

計畫編號：MOHW107-CDC-C-114-000116

衛生福利部疾病管制署 107 年委託科技研究計畫

計畫名稱：國際腸病毒防疫策略研析

107 年 度/全 程 研 究 報 告

執行機構：財團法人國家衛生研究院

計畫主持人：廖經倫

研究人員：廖經倫

執行期間：自 107 年 3 月 至 107 年 12 月止

研究經費：新臺幣壹佰伍拾萬元整

*本研究報告僅供參考，不代表本署意見，如對媒體發布研究成果應
事先徵求本署同意*

目 錄

頁 碼

| | |
|----------------------|--------|
| 封面 | |
| 目錄..... | (1) |
| 圖表目錄..... | (2) |
| 一、摘要..... | (3) |
| 二、本文..... | (5) |
| (一)、前言..... | (5) |
| (二)、材料與方法..... | (6) |
| (三)、討論與結果..... | (22) |
| (四)、共識會議重點摘錄..... | (42) |
| (五)、政策建言與專家建議..... | (46) |
| (六)、重要研究成果與具體效益..... | (59) |
| 三、經費支用情形..... | (61) |
| 四、附錄..... | (62) |

圖 表 目 錄

| | |
|---|------|
| 圖 1:副總統與國際來賓握手致意..... | (10) |
| 圖 2:陳建仁副總統蒞臨致詞..... | (11) |
| 圖 3: 何啟功政務次長蒞臨致詞..... | (11) |
| 圖 4:與會講者來賓合影..... | (12) |
| 圖 5:會場示意圖..... | (14) |
| 圖 6:手冊封面及封底..... | (15) |
| 圖 7:手冊內頁範例..... | (15) |
| 圖 8:研討會報名網站..... | (16) |
| 圖 9:疾病管制署周志浩署長、羅一鈞副署長與兩位美國講者交流..... | (17) |
| 圖 10:疾病管制署羅一鈞副署長演講..... | (17) |
| 圖 11:演講者演講紀錄(1) | (18) |
| 圖 12:演講者演講紀錄(2)..... | (18) |
| 圖 13:演講者演講紀錄(3)..... | (19) |
| 圖 14:現場來賓提問..... | (19) |
| 圖 15:活動現場紀錄..... | (19) |
| 圖 16:日本 Yorihiro Nishimura 研究分享 | (21) |
| 圖 17:馬來西亞 Yoke Fun Chan 研究分享..... | (21) |
| 圖 18:菲律賓 Lea Necitas 研究分享..... | (21) |
| 圖 19:活動現場記錄..... | (21) |
| 圖 20:交流討論(1) | (21) |
| 圖 21: 交流討論(2) | (21) |
| 圖 22: WHO 手足口症臨床管理指引手冊..... | (23) |
| 圖 23: 1998-2017 台灣腸病毒流行統計(資料來源:疾管署) | (23) |
| 圖 24:2017 年腸病毒 71 型血清陽性率..... | (26) |
| 圖 25: EV-D68 Co-circulation & Replacement..... | (38) |
| 圖 26:Circulation of EV-A71 and other EVs in Cambodia..... | (40) |
| 圖 27:2014-2017 菲律賓腸病毒監測結果..... | (44) |
| 圖 28: Pleconaril 對新生兒腸病毒感染之隨機，雙盲，對照試驗結果..... | (51) |
| 表 1:腸病毒 20 年國際研討會參與專家清單..... | (14) |
| 表 2: Satellite Lunch Meeting 議程..... | (20) |
| 表 3:伊科 11 型重症病例臨床特點..... | (35) |

一、摘要

1. 中文摘要(字數以不超過六百字為原則)

目標:本計畫透過辦理國際論壇，邀請國內外腸病毒專家學者，聚焦最新防疫趨勢，廣徵各領域專家意見，以協助釐清台灣腸病毒之急迫與重要問題，並提出防疫參考策略及建立國際合作管道，做為未來施行措施之參考。

範疇:聚焦於我國腸病毒歷年貢獻與防疫相關議題，例如基礎研究，防疫措施，疫苗研發，篩檢技術，臨床醫療等，同時亦將納入 D68 型腸病毒與海外腸病毒研究議題等面向。

實施方法:藉由邀請多位國內外腸病毒專家學者，進行腸病毒關鍵議題分析與相關資訊收集，會議除邀請美日等先進國家防疫專家外，更配合新南向政策邀請越南、馬來西亞等地專家，並透過辦理 setalize lunch meeting 以建立有效國際合作機制，強化腸病毒國際合作網絡之運作;此外大會亦蒐集 20 年國內外發表之腸病毒研究論文，邀請多位國內腸病毒專家，選出代表性論文集，以呈現我國 20 年腸病毒研究之演變及成果。

配合事項:針對腸病毒論壇成立籌備小組，辦理國際論壇，我國腸病毒研究回顧，及重點議題貢獻之編撰，並將論壇成果彙整為成果報告，以提供未來防疫施政之參考依據。

具體效益:本計畫透過國際研討會邀請國內外腸病毒學者專家進行經驗分享，計有 264 人與會。會中回顧國內外腸病毒研究與疫苗發展現況，並提出 12 項防疫參考策略，促進 7 件腸病毒國際合作機會，及透過 8 件媒體報導強化國人對腸病毒防疫之關注。

關鍵詞:論壇、腸病毒、國際交流合作、衛生政策、智庫

2. 英文摘要

Goals: This project will conduct an international forum and invite experts and scholars to focus on the urgent issues of Enterovirus infections. It will help to clarify the emerging and important problems of enterovirus infections in Taiwan and provide specific guidelines for action and International cooperation opportunity, for the future policy formulation

Category: Focusing on the contributions of enteroviruses researches and epidemic prevention issues in the past years, such as basic research, epidemic prevention, vaccine research and development, diagnosis technologies, clinical therapy, and latest researches on newly emerging enteroviruses D68.

Activities: This conference invites overseas experts from United States, Japan, China, Vietnam, and Malaysia, to discuss key issues, share enteroviruses relevant information, and establish an effective approach enforcing the international cooperation network of enterovirus. In addition, we also collected 20 years of research on enterovirus research published and invited enterovirus experts to select representative publication to present the evolution and accomplishment of 20 years enterovirus research in Taiwan.

Platforms: This project will form an organizing committee to select candidate speakers among experts, review the contributions of enterovirus researches in Taiwan, and draft a report.

Results: This project is holding an international conference and invited enterovirus experts to share their experiences. There are 264 participants in this meeting. This conclusion from this conference provides 12 epidemic prevention advice, provides 7 international cooperation opportunities and 8 media report to improve the concern of community on the prevention of enterovirus.

keywords : Forum, enterovirus, international exchange and cooperation, health policy, think tank

二、本文

(一)前言

腸病毒感染為幼兒常見的疾病，其中以腸病毒 71 型最容易導致嚴重的併發症，近幾年國際間陸續發生流行疫情的腸病毒 D68 型，幼兒感染後亦可能引起嚴重的呼吸道或神經系統症狀，我國曾於 1998 年發生腸病毒大流行，所幸在國內學者專家與衛生防疫機關的努力下疫情獲得控制，目前腸病毒併發重症為我國第三類法定傳染病之一，每年國內幼托機構及國小低年級學童，仍發生因腸病毒停課，影響幼兒受教權及家長托育問題甚大。而在少子化與極端氣候日趨嚴重的未來，腸病毒的威脅可能對我國造成更大的影響，因此，各國防治、醫療與疫苗研發體系在未來皆可能面臨不同類型的挑戰，須深入評析國際現況，以掌握可運用資源，發現與改善重要問題，進而鞏固防疫網絡。

國內多年來持續精進疫情監視、防治策略及臨床醫療，已大幅降低腸病毒 71 型重症致死率達 9 成以上，由政府開發技轉民間之腸病毒 71 型疫苗產製技術已進展至臨床試驗第三期，而國外亦有可觀之經驗與成果，亟須加強國際經驗交流，同步提升我國及全球腸病毒防疫品質。

本計畫透過辦理國際論壇，邀請國內外腸病毒防疫專家，深入了解國際腸病毒防治現況與可用資源，並建立聯繫網絡與合作機會，同步提升全球腸病毒防疫品質，並綜整國內外腸病毒防疫經驗及腸病毒疫苗發展現況，提出具體策略規劃，以期未來做為我國衛生防疫體系之施政參考依據。

(二)材料與方法

1. 辦理腸病毒國際論壇

此次「Lessons Learned: 20th Anniversary of Enterovirus A71 Epidemic of 1998 in Taiwan」研討會非常難得，邀請國內 20 年來腸病毒領域有傑出貢獻的學者專家現身說法，演講主題包含腸病毒之病因、基礎研究、流行病監測、臨床醫療處置與疫苗開發，國際合作等項目，能呈現出我國腸病毒 20 年來研究的重要成果。更難得的是，邀請到來自美國，日本，越南，馬來西亞，泰國，印尼，柬埔寨，等不同國家的國際專家來台演講，這些國際知名的專家熱情分享各國重要的腸病毒研究成果，並與台灣研究人員進行腸病毒國際交流，透過本次合作，我們不僅開啟與美國疾病管制署及日本腸病毒研究團隊的交流，更結合政府新南向政策，與東南亞各國進行腸病毒研究交流，未來可望進行研究資料交換。本次許多學者專家提議，傳染病不分國界，臺灣在亞太地區不應只是扮演旁觀者的角色，更應該是亞太地區衛生安全積極的參與者，推動者，應能為國際醫療衛生體系提供更進一步的貢獻，並希望在雙向互惠及多元發展的原則下，與新南向國家在技術、人才、資源等多面向鍊結合作，因此，未來建議每 2 至 3 年辦理一次會議，並因應未來腸病毒疫情狀況，進行相對應之主題調整，期望台灣能成為亞洲地區防疫醫療之重鎮。

(1) 議程

| 9月27日 | | | |
|--|--|----------------------------|-----------------------|
| 時間 | 議程 | | |
| 15:00 | 講者抵台及入住飯店 | | |
| 18:00 | 會前會與接風晚餐 | | |
| 9月28日 | | | |
| 時間 | 議程 | 講者 | 主持人 |
| 09:00-09:10 | Opening | | |
| Enterovirus epidemics and control | | | |
| 09:10-09:40 | Keynote speech I: Enterovirus A71 research in Taiwan: review and implications | 林奏延 董事長 國家衛生研究院 | 賴明詔 院士 中央研究院 |
| 09:40-10:10 | Keynote speech II: Enterovirus epidemiology in the United States: surveillance overview and recent EV-D68 and EV-A71 activity | Dr. John Watson US. CDC | 司徒惠康 副院長 國家衛生研究院 |
| 10:10-10:40 | Enterovirus surveillance, preparedness, and response in Taiwan | 羅一鈞 副署長 臺灣疾病管制署 | |
| 10:40-11:00 | Group photo and Break | | |
| Pathogenesis and virulence of EV-A71 | | | |
| 11:00-11:20 | Immunopathogenesis of severe EV-A71 infections | 劉清泉 教授 國立成功大學醫學系 | 黃立民 特聘教授 國立臺灣大學醫學院 |
| 11:20-11:35 | Pathogenesis of acute heart failure in patients with enterovirus 71 rhombencephalitis | 傅雲慶 院長 中國醫藥大學兒童醫院 | |
| 11:35-11:50 | Management of EV-A71 patients with cardiopulmonary failure | 夏紹軒 主任 長庚醫院兒童加護科 | 劉清泉 教授 國立成功大學醫學系 |
| 11:50-12:10 | Genetic evolution of EV-A71: impacts on antigenicity and virulence | 王貞仁 教授 國立成功大學醫技系 | |
| 12:10-13:30 | Lunch | | |
| Neurological and immune response to EV-A71 | | | |
| 13:30-13:50 | Acute neurological complications of EV-A71 infection in Taiwan | 黃朝慶 副校長 臺北醫學大學 | 李秉穎 教授 國立臺灣大學醫學院 |

| | | | |
|--|---|--|----------------------------------|
| 13:50-14:10 | EV-A71 seroepidemiology study in Taiwan and long-term neurological, and psychiatric outcome after CNS involvement | 張鑾英 教授 臺大兒童醫院 | |
| 14:10-14:20 | Humoral immune response to acute EV-A71 infection | 黃冠穎 副教授 長庚醫院兒童感染科 | 黃玉成 主任 長庚醫院兒童感染科 |
| 14:20-14:30 | TLR defect in children with severe EV-A71 infection | 顧正崙 副教授 長庚大學臨床醫學研究所 | |
| EV-A71 vaccine development | | | |
| 14:30-14:45 | EV-A71 vaccine development in Taiwan | 江正榮 副主任 疾病管制署/ 劉家齊 助研究員 國家衛生研究院 | 何美鄉 研究員 中央研究院 |
| 14:45-15:00 | EV-A71 vaccine development in China Mainland | Dr. Zhong Huang Institut Pasteur of Shanghai, Chinese Academy of Sciences. China | |
| 15:00-15:10 | Clinical development of the first bioreactor-generated pediatric Enterovirus 71 vaccine | 楊青芬 處長 安特羅股份有限公司 | 張鑾英教授 臺大兒童醫院 |
| 15:10-15:20 | EV-A71 vaccine clinical trial in Taiwan | 戴伊晨 醫師 高端疫苗生物製劑股份有限公司 | |
| 15:20-15:30 | Mucosal viral-vector vaccines in study and prevention of enterovirus infection | 周彥宏 副研究員 國家衛生研究院 | 廖經倫 所長 國家衛生研究院 |
| 15:30-15:40 | Anti-enterovirus A71 inhibitors: current status and future perspectives | 洪錦堂 教授 長庚大學生物醫學研究所 | |
| 15:40-16:00 | Break | | |
| Enteroviruses in Asia-Pacific regions | | | |
| 16:00-16:15 | Human enterovirus 71 disease in Malaysia | Dr. Mong How Ooi Hospital Umum Sarawak, Malaysia | 施信如 教授 長庚大學醫學生物技術暨檢驗學系 |
| 16:15-16:30 | An overview of the OUCRU research programme on HFMD and EV-A71 in Vietnam | Dr. Rogier van Doorn Oxford University Clinical Research Unit, Vietnam | |
| 16:30-16:45 | Current situation of enterovirus infection in Thailand | Dr. Yong Poovorawan Chulalongkorn University, Thailand | 王貞仁 教授 國立成功大學醫技系 |
| 16:45- | Molecular epidemiology of | Dr. Veasna Duong | |

