中的細胞激素合成，造成非常大的兒童致死案例。

但歷史上最嚴重的第四次腸病毒 71 型大流行震撼卻發生在 1998 聖嬰年的台灣，這一年熱烘烘的全台夏季與開學後的南部秋天，總共奪走了 78 位兒童的寶貴生命，並創下近 10 萬例兒童得手足口症或咽喉炎，這說明了不管重症或輕症都是歷史上之最，令人觸目驚心。最主要元凶是 1.該年的高溫；2.聖嬰現象少雨；3.台灣地處亞熱帶；4.十八年沒有大規模腸病毒 71 型流行；5.腸病毒 71 型基因突變了。

腸病毒 71 型的基因分子探秘

從近 3 年來各醫學中心的基因分子研究，我們發現了與 1987 年中國大陸湖北省的基因序列又有了些微的改變。首先是 1998 年 11 月國泰醫院發表一例腸病毒 71 型的心肌炎存活病例，其基因型在 5’非密碼區側第 573 號至 677 號鹼基序列有 87%與腸病毒 71 型BrCr腦炎基本型相同，有 83%與克沙奇 B3 型相同，而外國研究中即提出腸病毒基因鹼基序列在 5’非密碼區側第 574 號至 794 號區間有強烈心臟肌肉細胞致病發炎傾向，也證明了外國研究所提

出的腸病毒 71 型與克沙奇B3 或克沙奇A16 都有相當雷同的基因鹼基序列看法。1999 年 4 月長庚醫院發表 10 例腸病毒 71 型致死病例的基因鹼基序列突變主要是落在 5’非密碼區側附近的VP1。2000 年 11 月高醫發表 20 株 1998 年腸病毒 71 型的基因鹼基序列，主要是從 80 年代的VP4 區（5’非密碼區側）的B基因小區，演變到 90 年代的VP4 區的C-3 基因小區。2001 年 11 月台中榮總也發表腸病毒 71 型基因鹼基序列，第 485 鹼基附近的基因變異，可造成心肌功能異常，也就是說VP1 區基因序列改變可造成心肌炎重症發生，這與新加坡研究中推測VP1 區變異最大相雷同[4,5]，也和藍辛與卡加納等研究人員推測VP2 與VP1 區間內單一基因改變可增加克沙奇B4 心肌炎致病性雷同[1,2,3]。

腸病毒 71 型的基因分子與臨床的關聯性

歐美的腸病毒 71 型基因鹼基序列研究中，就曾發現了下列兩項特點：1.由 5’非密碼區側基因鹼基序列相似性比較，克沙奇A16 最接近腸病毒 71 型的心肌炎次群與腦炎次群二者，這也說明了在 1998 年夏天台灣腸病毒大流行中，出現大量的腦炎病例外，還有極少數心肌炎病例。而克沙奇A16 病例也佔有一部份，症狀以腦膜炎、心肌炎表現都有，這些都因基因鹼基序列極相近而重疊表現。如果以此區基因鹼基序列的相似性遞降率往外追尋，可以發現造成大量兒童心肌炎的克沙奇B5、B3、B1、A9、B4 依序出現在其中，所以我們或許可以大膽推估此區一定要有幾個重要基因突變，造成立體結構改變，才能使侵犯心肌炎的特性轉移至腦炎上面[5,6,7]。2.由P1 區內基因鹼基序列相似性比較，腸病毒 71 型的心肌炎次群與腦炎次群二者與克沙奇A16、A2、腸病毒 70 型較相似，但卻與含有VP1、VP2 小區基因相似性的克沙奇、B5、B4、B1、B3、A9，有著相當程度鹼基序列差異，這也證明了VP1 與VP2 區確實是侵犯心肌細胞最重要的基因地帶，符合國泰與台中榮總的個案發現。而長庚與高醫所檢驗的大量 1998 年腸病毒 71 型腦炎重症基因序列突

變，在VP1 與VP4 兩區皆有，前者可能是北部 7 月前大流行的突變區，而後者則或許是 9 月後南部另一波流行的突變區，但都印證了 5’非密碼區側的VP4、VP1 兩區可能是腦炎重症基因突變區[4,5,7]，但最終的基因鹼基定序圖與立體結構，可能更可以揭開 1998 年台灣腸病毒 71 型大流行的神秘面紗。