| | | | |
|--|--|---|--|
| 17:00 | human enterovirus 71 in Cambodia | Institut Pasteur de Cambodge, Cambodia | |
| 17:00-17:15 | Establishment of Asia-Pacific Network for Enterovirus Surveillance (APNES) | 李敏西 研究員 國家衛生研究院 | |
| 17:15-17:30 | Q&A | | |
| 9 月 29 日 | | | |
| 時間 | 議程 | 講者 | 主持人 |
| EV-D68 outbreaks and management | | | |
| 09:00-09:30 | The emergence of Enterovirus-D68 | Dr. Mark Abzug Children's Hospital Colorado, USA | 陳培哲 院士 中央研究院 |
| 09:30-10:00 | An outbreak of enterovirus D68 in August–December 2015 in Japan as an emerging “neurovirulent” enterovirus infection | Dr. Hiroyuki Shimizu National Institute of Infectious Diseases, Japan | |
| 10:00-10:15 | Break | | |
| Other enterovirus infections and future prospects | | | |
| 10:15-10:30 | Enterovirus infection in neonates | 黃玉成教授 長庚醫院兒童感染科 | 林奏延 董事長 國家衛生研究院 |
| 10:30-10:50 | Future prospects of enterovirus prevention and control | 施信如教授 長庚大學醫學生物技術暨檢驗學系 | |
| 10:50-11:10 | Q&A | | |
| 11:10-12:00 | Comprehensive Group Discussion | | |
| 12:30-14:00 | Satellite Lunch Meeting | 王貞仁 教授 國立成功大學醫技系 | 國外來賓 John Watson、 Mark Abzug、 Hiroyuki Shimizu、 Yorihiro Nishimura、 Yong Poovorawan、 Veasna Duong、 Thao Nguyen、 Ming How Ooi、 Yoke Fun Chan、 Rozaini Binti Mat Shah、 Dyani Kusumowardhani |

| | | | |
|-------------|-----------|--|-------------------------|
| | | | 、Lea Necitas G. Apostol |
| 14:00-15:00 | 研究討論暨國際交流 | | |

(2) 指導長官

本次活動獲總統府陳建仁副總統、衛生福利部何啟功政務次長蒞臨開場，並有立法院吳焜裕委員、疾病管制署周志浩署長、鄧如秀主任秘書蒞臨指導。



圖 1:副總統與國際來賓握手致意



圖 2:陳建仁副總統蒞臨致詞



圖 3: 何啟功政務次長蒞臨致詞



圖 4:與會講者來賓合影

(3) 講者及引言人

本次研討會共邀請國內講者共計 19 人，國外講者共計 6 人，另邀請到賴明詔、陳培哲兩位院士及國內腸病毒權威等共計 6 人擔任引言人，邀請名單如下揭表格。此外本次活動原定中國大陸講者黃忠博士申請來台演講未獲通過，及越南講者 Dr. Rogier 因臨時行程變更未能成行，原編列之經費改由疾管署推薦新南向國家腸病毒專家，由國衛院邀請來台參加本次研討會，以促進我國與新南向國家防疫交流合作機會。

| No. | Nationality | Organization | Name | 身分別 |
|-----|-------------|--|--------------------------------|---------|
| 1 | USA | Centers for Disease Control and Prevention | Dr. John Watson | Speaker |
| 2 | USA | Children's Hospital Colorado | Dr. Mark Abzug | Speaker |
| 3 | JAPAN | National Institute of Infectious Diseases | Dr. Hiroyuki Shimizu | Speaker |
| 4 | JAPAN | National Institute of Infectious Diseases | Dr. Yorihiro Nishimura | Visitor |

| | | | | |
|----|-----------|---|----------------------------|-------------------|
| 5 | THAILAND | Chulalongkorn University | Dr. Yong Poovorawan | Speaker |
| 6 | CAMBODIA | Institut Pasteur du Combodge | Dr. Veasna Duong | Speaker |
| 7 | VIETNAM | Pasteur Institute in HCMC | Dr. Nguyen Thi Thanh Thao | Visitor |
| 8 | MALAYSIA | Hospital Umum Sarawak | Dr. Ming How Ooi | Speaker |
| 9 | MALAYSIA | Malaya University | Dr. Yoke Fun Chan | Visitor |
| 10 | MALAYSIA | Disease Control Division, Ministry of Health | Dr. Rozaini Binti Mat Shah | Visitor |
| 11 | INDONESIA | Directorate General of Health Service, Ministry of Health | Dr. Dyani Kusumowardhani | Visitor |
| 12 | TAIWAN | 財團法人國家衛生研究院 | 林奏延 董事長 | Speaker/Modulator |
| 13 | TAIWAN | 衛生福利部疾病管制署 | 羅一鈞 副署長 | Speaker |
| 14 | TAIWAN | 國立成功大學醫學系 | 劉清泉 教授 | Speaker/Modulator |
| 15 | TAIWAN | 中國醫藥大學兒童醫院 | 傅雲慶 院長 | Speaker |
| 16 | TAIWAN | 長庚醫院兒童加護科 | 夏紹軒 主任 | Speaker |
| 17 | TAIWAN | 國立成功大學醫技系 | 王貞仁 教授 | Speaker/Modulator |
| 18 | TAIWAN | 台北醫學大學 | 黃朝慶 副校長 | Speaker |
| 19 | TAIWAN | 台灣大學兒童醫院 | 張鑾英 教授 | Speaker/Modulator |
| 20 | TAIWAN | 長庚醫院兒童感染科 | 黃冠穎 副教授 | Speaker |
| 21 | TAIWAN | 長庚大學臨床醫學研究所 | 顧正崙 副教授 | Speaker |
| 22 | TAIWAN | 衛生福利部疾病管制署 | 江正榮 研究員 | Speaker |
| 23 | TAIWAN | 財團法人國家衛生研究院 | 劉家齊 助研究員 | Speaker |
| 24 | TAIWAN | 財團法人國家衛生研究院 | 周彥宏 副研究員 | Speaker |
| 25 | TAIWAN | 安特羅股份有限公司 | 楊青芬 處長 | Speaker |
| 26 | TAIWAN | 高端疫苗生物製劑股份有限公司 | 戴伊晨 醫師 | Speaker |
| 27 | TAIWAN | 長庚大學生物醫學研究所 | 洪錦堂 教授 | Speaker |
| 28 | TAIWAN | 財團法人國家衛生研究院 | 李敏西 研究員 | Speaker |
| 29 | TAIWAN | 長庚醫院兒童健康研究部 | 黃玉成 主任 | Speaker/Modulator |
| 30 | TAIWAN | 長庚大學醫學生物技術暨檢驗學系 | 施信如 教授 | Speaker/Modulator |
| 31 | TAIWAN | 中央研究院 | 賴明詔 院士 | Modulator |
| 32 | TAIWAN | 中央研究院 | 陳培哲 院士 | Modulator |

| | | | | |
|----|--------|-------------|----------|-----------|
| 33 | TAIWAN | 臺灣大學醫學院附設醫院 | 黃立民 主任 | Modulator |
| 34 | TAIWAN | 中央研究院 | 何美鄉 教授 | Modulator |
| 35 | TAIWAN | 財團法人國家衛生研究院 | 司徒惠康 副院長 | Modulator |
| 36 | TAIWAN | 財團法人國家衛生研究院 | 廖經倫 所長 | Modulator |

表 1:腸病毒 20 年國際研討會參與專家清單

(4) 參與來賓

本次研討會透過報名網站報名者共計有 261 人，當日實際出席共 192 人，現場報名者計 32 人。活動總參與人次為 5(指導長官)+ 36(講者/主持人)+223(來賓)=264 人。

(5) 會場布置

會議訂於台北張榮發國際會議中心 1101 會議室(10048 台北市中正區中山南路 11 號)辦理。會議中心可容納 302 人，地點距離台北車站約五分鐘車程，並設有室內停車場，利於全國各地專家參與。



圖 5:會場示意圖

(6) 大會印刷品

A. 大會手冊

本次活動手冊為採 A4 銅版紙雙面全彩印刷，計 140 頁。

除本次研討會講者簡介及摘要外，另有提供我國重要腸病毒論文選集 98 篇(含摘要)、台灣 20 年腸病毒重要論文清單 613 篇、國際重要論文 347 篇，上述清單詳見附表。



圖 6:手冊封面及封底

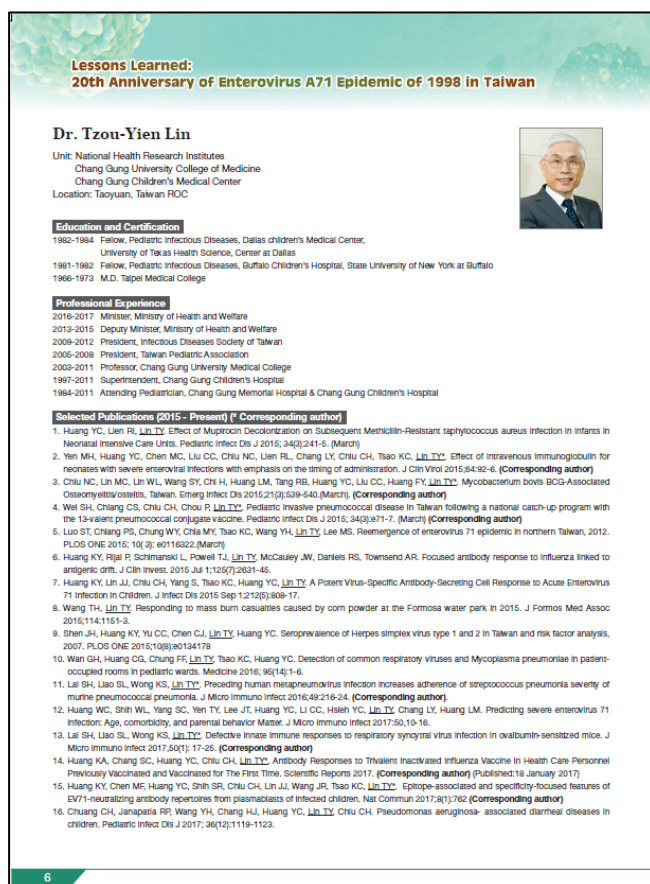


圖 7:手冊內頁範例

B. 活動報名網站

本研討會提供中英文報名系統，報名網址為：

<https://eva71.nhri.org.tw/index.php> 網站可提供線上報名及後台報名資料彙整查詢，並有林奏廷董事長中英文邀請信、活動手冊電子檔及學分申請說明連結，可提供參加者下載。

Lessons Learned: 20th Anniversary of Enterovirus A71 Epidemic of 1998 in Taiwan

| | |
|-------|--|
| 研討會主題 | Lessons Learned: 20th Anniversary of Enterovirus A71 Epidemic of 1998 in Taiwan |
| 指導單位 | 衛生福利部 |
| 主辦單位 | 財團法人國家衛生研究院 / 衛生福利部疾病管制署 |
| 合辦單位 | 長庚醫療財團法人 / 長庚大學 / 國立成功大學 / 臺大兒童醫院 / 臺灣病毒學會 |
| 日期 | 2018 年 9 月 28 日 (五) 至 2018 年 9 月 29 日 (六) |
| 會議地點 | 長庚醫會議中心 1101 會議室(台北市中正區中山南路 11 號 11 樓) |
| 語言 | 英文 (CER 將提供口譯) |
| 報名方式 | 條碼路報名 |
| 招收名額 | 300 人 |
| 報名日期 | 即日起至 2018 年 9 月 16 日止。(額滿提前截止) |
| 報名費用 | 免費參加，會議備有中餐及茶點。 |
| 聯絡方式 | 電話：(02)246-166 分機 35508，陳先生； 傳真：(02)246-457 E-MAIL: cyt@nhri.org.tw |

會議說明：
適逢台灣投入腸病毒臨床研究與疾病防治二十年，為紀念並傳承歷年累積之腸病毒知識及經驗，本中心為針對腸病毒之病原、流行病學、臨床醫療處置與疫苗開發等項目進行交流，大會亦安排國內外腸病毒領域的專家們提供引人入勝的演講及座談，以促進各領域先進們交流機會。為了使台灣腸病毒防治經驗得以延續發展並展望未來，本次活動積極地邀集世界各國先進專家，進行腸病毒臨床研究國際交流，讓代表大會親臨地歡迎您參與此一學術會議，希望透過台灣醫學界與公共衛生領域共同努力與付出，為台灣衛生醫療貢獻一份心力。

董事長歡迎序
報名表下載 (2018/08/20 更新)
學分申請說明事項下載

圖 8:研討會報名網站

(7) 活動紀實

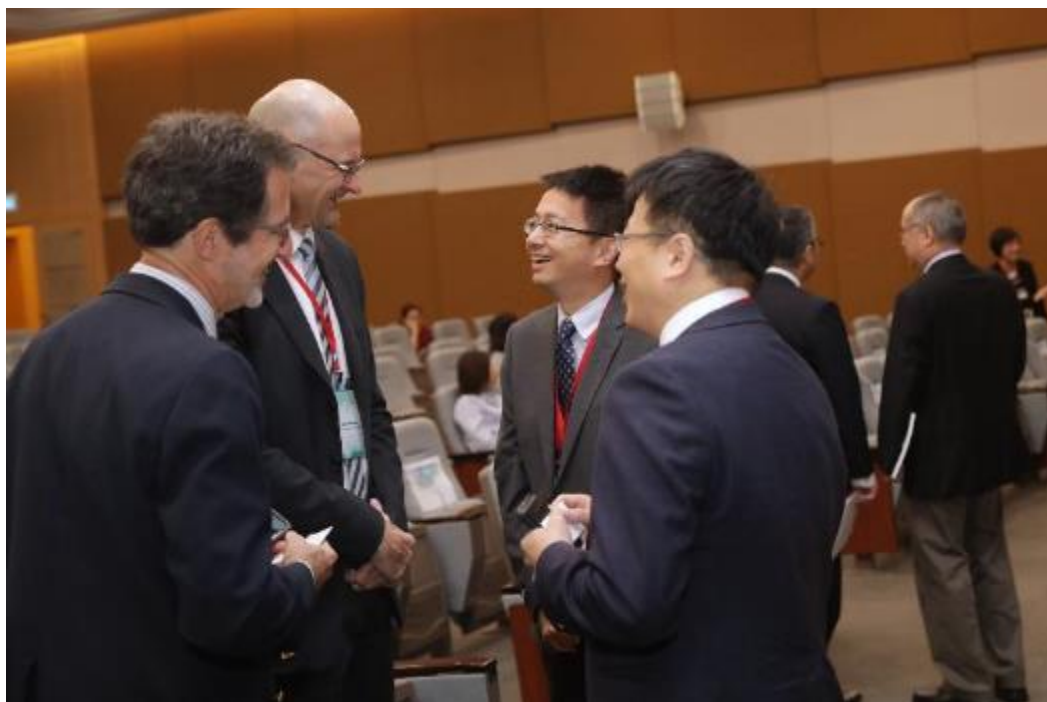


圖 9:疾病管制署周志浩署長、羅一鈞副署長與美國疾病管制署 Dr. John Watson 及科羅拉多兒童醫院 Dr. Mark Abzug 交流



圖 10:疾病管制署羅一鈞副署長演講



圖 11:演講者演講紀錄(1)



圖 12:演講者演講紀錄(2)



圖 13:演講者演講紀錄(3)



圖 14:現場來賓提問



圖 15:活動現場紀錄

2. 建立腸病毒國際聯繫合作

本次活動為了增加國內研究者與國際專家交流合作機會，故額外辦理 Satellite Lunch Meeting 午餐討論會，活動時間共一個半小時，於 9/29 日 12 點半開始，進行為一小時研究主題分享(分享主題及分享人如下表)，並於結束後進行 60 分鐘的自由交流時間。大會報名者可自由選擇是否參加，以尋求更多的國際合作機會，如有意分享研究主題者並預先寄送分享的主題並上傳摘要，經本次活動籌備委員審核後，列入大會手冊中。本次 Satellite Lunch Meeting 共有 4 位國際來賓分享研究，並有 117 人參與交流討論，。

| |
|--|
| Lessons Learned: 20th Anniversary of Enterovirus A71 Epidemic of 1998 in Taiwan |
| Satellite Lunch Meeting |
| Sep. 29, 2018; 12:30-14:00 |
| Chang Yung-Fa International Convention Center, 1110A Conference Room |
| Moderators: Jen-Ren Wang, National Cheng Kung University, Taiwan Shin-Ru Shih, Chang Gung University, Taiwan |
| Agenda |
| 12:30 Introduction of satellite lunch meeting. |
| 12:35 Yorihiro Nishimura, National Institute of Infectious Diseases, Japan – The receptors for EV-A71: Advances over the last decade. |
| 12:50 Yoke Fun Chan, University of Malaya, Malaysia – Heparan sulfate binding alters genetic plasticity, mouse adaptation and neurovirulence of enterovirus A71. |
| 13:05 Lea Necitas G. Apostol, Research Institute for Tropical Medicine, Philippines – Detection of enteroviruses from hand-foot-and-mouth disease surveillance in the Philippines, 2012 to 2017. |
| 13:20 Margarita Pons-Salort, Imperial College London, England – Global burden and spread of enteroviruses: opportunities for international collaborations. |
| 13:35 Discussion for international collaborations or efforts |

表 2: Satellite Lunch Meeting 議程



圖 16: 日本 Yorihiro Nishimura 研究分享



圖 17: 馬來西亞 Yoke Fun Chan 研究分享



圖 18: 菲律賓 Lea Necitas 研究分享



圖 19: 活動現場記錄



圖 20: 交流討論(1)



圖 21: 交流討論(2)



(三) 討論與結果

1. 基礎研究

(1) 台灣腸病毒研究回顧

腸病毒 A71 型 (EV-A71) 具有神經性感染能力，故它可引發兒童嚴重的感染併發症。在 1998 年，台灣發生 EV-A71 手足口症大流行，當年造成國內 405 人感染及 78 人死亡，而其中絕大多數死亡病例，是肇因於腦幹炎，從而導致心肺衰竭。由過去 1998 年疫情的兩次屍檢報告顯示，EV-A71 主要攻擊中樞神經系統，腦幹和脊髓是主要的病變區域，而非心臟或肺臟器官。雖然確切的發病機制尚不清楚，但已提出其感染免疫機制和兒茶酚胺心臟毒性(catecholamine cardiac toxicity)的報告。臺灣疾病管制署隨後發展並實行了腸病毒的階段管理機制及監測系統，透過有效的管理後，病死率顯著降低，1998 年之後臺灣約每 2 至 4 年發生一次大型傳染，但在 2012 年後嚴重病例開始逐年減少，這可能是因我國公共衛生的因應系統逐步完善，以及許多研究成果取得進展，以及病毒毒力產生的變化。

1998 年後的 20 年裡，臺灣的兒科醫生和病毒學家紛紛投入腸病毒的相關研究，20 年來台灣發表了數百篇關於 EV-A71 的重要文章，內容涉及流行病學、分子病毒學、發病機制、臨床表現、疾病管理、預後、抗病毒藥物和疫苗等面向，其中不乏許多重要且具代表性的論文，我國林奏廷醫師，劉清泉醫師更獲 WHO 邀請共同編撰手足口症臨床管理指引手冊，足見我國在腸病毒防治與研究上所具有的國際地位。

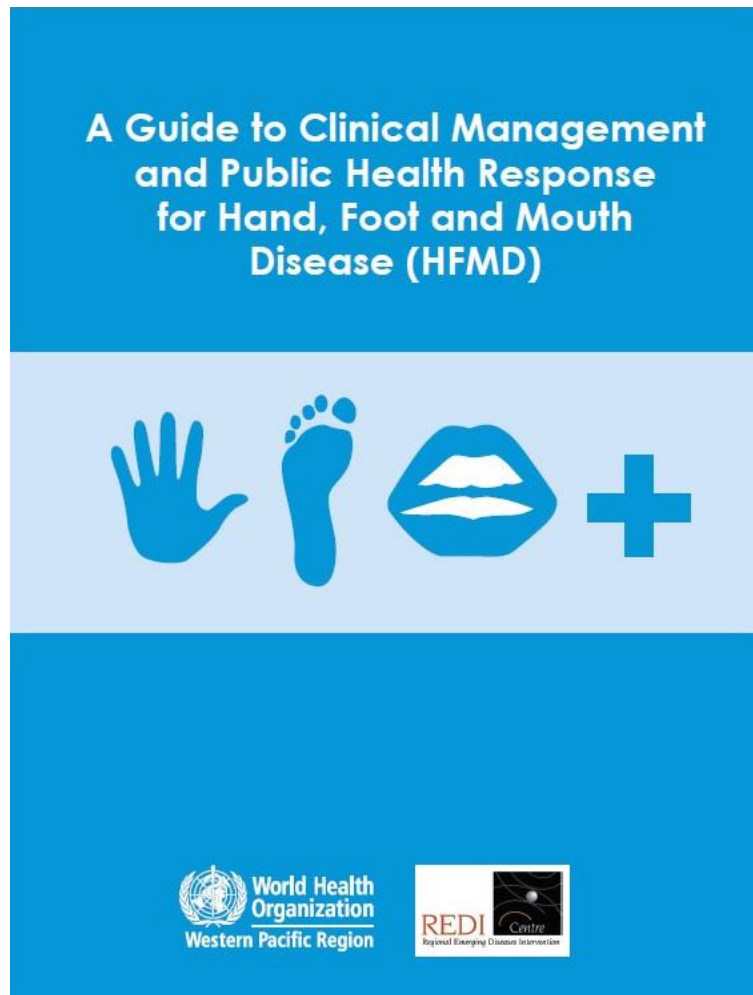


圖 22: WHO 手足口症臨床管理指引手冊

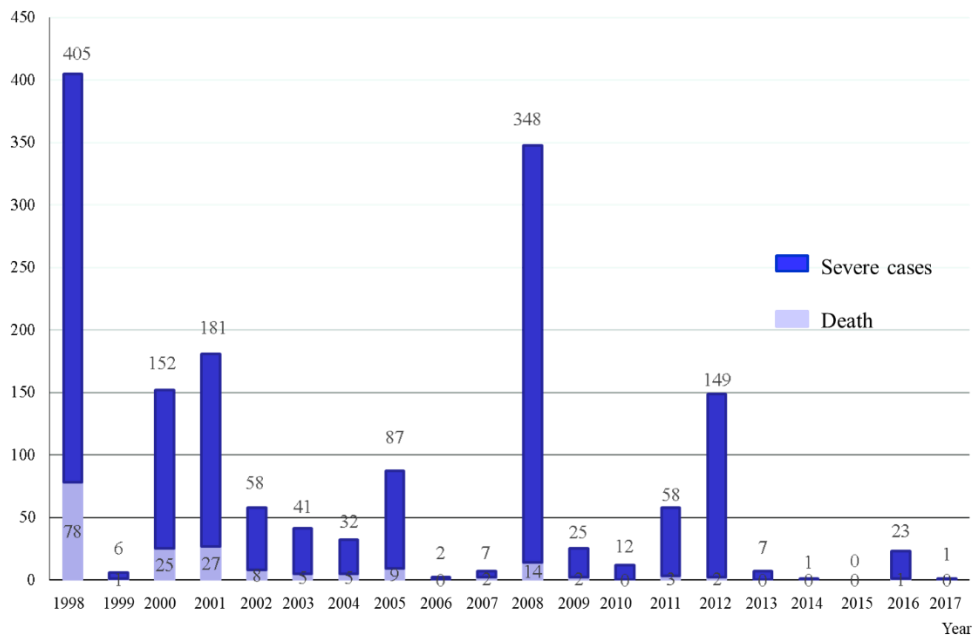


圖 23: 1998-2017 台灣腸病毒流行統計(資料來源:疾管署)

(2) 腸病毒 A71 型遺傳演化對抗原和毒力的影響

作為一種會侵犯神經系統的病毒，腸病毒 A71 型 (EV-A71) 引起廣泛的臨床表現，從輕微的症狀，如手足口病到嚴重的神經系統併發症和死亡。EV-A71 的主要基因型，隨著全世界的抗原變異而持續發生變化，特別是在亞洲地區。根據抗原表位分析實驗，EV-A71 衣殼蛋白 VP1-98,145 和 164 的置換，共同作用於 EV-A71 基因型之間的抗原特性以及受體結合能力，這可能增加病毒適應性。由於 RNA 聚合酶的低保真度，EV-A71 的遺傳多樣性可能影響病毒適應性和毒力。為了評估演化替代對病毒毒力的影響，成功大學王貞仁教授應用反向遺傳突變株進行進一步研究。在 EV-A71 演化中，發現在非結構蛋白區域中鑑定出了數十個取代，透過完整的基因組分析，發現在基因型 C2，B4 和 C4 中發生血清型間重組，顯示 EV-A71 透過演化增加了病毒適應性。EV-A71 和柯薩奇病毒 A8 的重組產生 3Dpol / 251I 取代，其增加病毒的抗溫能力和毒力。此外，亦發現適應小鼠動物模式的 VP2149M 和 VP1145E 突變株，可透過增加病毒結合力和 RNA accumulation 共同增加病毒毒力，以及透過次世代定序 (Next Generation Sequencing, NGS)，QuasiRecomb 和網絡分析，我們在中樞神經系統中發現了一種新的顯性單倍型，它在 VP1-31 處含有變異[式]取代(nonsynonymous substitution)。這些從全球演化或宿主中檢測到的新型病毒序列置換(substitutions)，共同促進 EV-A71 適應性和病理機制。