至於腸病毒 71 型基因突變後造成厲害腦炎的機轉則仍不清楚，可能是因爲基因序列改變，轉錄 RNA（mRNA）與轉譯 RNA、胺基酸序列跟著改變，所造成的組織趨化性較符合帶有 TATA Box promoter 的腦組織。這中間當然有干擾素、天然殺手細胞、補體與吞噬細胞參與，更會有介白質 2，4 與細胞毒性 T 細胞的出現。臨床上表現出腦血管與腦細胞發炎傷害。但真正從基因到蛋白質到組織趨化到組織破壞仍有一大團迷霧，需要醫學界去探索秘密。

結　語

90 年代研究病毒基因就像研究細菌基因一樣，比較側重作爲快速診斷工具，現在則更進一步探討病毒基因突變與疾病致病之間的關係，或許不遠的將來，我們可以更快速的由腸病毒 71 型基因改變程度，預測流行病學的嚴重度與廣度，進而提供發展疫苗的有利索引，則未來基因醫學將不只可作爲解決癌症、遺傳疾病、免疫病的基因治療知識，也將用來診斷、預測、治療細菌或病毒等流行病，減少「瘟疫」的恐怖與無助，或許「人定勝天」將戰勝「聖嬰現象」，且拭目以待 21 世紀的「基因聖戰」。

後記：引發我對腸病毒基因醫學興趣的主因有四，包括 1.1998 年長兄郭明實醫師幫我在美國國會圖書館檢索出 40 多篇有關腸病毒 71 型論文中，看到一篇中國大陸研究人員發表的文章中的突變基因立體結構圖。2.1998 年我在閱讀 Medical Progress 醫學雜誌時，看到一位澳洲醫師陳述他使用抗腸病毒新藥 Pleconaril 的藥理機轉乃是抑制病毒 RNA

Polymerase。3.1998 年堂姊夫陳文盛教授發表了其有關細菌遺傳基因探索自傳「線索」，引起我的興趣與請教。4.最主要的衝動仍是對於 1998 年如此震撼的大量兒童死亡事件的不解與使命感，當然近年來的基因醫學進步也是重要因素，四年來爲思索一些細節，看了超過 20 本遺傳醫學書籍。

反省：美國加州柏克萊大學遺傳學家金恩女士經過 20 年努力，於 1990 年 10 月在辛辛那提舉行的美國人類遺傳學會大會上，報告了乳癌基因 BRCA1 位於第 17 號染色體上的驚人發現，震驚美國成千上萬婦女，因爲在美國每 9 人即會有 1 人乳癌發病。雖然 4 年後 1994 年 10 月在蒙特婁舉行的年會上，發表乳癌鹼基基因序列的學者不是她，但她卻說了一段令醫界感動與反省的話：『在我們研究這個題目的二十年間，已有上百萬的婦女死於乳癌。我們懇切希望未來二十年內醫界的所作所爲，將使另一百萬名婦女免於因爲這種疾病而喪生。』

觀點：通過上述的反省，我們除了研究腸病毒 71 型基因醫學外，也應思考 1.抗病毒藥 Pleconaril；2.疫苗；3.IVIG；4.呼吸治療；5.公衛政策的有效性，不要再有 1998 年 78 例腸病毒 71 型死亡事件重演。

撰稿者：郭明裕
台灣兒科學會理事

參考文獻

1. Mayo MA, Pringle CR. Virus taxonomy-1997. J Gen Virol 1998;79:649-57.
2. Oberste MS, Maher K, Pallansch MA. Molecular phylogeny of all human enterovirus serotypes based on comparison of sequences at the 5’ end of the region encoding VP2. Virus Res 1998;58:35-43.
3. King AMQ, Brown F, Christian P, et al. Picornaviridae. In: Wickner

RB, ed. Classification and nomenclature of viruses. Seventh Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. New York: Academic Press, 1999:657-64.

4. Oberste MS, Maher K, Kilpatrick DR, Pallansch MA. Molecular evolution of the human enteroviruses: correlation of serotype with VP1 sequence and application to picornavirus classification. J Virol 1999;73:1941-8.
5. Oberste MS, Maher K, Kilpatrick DR, Flemister MR, Brown BA, Pallansch MA. Typing of human enteroviruses by partial sequencing of VP1. J Clin Microbiol 1999;37:1288-93.
6. National Institute of Infectious Diseases and Infection Diseases Control Division, Ministry of Health and Welfare. Enterovirus surveillance in Japan, 1982-1999. Infect Agents Surveill Rep 2000;21:212-3.
7. Ishiko H, Shimada Y, Yonaha M, Hashimoto O, Hayashi A, Sakae K, Takeda N. Molecular diagnosis of human enteroviruses by phylogeny-based classification by use of the VP4 sequence. J Infect Dis 2002;185:744-54.