(3) 台灣 EVA71 長期血清流行病學研究及對中樞神經系統研究結果

在台灣腸病毒發生 20 年後，台灣大學張鑾英教授研究了不同年

齡的兒童其血清中腸病毒抗體陽性的比率，發現與 1997 年和 1999 年相比，2017 年和 2007 年幼兒的血清抗體陽性比例平均顯著降低，重症病例明顯減少，其原因可能是近 20 年的出生率偏低，加上有效的監測系統可即早發現腸病毒，並在 EV71 流行高峰期期間嚴格執行預防措施，這些因素均可能限制腸病毒的傳播。2012 在腸病毒流行病學研究中，目前已報導了幾種可能的風險因素。例如，3 歲以下兒童及上幼兒園的兒童族群，感染 EV71 的風險呈現顯著正相關，生活在鄉村地區的兒童有更高機率患嚴重手足口病及 EV71 血清陽性等。台灣大學張鑾英教授研究了來自 94 個家庭 433 位受試者。透過家庭接觸的總腸病毒 71 傳播率為 52% (176/339)：其中 84% (70/83) 來自兄弟姐妹，83% (19/23) 來自堂兄弟，41% (72/175) 來自父母，28% (10/36) 來自祖父母和 26% (5/19) 來自叔叔/阿姨。因此，腸道病毒 71 的家庭傳播機率以來自兒童最高，父母為中等，其他成人為低。

2000 年我國推動了基於病程階段的臨床管理，促使病例死亡率下降，但因腸病毒造成腦幹腦炎加上心肺功能衰竭的大多數倖存者，仍可能有神經系統後遺症或認知功能受損的狀況。在張鑾英教授對 EV71 重症病例的訪問研究中，全體因感染造成中樞神經系統受影響的患者共 28 例，其中有 18 例 (64%) 有肢體無力和萎縮，17 例 (61%) 需要管灌食，16 例 (57%) 需要呼吸器支持，僅有 1 例 (5%) 患有嚴重的中樞神經受損，21 例 (75%) 患有心肺功能衰竭 ($p < 0.001$)。中樞神經系統受影響後，又患有心肺功能衰竭的兒童，在智力測驗中的得分低於僅有中樞神經系統受影響的兒童 ($p = 0.003$)。僅中樞神經系統受影響的患者中，年齡小於 2 歲的兒童的語言理解能力低於年齡較大的兒童 ($p = 0.009$)。沒有

心肺功能衰竭的兒童，在神經發育方面表現良好，推斷腸病毒影響中樞神經系統而造成心肺功能衰竭的症狀，可能造成神經系統後遺症，與神經發育遲緩和認知功能降低有關。受腸病毒 71 型影響中樞神經系統的兒童，其教師和母親常反應有注意力不集中，過動，衝動，和注意力缺陷等評語，且其注意力缺陷過動症 (Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder) 指數得分高於對照組。腸病毒 71 型中樞神經系統感染幼童中，有注意力缺陷/過動症相關症狀的發生率約為 20%，而對照組的發生率僅為 3%。其他還有如語言能力，以及對語言的理解力及注意力不集中等狀況。故我們認為腸病毒 71 型中樞神經系統感染，可能會影響注意力和情緒的長期調節，並導致兒童過動或衝動。

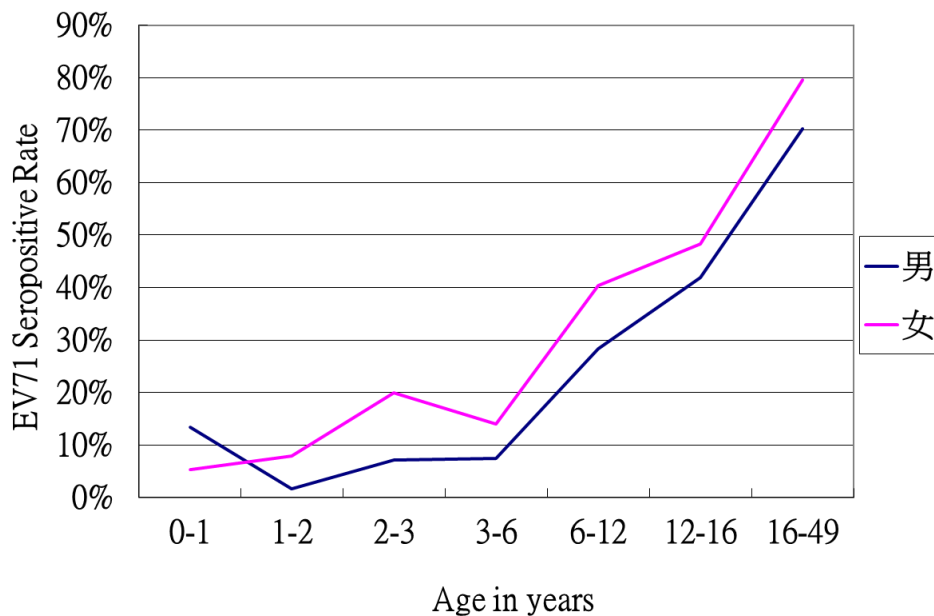


圖 24:2017 年腸病毒 71 型血清陽性率

2. 防疫措施

(1) 台灣腸病毒的監測機制

台灣自 1998 年爆發腸病毒感染後，疾病管制署即開始針對腸病毒進行以下的監測：(1) 症狀監測:收集有關皰疹或手足口病

(HFMD) 的急診和門診幾乎即時的就診紀錄；(2)病毒監測:鑒定每週從皰疹病人或手足口病患者取得的喉嚨拭子血清型監測結果；(3)嚴重疾病通報:要求臨床醫生通報可疑的嚴重腸道病毒病例，其定義為(i)3 個月以下嬰兒發生病毒性敗血症或(ii)發生皰疹或手足口症，且伴有嚴重的神經、心臟或肝臟併發症；(4)群聚感染報告:要求產後和兒童護理中心、幼稚園和學校通報可能發生的腸道病毒群聚感染(定義為 7 天內 ≥ 2 例即需通報)。我國透過上述系統的運作下，多年來能可靠地檢測到兒童 EV-A71 和其他主要的腸道病毒感染，但是在 2017 年卻無法檢測到腸病毒 D68 型爆發，這是因為 D68 患者並未出現皰疹或手足口病，故疾管署隨即請臨床醫師在發現患者有急性肢體軟弱無力麻痺之症狀時，向衛生單位以急性無力肢體麻痺症 (Acute Flaccid Paralysis, 簡稱 AFP) 通報，並透過喉嚨拭子取樣來確認感染。這次 EV-D68 的感染爆發促使我國修訂腸病毒病例通報定義，目前包括腦幹炎及及無皰疹或手足口病症狀的 AFP 患者，均在通報標準中。從上述說明中可發現，在臺灣，腸道病毒疫情的防備和處置，在很大程度上需涉及多個單位間的合作，例如幼稚園推動學齡前兒童養成用肥皂洗手習慣、確保兒童保育設施中的各項措施衛生良好、診所培養護理人員早期發現可能之病例、學校降低群聚感染(例如，停課)之公告、醫院迅速轉診有危險症狀的患者等，均需建立在公私部門之間緊密的夥伴關係，方能有效降低腸病毒的死亡率和擴散。此外疾管署更從今(2018)年 6 例致命的新生兒伊科 11 型病毒爆發中吸取經驗，不僅發現產後護理中心和新生兒托嬰中心在伊科 11 型感染管制做法方面仍有待改進之處，更重要的是發現因為大多數受伊科 11

型感染的母親並沒有顯著症狀，顯示未來在母嬰傳播議題上，伊科 11 型將會是新的挑戰。

3. 疫苗研發

(2) 腸病毒 A71 型疫苗的研製

在過去的二十年中，一些實驗性 EV-A71 疫苗，包括滅活、重組次單位、病毒樣顆粒、合成中和表位、質粒 DNA 疫苗和活載體疫苗，已經在動物模型中被成功開發和評價。在這些候選者中，只有明礬中配製的滅活 EV-A71 全病毒製劑在小鼠、兔子、非人靈長類動物和人類臨床試驗中誘導抗 EV-A71 的跨基因型中和抗體。台灣腸病毒 A71 型疫苗最早是由疾病管制署與國家衛生研究院共同研製，開發了福馬林滅活 EV-A71 疫苗 (EV71vac)，該疫苗完成製程優化、動物免疫評估和成人 I 期臨床試驗。這種 EV-A71-疫苗產品在 4°C 保存 18 個月仍能保持良好的效果。在國家衛生研究院完成臨床前研究和 I 期臨床試驗之後，疫苗產製技術轉移到兩家台灣生物製劑公司。目前，臺灣兩家獲授權的疫苗公司已完成 EV71vac 疫苗的人類 II 期臨床試驗，正在進行第 III 期臨床試驗。根據目前的報告在二期臨床實驗中，兩家疫苗均通過安全性試驗，未引起嚴重不良反應，且血清中抗體濃度達到規定的標準，並報導具有其他基因型的交叉保護力。

(3) 廣效型腸病毒疫苗

因為腸病毒型態相當多樣，傳統疫苗是針對單一病毒進行研發，若要預防 5 種病毒，就要做 5 種疫苗。目前國衛院的研究團隊研發利用黏膜性載體（腺病毒載體 Ad），攜帶並驅動腸病毒類病毒顆粒的基因構築成 Ad-VLP 疫苗，有別於過去減毒性腸病毒疫苗，Ad-VLP 疫苗是一個新的技術平台，利用腺病毒載體攜帶不具毒

性的腸病毒類病毒顆粒，在受試老鼠體內表現類病毒顆粒 (VLP)，引起具有保護力的中和性抗體反應及 Th1/Th2 細胞性免疫反應，並且完全對抗腸病毒 71 型及克沙奇病毒 A16 型致死性攻毒，使受試動物完全存活。研究團隊以此研發出的「廣效型腸病毒疫苗」，動物實驗證實可預防克沙奇 A16、A10、A6 病毒株，以及腸病毒 71 型的 B4、C4、C2 病毒株，目前此疫苗已進行技轉並完成動物實驗，正在申請多國專利，將於 2018 年底開始進行臨床試驗。

(4) 開發廣效型抗病毒藥物以及替代性的療法和預防措施

目前的抗腸病毒藥物多半是進行到細胞或是動物的實驗結果，而其中有些看起來確有相當潛力，可以發展成適用於人類的抗病毒藥物，除去針對容易產生變異的病毒蛋白 VP 的抗病毒藥物，其他像是針對病毒蛋白 2C 及 3D 等等高度保留性基因的抗病毒藥物，均是較有前景的方向。此外，針對宿主因子 (host factor) 的腸病毒藥物雖然以往被認為較易產生副作用，但如能找到僅在受到腸病毒感染時才表達的宿主因子並針對其發展抗病毒藥物，則應較有安全性。團隊過往的研究中就有發現像這樣的宿主因子如一些核中的蛋白質及 small RNA 等等。

另外團隊最近使用益生菌來作為病毒感染替代療法在小鼠上的實驗，也為替代療法提供了可行的線索。在餵食小鼠益生菌後再感染腸病毒，在感染症狀 (disease score) 和存活率 (survival rate) 上都有較好的表現。另並發現到這是由於 MCP-1 下降所導致的。也就是說益生菌能調節單核細胞趨化蛋白-1 (MCP-1)，使老鼠感染後較不嚴重。腸病毒的首要感染途徑就是通過腸胃道，日後更多的研究也許就能發展出一些益生菌能使腸胃道的菌相幫助提供一定的免疫能力來防止腸病毒感染或其在其

他器官中所造成的併發症。目前尚須發展出能對病毒序列進行檢測的方法，也須發建立能幫助監控病毒的提供更多資訊的網站，使彼此能在上面交換研究結果，藉以更加了解新興腸病毒，除腸病毒 71 型感染的其他腸病毒感染的疾病管理方針也須建立，接下來也需發展出更多價的疫苗，而抗病毒藥物則需要更多的長期基礎研究，以找出真正可行的抗病毒藥物，利用調節腸胃道菌相的方式也許可作為替代型療法或預防的方式。

4. 篩檢技術

(1) 我國篩檢技術現況

自 1998 年腸病毒疫情爆發後，台灣建立了以實驗室為基礎的腸病毒感染監控系統。目前共有十二個病毒實驗室以傳統的方式（如病毒株分離，免疫螢光染色及即時聚合酶鏈式反應）來進行病毒篩檢。觀察自 1998 年腸病毒疫情爆發後，直到 2012 年，雖然主要的感染案例非腸病毒 71 型（Enterovirus type A71），然而重症的病例中腸病毒 71 型的感染佔最大宗，即腸病毒 71 型是腸病毒中較有毒性的病毒株。直到 2017 年，隨著日本疫情的腳步，台灣的腸病毒 68 型（Enterovirus type D68）的重症感染案例也變得較多；而今年，造成最多重症病例的則是伊科病毒 11 型（Echovirus type 11）。

(2) 現行篩檢技術限制與未來可能發展方向

腸病毒屬現共有 14 個族(species)，感染人類的腸病毒皆來自 A、B、C 及 D 族，目前為止腸病毒 E 到 L 族尚未被發現到感染人類。然而有些只感染動物的腸病毒所利用的受器(Receptor)與能感染人類的腸病毒所使用的一樣，因此，以目前的證據並無法對

感染動物的腸病毒能否跨越不同物種的藩籬進而感染人類下定論。由於目前醫院常規實驗室皆是利用特定抗體進行免疫螢光染色或是特定的引子進行即時聚合酶鏈式反應（Real time-polymerase chain reaction assay, RT-PCR assay）來檢測腸病毒，故以此方法僅能檢測出特定的腸病毒株。此外，腸病毒作為核糖核酸（Ribonucleic acid, RNA）病毒，擁有相當高的突變率及高重組速度，因此，若該腸病毒變異株較罕見或突變位置恰在設計的引子中間，便無法被檢測到。高通量定序（High throughput screening, HTS）也許能幫助找到較罕見的腸病毒甚至是目前仍未知的腸病毒。

越來越多證據顯示持續性的非溶細胞腸病毒（non-cytolytic enteroviruses）感染可能會造成一些慢性疾病，例如糖尿病及心臟疾病。但能否偵測到這些只有非常低核糖核酸拷貝數（RNA copy numbers）的腸病毒仍是目前面臨到的挑戰。

由於較昂貴及操作上的複雜度，目前 HTS 並未被廣泛使用在檢測腸病毒上。此外，若核糖核酸的拷貝數過低使信雜比過低，將導致無法判斷究竟哪個是真正的病原。

目前雖有些能濃縮病毒核糖核酸拷貝數的方法，像是透過核酸消化酶去除宿主的核酸和去除生物體中豐富的核糖體核糖核酸（Ribosomal RNA, rRNA），然而這些方法都偏向消極。因此尚須發展出能增加檢測敏感度的方法，將病毒的核糖核酸訊號從宿主檢體的核糖核酸訊號中分離出來。

舉例來說，可針對目標區域（Target region）的序列設計更多的探針（Probes），而有些目標區域可能在腸病毒中具有相當的保留性，故可偵測到一些較罕見的病毒。這樣的方法可積極地從檢體中放

大病毒的訊號，來找出罕見或未知的腸病毒株。

(3) 現有的篩檢技術以及分子流行病學是否能讓我們觀察到全貌甚至是接下來將可能流行的病毒株？

了解現在流行的腸病毒相當重要，長庚大學團隊透過 HPSF 的計畫，進行病毒重組的分析，發現到現在所流行的腸病毒 71 型 B 病毒株其實與克沙奇 16 型病毒 (Coxsackievirus type A16) 進行了型別間重組 (Intertypic recombination) 又與腸病毒 71 型 C 病毒株進行了重組 (Intratypic recombination) 使現流行的腸病毒 71 型帶有被置換了的 P3 區域，也許腸病毒 A71 型被認為其毒性較過去變得較溫和，是因為其 P3 區域已被其他的腸病毒株替換的緣故。在使用的病毒序列資料庫中，完整的腸病毒 71 型序列佔最多數，其次是克沙奇 16 型病毒株，這可能也是為什麼團隊能發現現流行的腸病毒其實是 71 型與克沙奇 16 型病毒的重組病毒株。若能有更多的病毒序列增加到資料庫中，也許就能找出更多的病毒重組序列，減少腸病毒監控中來自目前已知的病毒序列所造成的偏差 (bias)。

一些病毒株經鑑定雖是克沙奇 12 型病毒 (Coxsackievirus type A12) 或克沙奇 6 型病毒 (Coxsackievirus type A6) 但其 P3 卻是來自腸病毒 71 型，這樣的置換可能也影響了其毒性；尤其是近年來在克沙奇 6 型病毒的臨床案例上有些重症病例，因此了解這些病毒間的重組是相當重要的。

流感病毒有如 GISAID (Global initiative on sharing all influenza data) 這樣的組織，將所有流感序列的資訊共享，藉以預測接下來可能會流行的流感病毒株。相信在未來，腸病毒研究的社群也能發展出關於分析流行的病毒株的網站 (如 Nextstrain)，幫助了解該病

毒株的基因型，血清型或重組資訊等等。若能有更多腸病毒序列的資訊，將可把這些序列應用在機器學習 (machine learning) 上，透過分析，來幫助腸病毒感染的管控、預防以及治療。

5. 臨床醫療

(1) 腸病毒 EVA71 型重症感染的免疫機制

臺灣在 1998~2012 年之間發生數次腸病毒 71 型流行，其主要臨床表現為皰疹、手足口病 (HFMD) 和中樞神經系統 (central nervous system; CNS) 受損。其中腦幹腦炎 (brain stem encephalitis; BE) 是 EV71 中樞神經系統在發病過程中的主要特徵。主要的表現為肌躍型抽搐 (myoclonic jerks)、嘔吐和運動失調 (ataxia)。後續可能發展為神經性休克 (Neurogenic Shock) 和肺水腫 (pulmonary edema, PE)，這是預後不良的表現。

EV71 被分為不複雜的 BE、自主神經系統 (ANS) 失調和 PE 等不同的嚴重程度。研究發現細胞因子 (Cytokine) 和趨化激素 (chemokines) 在 EV71 腦幹腦炎的發病機制中扮演重要作用，例如 1) 研究發現 PE 患者的 IL-10 指數異常增加，這似乎是由於病毒破壞腦幹而導致交感神經持續啟動所引發，同樣也發現急性呼吸窘迫患者支氣管肺泡灌洗液中 IL-10 指數，與患者預後不良有關。2) IL-13 的過度生成可能增加肺血管通透性促進 PE 的發生。3) IFN- γ 具有增強血管通透性的作用，減少內皮屏障連接，從而導致的微血管滲漏。靜脈注射免疫球蛋白和磷酸二酯酶抑制劑 Milrinone 可以調節發炎反應，減少交感神經過度活動，提高 EV71 造成的自主神經系統失調和肺水腫患者的生存

率。透過持續瞭解 EV71 造成的 BE 和 PE 的發病機制，未來將有助於開發新的治療和預防策略，來控制疾病的發生。

(2) 腸病毒 A71 型重症患者處置

根據 1998 年台灣腸病毒流行期間，中樞神經系統受損的手足口病病例臨床表現的研究報導，復發性肌躍症(myoclonus)是最常見的現象，此外也可能出現顫抖症(tremor)，神經系統失調(Ataxia)和顏面神經麻痺。最嚴重的兒童可能發生自主神經功能紊亂，神經源性肺水腫，以及隨後的猛爆性心肺功能衰竭，這可能會致命或導致嚴重的神經或精神行為後遺症，且儘管提供了重症監護支持系統，仍有高機率會發生。最嚴重的病例，通常會歷經器官系統受損的連續變化，若進展到臨床階段第四期，即使患者存活，後續仍可能需要長期護理。臨床觀察幾乎所有第四期倖存者都患有中度至重度神經系統後遺症。在停止施打強心劑後，應立即倖存者腦部損傷評估（透過 MRI 和 EEG），肺功能評估，胸腔物理治療，營養支持和復健治療。對於自主呼吸微弱或缺乏的患者，建議進行氣切並且不能中斷呼吸器支持。在一項長期研究調查中，大約 20%的倖存者患有神經系統後遺症，從輕度肢體無力或萎縮到需要呼吸機支持甚至植物人狀態。這些患者預後將會需要接受長期醫療，並需要社會救濟和教育的幫助。

(3) 新生兒的腸病毒感染

腸病毒通常是輕微且自限性的疾病，但它對新生兒的影響則大不相同，症狀往往比大齡兒童更嚴重。伊科病毒和柯薩奇病毒是最常見與引發新生兒腸道病毒性敗血症有關的病毒。新生兒感染腸病毒的時機，在產前、分娩中，和產後皆有可能發生，

例如產前透過胎盤傳播（11-22%），通常會導致嚴重的腸病毒感染。同樣的，新生兒腸病毒感染也可能是由於出生後的社區或院內感染引起的，例如新聞報導的醫院和托嬰中心感染。

新生兒感染腸病毒的表現形式及範圍，從不明顯的症狀，到全身性疾病甚至死亡皆有可能包含。其中較嚴重，會威脅生命的症狀，包括肝臟壞死、凝血功能障礙，腦膜腦炎和心肌炎等，其症狀通常出現在新生兒剛出生的第一周，且臨床表現常與細菌性敗血症難以區別。因此，培養第一線醫療人員對臨床症狀的認識(如常見的非特異性症狀: 發熱、嗜睡、活動減少等，與高度懷疑指標: 在腸病毒好發季節時，有發燒和敗血症樣疾病的幼兒)、危險因子的判別，相關的監測參數判讀，並透過快速的反轉錄聚合酶連鎖反應（RT-PCR）檢測病毒量，均可以提供醫生對於嚴重病例的即時診斷參考，並即早給予病患早期積極治療(如靜脈注射免疫球蛋白 IVIG treatment)，將能有助於降低發病率和死亡率。

| Characteristics | No. (%) |
|--|----------------------------|
| CBC and Biochemistry | |
| Nadir Hb level (g/dL), median | 8.1 (range: 3.9–13.3) |
| Nadir platelet level (x1,000/uL), median | 10.5 (range: 3.5–16.0) |
| Peak INR value, median | 4.7 (range: 2.7– >10) |
| Peak AST level (IU/L), median | 2,950 (range: 789– >5,000) |
| Peak ALT level (IU/L), median | 655 (range: 98–1,154) |
| Nadir sodium level (mEq/L), median | 126 (range: 110–134) |
| Peak potassium level (mEq/L), median | 6.6 (range: 5.0–9.0) |
| Peak serum CRP level (mg/dL), median | 2.25 (range: 0.89–4.50) |
| Specimen positive for echo11 | |
| Nasopharyx/oropharynx swab | 7 (87.5) |

| | |
|---|-----------------|
| Rectal swab | 7 (87.5) |
| Cerebrospinal fluid | 5 (62.5) |
| IVIG therapy | 6 (75.0) |
| Mortality | 7 (87.5) |
| Interval of disease onset to death (days), median | 7 (range: 2–65) |

表 3:伊科 11 型重症病例臨床特點

6. 腸病毒 D68 型與海外腸病毒研究議題

(1) 美國腸病毒 D68 型

2014 年，美國經歷了大規模、史無前例的腸病毒 D68 型(EV-D68)爆發，D68 是一種獨特的腸病毒，它在生物學上特徵與鼻病毒相似，並且常在呼吸道中被檢測到。EV-D68 最早在 1962 年被發現，之後 D68 很罕見地被鑒定出來，直到 2014 年美國發生 D68 大規模爆發，絕大多數的感染案例為兒童，而嚴重呼吸道感染個案，以及兒童罹患急性肢體無力 (acute flaccid paralysis, AFP) 的病例數，也都有明顯增加，這代表 EVD68 具有可造成嚴重呼吸道感染，尤其是先前曾患有哮喘的兒童更易產生嚴重呼吸道感染。美國 EV-D68 感染率大多在夏季時最低，隨後逐漸攀升，至冬季時到達高峰，大部分感染者是兒童，但也包括部分成年人，感染可能會引發非常嚴重的呼吸系統疾病，並可能誘發兒童哮喘發作或發生哮鳴音，從輕度的上呼吸道感染(URI)到加護病房(ICU)症狀都有可能，病死率高達 10%。此外，在 2014 年 EV-D68 爆發期間，美國觀察到急性無力脊髓炎(Acute flaccid myelitis；AFM)病例的增加，該急性無力脊髓炎包括伴有或不伴有顏面神經功能障礙的肢體癱瘓，其時間和地理位置與 EV-D68 有關，且在一些 AFM 兒童患者的呼吸

道中檢測到 EV-D68。透過 EV-D68 感染和 AFM 病例的時間和地理重疊，以及部分 AFM 患者呼吸道中 EV-D68 的鑒定結果，隨後也在世界許多地區都被報導。根據 EV-D68 分子流行病學研究，它具有 4 個分支：A (A1, A2), B (B1, B2, B3), C, D (D1, D2) 2000 以來全球 D68 基因呈現多樣化，最近發現大多數 D68 有 21 種不同的氨基酸取代現象，且在 12 個位置發現與 PV、EV-D70、EV-A71 相同的殘基，表明其基因的演化包含了基因組替換、基因亞型共同流行(Co-circulation)和基因重組的現象。美國未來可能會發展出與相關的 EV-D68 神經病理學，目前在美國尚無有效針對 EV-D68 的抗病毒治療方式，且疫苗開發亦正在進行中，但有數種具有潛力的抗病毒藥物正在試驗中，而臨床上仍以支持療法為主。

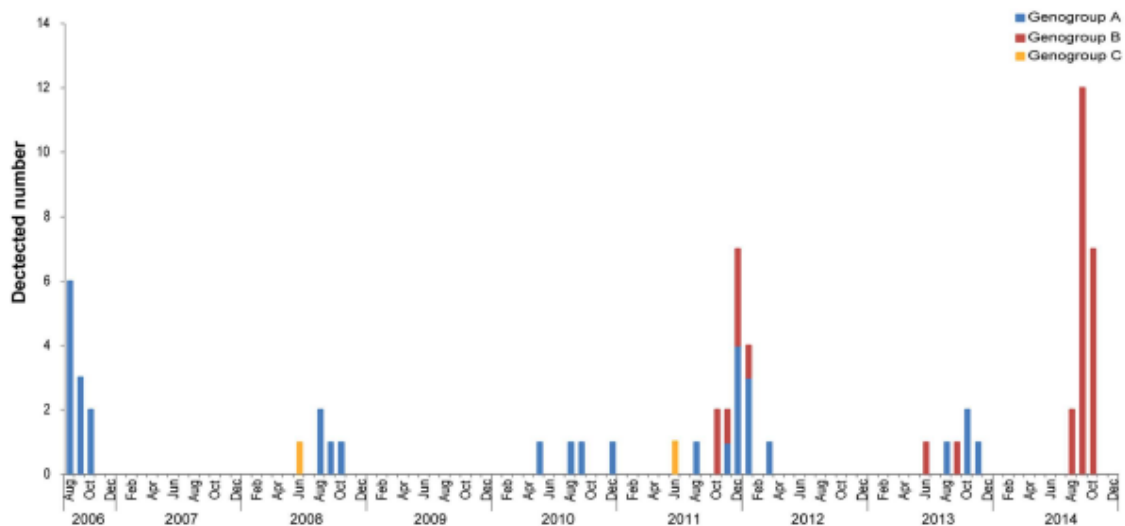


圖 25: EV-D68 Co-circulation & Replacement

(2) 日本腸病毒 D68 型

在 2015 年秋季日本全國 EV-D68 爆發期間，日本調查了急性無

力脊髓炎(Acute flaccid myelitis；AFM)病例的特徵。在爆發期間，確定了全國 59 例 AFM 病例，包括 55 名兒童和 4 名成人（中位年齡 4.4 歲）。AFM 曲線與日本傳染病國家流行病學監測系統中的 EV-D68 檢測顯示出明顯的時間相關性，但與其他感染因子無關。在 9 名患者中檢測到 EV-D68 病毒株，包含：鼻咽部 5 例，糞便 2 例，腦脊液 1 例，鼻咽部和血清樣品 1 例。病例表現為急性無力麻痺，52 例患者表現出不同程度的虛弱。因此，日本研究學者認為 EV-D68 可能是 AFM 的致病因子之一，並可能有助於 AFM 的病程發展。為了監測日本 AFM 的疾病趨勢和致病因素，日本已在 2018 年 5 月對所有急性無力脊髓炎病例進行了全國性疾病和感染因子監測。此外為了闡明 EV-D68 感染發病機制，可靠的動物模型開發非常重要。日本在最近已建立了 EV-D68 感染小鼠模型。

(3) 柬埔寨腸病毒報導

2012 年 4 月，在柬埔寨金邊 Kantha Bopha 兒童醫院住院的小孩中發生了一起未確診的致命疾病，患者發生神經系統損害和呼吸窘迫，後續經過基因型鑑定，確認為腸病毒 EV-A71。目前透過分子親緣分析發現，柬埔寨 EV-A71 株主要是屬於 C4A 型和少量的 B5 基因亞型，其他有些少數在柬埔寨出現的 EV-A71 基因型，根據分析是來自於鄰近的國家。自 2012 以來，柬埔寨均以每 2-3 年一次的規律發生腸病毒 71 型感染，直到 2017 次出現第二次感染高峰。目前 EV-A71 基因亞型 C4A 和 B5 基因型仍持續小範圍的在柬埔寨內持續傳播流行。

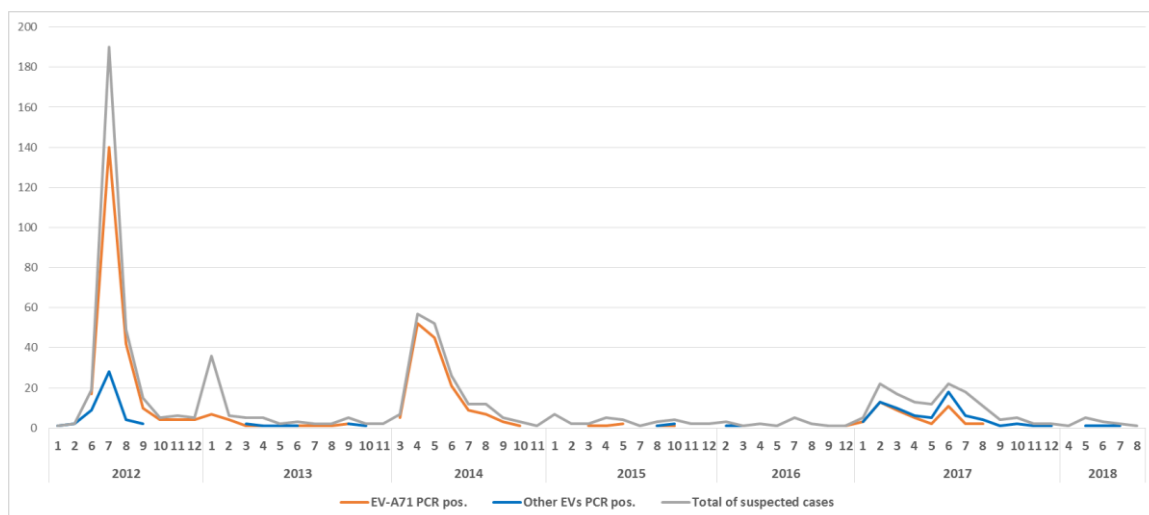


圖 26: Circulation of EV-A71 and other EVs in Cambodia

(4) 泰國腸病毒研究成果

在泰國，手足口症和皰疹病毒是幼兒最常見的腸病毒感染，並且每年6月至9月的雨季非常普遍。2012年，泰國發生柯薩奇病毒A6 (CV-A6) 引起的大規模感染，當時EV71也在零星的病例中發現。最近，EV-D68感染引起北美爆發，並在一些極端情況下導致臨床急性無力脊髓炎。泰國學者在患有流感疾病的患者的呼吸道樣本(2009-2015)中檢測到EV-D68，並確定泰國的患病率為~0.8-1.4%。沒有患者出現神經系統併發症，此外亦發現CA2和CA4在2015年至2018年期間造成皰疹性咽啞炎(herpangina)的高患病率。

2017年，泰國兒童手足口病爆發，並在該年的雨季達到高峰。此次流行大多數病例來自於腸病毒A71亞基因組B5所導致(34%)。但儘管泰國經常受到腸病毒侵襲，但目前還不清楚泰國民眾對EV71免疫力的程度或保護力的時間。因此，泰國學者進行了血清陽性率研究，以-ELISA測試評估2012年大流行前，泰國民眾EV71亞型B5和C4的中和抗體(NAb)效價。研究發現EV71-B5的群體抗體水平隨著年齡的增加而增加。此

外發現 EV71-B5 和 C4 的 NAb 血清陽性率，大多數可在 5 歲後的兒童中可檢測到。另有證據表明，被動母體抗體有助於增加 6 個月以下嬰兒血清陽性的比例。因此，泰國學者認為 HFMD 感染的高風險族群為小於 <5 歲的兒童。

(5) 國衛院亞太腸病毒偵測網絡

腸病毒包含 100 種以上血清型，是手足口症的致病原，每年感染全球數百萬人口，特別是嬰幼兒。其中，雖然 EV71 是最致命的血清型，但其他腸病毒也可能引起重症。2011 年，國際衛生組織西太平洋辦公室(WHO Western Pacific Regional Office, WPRO) 設立手足口症偵測系統，然而此系統有以下缺點：

1. 文件格式不一致
2. 偵測資料只有日本、韓國、新加坡、越南、中國、香港、澳門，但不包含柬埔寨、馬來西亞和台灣。
3. 雙週報不含實驗室診斷和腸病毒血清型，所以無法從中了解不同血清型的流行趨勢。

因此，國衛院自民國 95 年起，即與越南第一兒童醫院合作，協助越南建置腸病毒實驗室，並由越南提供腸病毒檢體供台灣進行相關試驗。106 年起本院李敏西博士建立「亞太腸病毒偵測及疫苗開發網絡」，邀請曾發生 EV71 大流行及新生兒人數較高的東南亞國家如越南、柬埔寨與馬來西亞，參加台灣成立之亞太腸病毒偵測網絡(Asia-Pacific Network for Enterovirus Surveillance, APNES)，旨在建立一個科學的平台，共享訊息交流和研究諮詢，以及腸病毒的流行病學，病毒學和風險管理的知識和經驗。在第一階段，APNES 的成員包括柬埔寨巴斯德研究所，馬來西亞的馬來亞大學 (UM) 和沙撈越大學

(UNIMAS)，越南第一兒童醫院，胡志明市巴斯德研究所 (PI-HCMC) 等。所有 APNES 成員同意共享監測數據和檢體，以促進國際間研究交流合作，並期望為我國生物製劑產業南向發展，奠定更好的基礎。

(四) 共識會議重點摘錄

1. 共識會議成果一覽表

| 國別 | 會議成果 |
|------|---|
| 菲律賓 | 菲律賓希望參與區域和全球的監測、臨床管理和研究合作，並於本次共識會議表達與台灣研究合作之意願。 |
| 英國 | 與台灣合作交換腸病毒監測資料，用於進行腸病毒疫情預測之數學模型研究。 |
| 馬來西亞 | 尋求與台灣進行人類與動物模式比較研究，及 EV-A71 抗病毒治療的研究合作，目前已加入國衛院亞太腸病毒偵測網絡。 |

2. 菲律賓 - Dr. Lea Necitas G. Apostol

2012 年，菲律賓透過國家參考實驗室，開始實施手足口病

(HFMD) 監測機制，在此同時還監測了脊髓灰白質炎和其他類型的腸道病毒。菲律賓衛生部門將手足口病和嚴重腸病毒定義為：任何個體，患有急性發熱性疾病，手掌和足底出現丘疹或斑丘疹，口腔內有或沒有水皰病變/潰瘍。目前世界對手足口病的流行病學已有相當的研究，但菲律賓的相關數據在 2012 年前並未建立，此前腸病毒研究僅針對急性無力肢體麻痺症 (Acute Flaccid Paralysis, AFP) 和環境樣本。

從 2012 年到 2017 年，監測機制蒐集了來自菲律賓 17 個地區共 3,021 個樣本。透過 5'非轉譯區 (5'UTR) 的常規腸病毒 RT-PCR 來篩選腸病毒是否存在，並且為了鑑定特定的病原，如腸病毒 71 型 (EV71)，柯薩奇病毒 A6 型 (CA6) 和柯薩奇病毒 A16 型 (CA16) 等，亦進行了 VP1 鑑定。在疑似樣品中，經檢測大多確為陽性佔 74% (2232/3021)。其中，有 76.7% 被確定為 CA6 型 (1101/1436)，8.9% 為 CA16 型 (128/1436)，3% 為 EV71 型 (62/2232)。我們觀察到菲律賓 CA6 型逐年增加，從

2012 年的 62% 增加到 2017 年的 88%，同時 CA16 型逐年減少，從 2012 年的 15% 減少到 2017 年的 0.9%。從 2012 年到 2017 年，CA6 型是菲律賓手足口病的最常見的型別，而 EV71-C2 是菲律賓的循環基因亞型 (subgenogroup)。且發現此 EV71-C2 基因亞型與先前從 AFP 分離的 EV71 型，以及來自環境的監測同源。EV71 曾經是全球手足口病的主要原因，然而，如同其他國家觀察的現象一樣，我們的研究支持手足口症病原體正發生轉變。自 1997 以來，腸病毒 A71 在亦在東南亞、中國、臺灣和一些歐洲國家出現並發生區域性流行，菲律賓未來將迫切需要區域和全球的監測、臨床管理和研究合作，並於本次共識會議表達與台灣研究合作之意願。

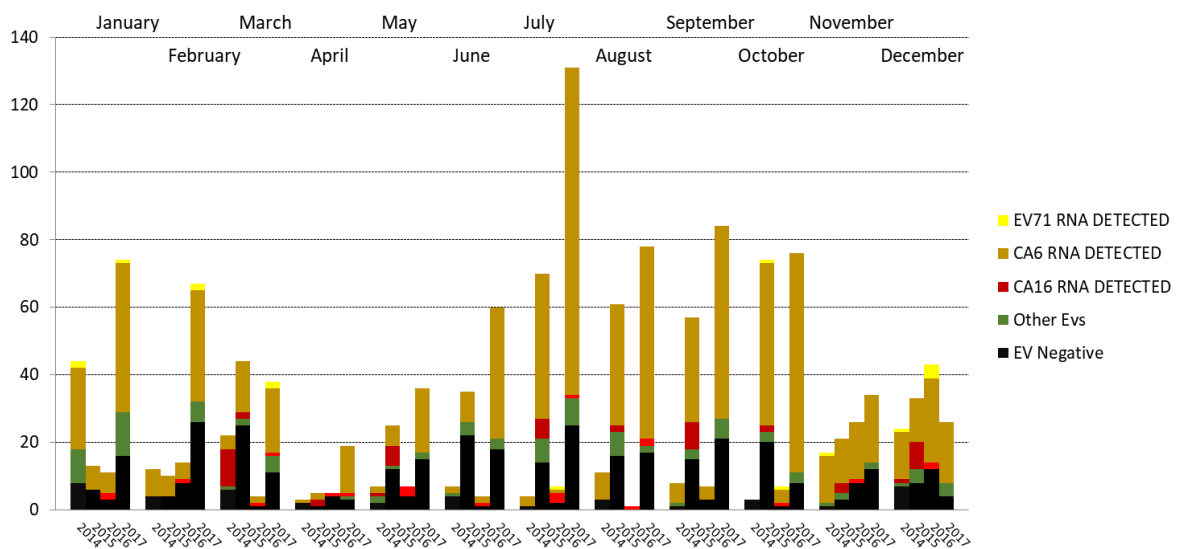


圖 27:2014-2017 菲律賓腸病毒監測結果

3. 英國-Dr. Margarita Pons-Salort

英國研究團隊最近表明，他們透過研究日本腸病毒的血清流行病學特性、人群免疫力和出生率的數據，他們能夠使用數學模型來預測下一次大爆發將於何時發生，以及涉及哪一種血清

型，並提前兩年預測流行病的發生時間。由於日本擁有非常完善的監測系統，監測系統提供了大量的血清型數據，並且多年來一直維持不變，促使他們的研究成為可能。英國團隊非常希望用其他環境或國家的數據重複他們的研究，以測試他們研究的普遍性。英國團隊認為這項研究對於受腸病毒影響的東南亞國家將可帶來重要的協助，此外這種模型還可以幫助那些希望研擬公共衛生策略的國家設計疫苗接種策略。他們歡迎就可能的合作進行討論，經過共識會議後，目前已與成功大學王貞仁教授交換研究數據。

4. 馬來西亞- Dr. Yoke Fun Chan

腸道病毒 A71 (EV-A71) 是一種使用 heparan sulfate 作為附著受體的神經性腸道病毒。由於 heparan sulfate 結合表型與病毒的毒力有關，馬來西亞 Dr. Yoke Fun Chan 研究了 EV-A71 中 heparan sulfate 表型與小鼠神經毒力之間的關係。Dr. Yoke Fun Chan 在 VP1-98, VP1-145 和 VP2-149 (野生型 98E / 145Q / 149K (稱為 EQK) 和突變體 EQI, EEI, EEK, KQK 和 KEK) 構建了具有不同殘基的六種病毒。病毒 EQI 和 KQK 具有與 EQK 類似的肝素結合型態，但 EEI, EEK 和 KEK 由於正電荷的損失而顯示出較低的肝素結合能力。肝素與 VP1-VP2 的對接顯示出與 EEI 和 EEK 的不利相互作用能。分子對接(Molecular docking)顯示 VP1 會影響肝素結合，而 VP2-149 影響 VP1 GH 環的穩定性，對於病毒脫殼亦是重要的。感染 EEI 的小鼠出現後腿麻痺和 100% 死亡率，而感染 EQI 和 EEK 的小鼠分別有 70% 和 15% 的死亡率。相反，EQK, KQK 和 KEK 病毒在小鼠中沒有發現毒力。在 EQI 病毒中，從受感染小鼠的肢體和大腦中回收了賦予非肝素結合表型的

額外突變 VP1-K244E。總之，對於 EEI，EQI 與 VP1-K244E 和 EEK，肝素結合位點處的正電荷損失增加了小鼠中的 EV-A71 神經毒力。未來希望尋求人類與動物模式比較研究，以及重症 EV-A71 抗病毒治療開發的研究合作。

(五) 政策建言與專家建議

1. 基礎研究

(1) 建議持續關注腸病毒 71 型的致病機制及病毒

透過持續瞭解 EV71 造成腦幹腦炎 (brain stem encephalitis; BE) 和肺水腫 (pulmonary edema, PE) 的發病機制等基礎研究，將有助於開發新的治療和預防策略，來控制疾病的發生及降低疾病的致死率。

(2) 建議持續研究替代性的治療方案

然而雖然腸病毒 71 型病毒疫苗在使用上可說非常安全有效，但現階段台灣尚無腸病毒疫苗，此外腸病毒 71 型病毒疫苗的普及率不及小兒麻痺病毒疫苗，因此就現階段而言，疫苗以外的替代性治療方案建議仍需繼續加以研究，同時抗病毒藥物亦具有治療潛力，但需要更多的長期基礎研究，以找出真正可行的抗病毒藥物，利用調節腸胃道菌相的方式也許可作為替代型療法或預防的方式。

(3) 建議評估新藥開發之可行性

國家發展疫苗政策，立意良好，亦收到不錯的成效，但對於無法完全以疫苗預防之傳染病，如流行性感冒及 C 型肝炎，國家動用許多預算購買抗病毒藥物用於治療或安全存量，如果可以自行開發新型藥物，既可以節省外匯，又可以扶植國內生技產業，增加就業人口。以日本為例，已發出 2 個新型抗流感藥物，已用於國家安全存量，減少外匯支出。DAA (Direct acting agent) 是相對容易發展的藥物，因為目標明顯，開發費用相對少。誠希望主管機關評估針對新藥開發之可行性。

2. 防疫措施

(1) 持續完善腸病毒個體感染及新興腸病毒株感染的管理方針

目前的病毒感染的管理方針，雖可將各個不同的感染階段及其對應治療列出，但一種腸病毒可能會引起相當不同的症狀，如腸病毒 71 型就能引起除了口足手症外的腦膜炎。同時多種腸病毒也可能引起同一種症狀，或症狀與其他疾病相似。因此建議還需致力於繼續發展更完善的病毒感染治療管理方針。另外，由於目前的治療是根據醫生所判斷的病程決定，所以若產生新突變的病毒株並引起與以往不同的症狀都有可能導致醫生誤判，因此，對於免疫不全的病人的治療方法也須加以規劃，此方面還需要持續進行更多的研究及發展。

(2) 建議可開發防疫通報 APP

會議期間提到了許多新興感染症的興起，並大力推廣疾病即時通報系統，並希望建立全球性的資料共通的資料庫，但是這些都是針對專業人士，但相對的在一般民眾並無法應用這些資訊，在現在智慧手機普及的台灣，政府可以開發設計相對應的 APP 告知國民當季流行的感染症，並提供相對應的防護措施的建議，並且提供國際間傳染症相關資訊，將有助於國民旅遊時健康防護。

3. 疫苗研發

(1) 持續協助本土疫苗廠商完成腸病毒疫苗第三期臨床試驗

腸病毒 71 型疫苗的計畫成果代表台灣擁有合作良好，協調一致的團隊合作能力，並已經開發出源於 Vero 細胞培養的滅活

全病毒腸病毒 71 型疫苗 (EV71vac)，臨床試驗的資料顯示用鋁佐劑配製的 5 μ g 和 10 μ g 腸病毒 71 型疫苗在健康成人中通常是具有良好的安全性和有效性，腸病毒 71 型疫苗誘導非常強的交叉中和抗體反應，能對抗亞基因型 B1、B5 和 C4A。目前，腸病毒 71 型疫苗的人類 II 期臨床試驗已由台灣的兩家疫苗公司完成，並將在 2018 年邁入第三期。高端疫苗公司有計畫在台灣及越南同時執行 EV-71 Phase III 臨床試驗，已獲得 TFDA 第一階段審查通過。安特羅生技公司將先在台灣本地執行 EV-71 Phase III 臨床試驗，另外規劃在東南亞執行 Phase III 臨床試驗。台灣藥證的取得，對於南進東協國家洽談合作是有非常正面助益。而台灣市場較小，建議主管機關應持續協助及輔導國內疫苗業者在疫苗開發上所需之法規或資源。

(2) 建議疫苗產業可結合新南向政策開拓海外市場

越南每年新生兒約 150 萬，對疫苗需求很大，以前只有公家疫苗廠，為了提升效率，十幾年前開始從公家疫苗廠衍生出 4 家公司，專責生產不同疫苗，供應國內市場，如此可避免惡性競爭，有效利用資源。其中以河內的 Vabiotech 公司轉型最成功，十年前由韓國捐贈 3600 萬美元，蓋了新型疫苗廠，承接原本衛生部國立流行病學所生產的傳統疫苗，如口服霍亂疫苗及鼠腦日本腦炎疫苗，最近也成功開發細胞培養 A 型肝炎疫苗及基因工程 B 型肝炎疫苗，此外，細胞培養日本腦炎疫苗正進行臨床試驗，全廠約有 200 人，目前可自給自足，無需政府補助，其經驗值得台灣學習。台灣在 1970 年代以前生產

很多疫苗，除了供應國內所需，還曾捐贈給 WHO 及友邦國家，1970 年代以後因退出聯合國及 WHO，加上疫苗供應政策以進口取代自製，使得疫苗產業無法生根發展，近幾年隨著發展生技產業的風潮，加上疫苗供應是國家安全的一環，使得疫苗產業也跟著風起雲湧，然而台灣國內市場不大，過去每年的新生兒約只有 20 萬，近幾年已低於 20 萬，這樣的市場規模實無法支持現代化疫苗廠的投資報酬，此外，疫苗是高度管制的醫藥產品，無法單純靠自由競爭的市場機制來發展。目前東南亞國家新生兒人口眾多，但疫苗接種率偏低，潛在市場廣大，建議未來疫苗產業可結合新南向政策，對外輔導國內生物製劑廠進行疫苗外銷，對內進行國內資源整合，進而提升產業國際競爭力。

4. 篩檢技術

(1) 維持與完善腸病毒 A71 型之病毒監測資料庫

良好的腸病毒 A71 型之病毒監測系統，對於疫情能有效且快速偵測與反應控制、降低傷害，並減少社會所付出的醫療成本。而在臨床方面，當病毒庫資料庫越完善，則疫情發生時越能迅速反應；在基礎研究方面，針對病毒之致病機轉、毒性研究與疫苗研發，則能提供國人更好的保護。

(2) 持續分析腸病毒 A71 型基因亞型之病毒準種組成

台灣腸病毒 A71 型約每三到五年有一波較大規模的流行，並伴隨基因型 B 及 C 的交替出現，利用次世代定序分析不同基因亞型之病毒準種組成及序列差異，瞭解基因演化及病毒準種組成和不同基因亞型間關聯，有助於未來疫苗研發及防疫

發展。

(3) 建議建構序列分享資料庫

目前除須發展出能更精準，快速對病毒序列進行檢測的方法外，也須建立能幫助監控病毒的提供更多資訊的網站，使彼此能在上面交換研究結果，藉以更加了解新興腸病毒。相信在未來，腸病毒研究的社群也能發展出關於分析流行的病毒株的網站（如 Nextstrain），幫助了解該病毒株的基因型，血清型或重組資訊等等。未來若能有更多腸病毒序列的資訊，將可把這些序列應用在機器學習（machine learning）上，透過分析，來幫助腸病毒感染的管控、預防以及治療。

5. 臨床醫療

(1) 建議考量新生兒腸病毒患者血液中 AST 指數進行靜脈注射免疫球蛋白(IVIG)治療，並評估抗病毒藥物 Pleconaril 之治療潛力。

新生兒腸病毒重症感染患者其血液中 AST(Aspartate aminotransferase, GOT)水準與病情嚴重程度正相關(存活:3539 vs. 致命:866 IU/L, $p < 0.01$)，且發現透過早期靜脈注射免疫球蛋白可能提高存活率，對於 AST 升高的患者，達到 1000（建議值待確認）U/L 或更多時，應考慮進行靜脈注射免疫球蛋白(IVIG)治療，並建議如果發現凝血病的肝炎，應頻繁追蹤 AST 指數。此外抗病毒藥物 Pleconaril 對存活率與抑制病毒量具有臨床效益，未來可評估其治療潛力。

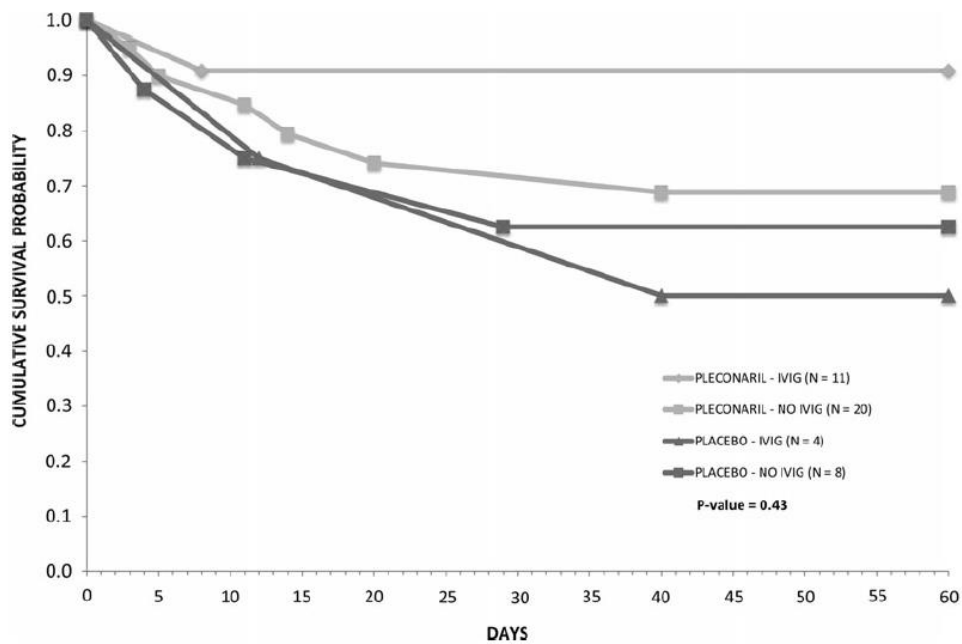


圖 28: Pleconaril 對新生兒腸病毒感染之隨機，雙盲，對照試驗結果
(Abzug M et al JPIDS 2016;5:53-62)

6. D68 型腸病毒與海外腸病毒研究議題

(1) 建議產官學界參與腸病毒國際組織/活動，拓展國際知名度

開發腸病毒疫苗抗原定量方法，必須積極參加國際共同標定，才具有說服力，英國 NIBSC 是 WHO 的參考實驗室，最近已取得 3 家廠商提供的 EV71 疫苗抗原，今年將召開國際 EV71 疫苗標準抗原共同標定試驗，建議國內產官學應積極參與此活動。目前高端疫苗與國衛院感疫所為 Developing Countries Vaccine Manufacturers Network (DCVMN) 的會員，國光生技為 IFPMA(國際藥廠協會聯盟)的會員，IFPMA 會員以歐美大廠較多，目前有流感疫苗工作小組，DCVMN 的會員國對腸病毒疫苗較感興趣，國內機構可考慮自行加入相關國際機構，拓展國際知名度。

(2) 建議結合新南向政策，與東南亞國家進行研究合作，開拓疫苗

市場

今年東南亞國家腸病毒分別為馬來西亞近六萬例、泰國約五萬例，均高於去年同期，越南與新加坡也有三萬兩千例。估計東南亞每年腸病毒發生率約為台灣四至十四倍，預估越南潛在市場為新台幣近六十一億元，加計泰國、菲律賓、馬來西亞與新加坡等地，更上看一八三億元。國衛院於 10 年前即協助越南第一兒童醫院成立病毒實驗室，成功推進雙方合作交流。台灣面臨少子化威脅，近幾年出生率節節下降，造成腸病毒等相關疫苗在第三期臨床試驗時遭遇困難，然而東南亞國家新生兒人數多，且腸病毒病例亦較台灣高，未來除可在台灣執行 EV71 疫苗第三期臨床試驗之外，或可考慮到東南亞執行臨床試驗，更可能大規模證實疫苗的臨床保護力，目前已有廠商規劃到越南進行臨床試驗，後續若有廠商有意願到其他東南亞國家進行臨床試驗，國衛院也會提供必要之協助。故建議未來可結合新南向政策，協助新南向國家當地成立病毒實驗室，進行流行病學、疫苗需求分析，成為推廣疫苗的基石，並持續鼓勵廠商投入，積極協助本土疫苗廠外銷，成為我國疫苗廠的利基，並提高我國在國際社會之公衛衛生、人權關懷、醫療技術等面向上的重要性。

7. 國際專家對台灣腸病毒防疫之分析與建議

(1) Dr. Mark Abzug(美國):

| | |
|--|---|
| From the conference, what strengths and weaknesses do you see Taiwan has in | Strengths: Large first-hand experience Close working relationship between clinical |
|--|---|

| | |
|---|--|
| <p>enterovirus prevention and research?</p> | <p>and laboratory-based researchers. Collaboration among research groups across the country Good working relationship with Taiwan CDC Many Scientific advancements in the last 20 years.</p> <p>Weaknesses:</p> <p>There may be benefits of closer collaboration with mainland China Efforts to bring vaccines to market are behind Some other Asian countries (although getting closer).</p> |
| <p>What suggestions do you have for the above strengths/weaknesses and what is the most urgent need for Taiwan to deal with enterovirus?</p> | <p>Bring EV-A71 vaccine(s) through clinical trials and to market Further encourage scientific collaboration among Asian countries, including mainland China</p> |
| <p>What potential collaborations are there for Taiwan to develop with you or your country on the control and prevention of enterovirus?</p> | <p>U.S. does not have as much clinical experience with EV-A71 disease or other EVs associated with brainstem encephalitis and would benefit by learning from the Taiwanese experience. <u>US does have lab-based research expertise that might complement expertise in Taiwan.</u></p> |
| <p>Please list any feedback you</p> | <p>Very well done meeting. Impressive</p> |

| | |
|--|--|
| <p>have about Lessons Learned: 20th Anniversary of Enterovirus A71 Epidemic of 1998 in Taiwan that you think would be helpful for planning future meetings.</p> | <p>amount of knowledge learned and ongoing scientific research. Perhaps it would be useful to build in sessions for dialogue among participants to further scientific exchange and potential collaborations.</p> |
|--|--|

(2) Dr. John Watson (美國)

| | |
|--|---|
| <p>From the conference, what strengths and weaknesses do you see Taiwan has in enterovirus prevention and research?</p> | <p>Strengths: A very strategic approach to EV prevention and research. Very good coordination between the different partners working on EV research. Impressive leadership for this effort and the critical engagement of the political dimension. Taiwan also appears to have the confidence of the population with regards to EV programs.</p> <p>Weaknesses: The challenge will be in maintaining the political engagement necessary for a long-term strategic approach to EV prevention and research.</p> |
| <p>What suggestions do you have for the above strengths/weaknesses and what is the most urgent need for</p> | <p><u>Continue with the strong surveillance and control efforts.</u> EV will continue to be a challenge but the foundation for a strong response is there.</p> |

| | |
|--|--|
| Taiwan to deal with enterovirus? | |
| What potential collaborations are there for Taiwan to develop with you or your country on the control and prevention of enterovirus? | <u>CDC is happy to support Taiwan in EV-related activities.</u> |
| Please list any feedback you have about Lessons Learned: 20th Anniversary of Enterovirus A71 Epidemic of 1998 in Taiwan that you think would be helpful for planning future meetings. | I thought the scope of topics and depth of discussion was very good. |

(3) Dr. Yong Poovorawan (泰國)

| | |
|---|---|
| From the conference, what strengths and weaknesses do you see Taiwan has in enterovirus prevention and research? | <p>Strengths: Taiwan has very good collaboration net-work foundation, between research institution and government agency.</p> <p>Weaknesses: unfilled</p> |
| What suggestions do you have for the above strengths/weaknesses and what is the most urgent need for Taiwan to deal with | Increased the strength on the scientific net-work. |

| | |
|--|--|
| enterovirus? | |
| What potential collaborations are there for Taiwan to develop with you or your country on the control and prevention of enterovirus? | Collaboration a research and exchange the young researcher for training. |
| Please list any feedback you have about Lessons Learned: 20th Anniversary of Enterovirus A71 Epidemic of 1998 in Taiwan that you think would be helpful for planning future meetings. | Maybe the meeting can be arranged by the progress every 1 or 2 years. |

(4) Dr. Lea Necitas G. Apostol (菲律賓)

| | |
|---|--|
| From the conference, what strengths and weaknesses do you see Taiwan has in enterovirus prevention and research? | <p>Strengths:</p> <p>Taiwan has a great pool of researchers specializing in clinical, epidemiological and basic science research on HFMD in general. Given that Taiwan had firsthand experience on fatal HFMD, they have established proven strategies to combat the once most feared disease in Asia.</p> <p>Weaknesses:</p> <p>Much of the works are done with Taiwan patients/cases. More collaborative work needs to be done on the isolates per country in Asia to complete the picture</p> |
|---|--|

| | |
|--|---|
| | of HFMD. |
| What suggestions do you have for the above strengths/weaknesses and what is the most urgent need for Taiwan to deal with enterovirus? | While EV71 vaccine is being tested, it is not tested on isolates in all parts of Asia. As experts in the field, is it possible for Taiwan to set the standard of testing: Molecular detection, seroprevalence/serology? |
| What potential collaborations are there for Taiwan to develop with you or your country on the control and prevention of enterovirus? | Since EV71 vaccine is now out in China and now in Phase II/III trials in Taiwan, the Philippines needs to collaborate with Taiwan on conducting the seroprevalence of EV71, CA6, CA16 and CA10 because they already have established protocols that the Philippines can adopt before the eventual rolling out of the vaccine. |
| Please list any feedback you have about Lessons Learned: 20th Anniversary of Enterovirus A71 Epidemic of 1998 in Taiwan that you think would be helpful for planning future meetings. | The meeting was well organized. |

(5) Dr. Rozaini Mat Shah (馬來西亞)

| | |
|--|---|
| From the conference, what strengths and weaknesses do you see Taiwan has in | Strengths: Weaknesses: |
|--|---|

| | |
|---|---|
| <p>enterovirus prevention and research?</p> | |
| <p>What suggestions do you have for the above strengths/weaknesses and what is the most urgent need for Taiwan to deal with enterovirus?</p> | <p>Hopefully, this event can be done on regular basis, so that countries in the region can benefit from the latest update and progress in enterovirus research and development</p> |
| <p>What potential collaborations are there for Taiwan to develop with you or your country on the control and prevention of enterovirus?</p> | <p>In view of emerging of different types of enteroviruses causing HFMD and Enterovirus Infection with severe complication, <u>there is a need to establish inter-countries networking and to improve laboratory capacities in detecting ALL Enterovirus</u></p> |
| <p>Please list any feedback you have about Lessons Learned: 20th Anniversary of Enterovirus A71 Epidemic of 1998 in Taiwan that you think would be helpful for planning future meetings.</p> | <ol style="list-style-type: none"> 1. The agenda was very comprehensive covering all aspects that were important for Public Health, Clinicians, Laboratories Experts and Researchers from academia. 2. Experience sharing session among the different countries in Asia-Pacific regions was excellent. 3. The venue and logistic arrangement was good. |

(六)重要研究成果與具體效益

本次研討會具體產出效益分述如下：

1. 量化效益

(1) 促進 7 件腸病毒國際專家研究合作機會。

| 序號 | 國別 | 可能合作主題 |
|----|------|---|
| 1 | 美國 | 1. 腸病毒 EV71 及相關型別對腦幹發炎臨床研究資料與經驗。實驗室相關技術經驗或許可協助台灣。 2. 美國 CDC 願意支持台灣腸病毒相關活動。 |
| 2 | 英國 | 腸病毒監測資料交換合作 |
| 3 | 馬來西亞 | 腸病毒 71 型流行病學合作，並加入台灣建立之跨國合作網路，提高實驗室研究量能 |
| 4 | 泰國 | 研究合作與年輕學者訓練 |
| 5 | 越南 | 腸病毒檢體蒐集與研究人員交換訓練 |
| 6 | 菲律賓 | 腸病毒 EV71, CA6, CA16 及 CA10 之血清流行病學調查 |

(2) 獲得 8 件媒體報導，提高國人對腸病毒的注意及認識

| 序號 | 媒體 | 主題 |
|----|----------|--|
| 1 | 台灣蘋果日報網 | 20 年前流行的「怪病」奪 78 命 促成國家級專責防疫單位 |
| 2 | 聯合新聞網 | 20 年前投入對抗腸病毒的陳建仁 盼台灣經驗接軌世界 |
| 3 | 聯合新聞網 | 腸病毒 71 型國產疫苗新南向？ 國衛院盼衛福部快決定 |
| 4 | 今日新聞 | 腸病毒 20 年前曾是怪病 醫生回家不敢抱孩子 |
| 5 | 青年日報 | 腸病毒國際研討會 分享成果提升防治量能 |
| 6 | 青年日報 | 副總統：改善全球醫療體系是我們共同責任 |
| 7 | 中央廣播電臺 | 曾被視為怪病 腸病毒大流行 20 週年 |
| 8 | tvbs 新聞網 | 腸病毒 20 年前曾是「怪病」 醫生回家不敢抱孩子 |

(3) 新南向國家人才培育 1 件。(越南碩士班研究生 Vu Thi

Huyen Trang 於 9/29-，至台灣進行腸病毒分子技術學習)。

(4) 透過國內專家，提出我國腸病毒 20 年論文摘要遴選集 1 式 (共 98 篇)。

(5) 透過國內專家，提出世界腸病毒 20 年論文摘要遴選集 1

式。(共 347 篇)

- (6) 辦理腸病毒 20 年國際研討會暨 Satellite Lunch Meeting 1 場次。

2. 質化效益

- (1) 建立我國與菲律賓熱帶醫學研究所、馬來西亞衛生部、印尼衛生部等新南向國家腸病毒之官方及研究機構交流合作管道。
- (2) 建立我國與美國科羅拉多兒童醫院，日本國立感染症研究所 (NIID) 等腸病毒研究機構之交流管道。
- (3) 建立與美國疾病管制署之腸病毒研究交流管道。
- (4) 透過媒體報導促進國內民眾對腸病毒感染之認識與重視。

**衛生福利部疾病管制署委託科技研究計畫
107 年度計畫重要研究成果及具體建議
(本資料須另附乙份於成果報告中)**

計畫名稱：國際腸病毒防疫策略研析

主持人：廖經倫

計畫編號：MOHW107-CDC-C-114-000116

1.計畫之新發現或新發明

無

2.計畫對民眾具教育宣導之成果

- (1) 建立我國與菲律賓熱帶醫學研究所、馬來西亞衛生部、印尼衛生部等新南向國家腸病毒之官方及研究機構交流合作管道。
- (2) 建立我國與美國科羅拉多兒童醫院，日本國立感染症研究所(NIID)等腸病毒研究機構之交流管道。
- (3) 建立我國與美國疾病管制署之腸病毒研究交流管道。
- (4) 透過媒體報導(計 8 件)促進國內民眾對腸病毒感染之認識與重視。

3.計畫對醫藥衛生政策之具體建議

- (1) 基礎研究
 - A. 建議持續研究腸病毒 71 型的致病機制
 - B. 建議持續研究替代性的治療方案
 - C. 建議評估新藥開發之可行性
- (2) 防疫措施
 - A. 建議持續完善腸病毒個體感染及新興腸病毒株感染的管理方

針

- B. 建議可開發防疫通報 APP
- (3) 疫苗研發
- A. 建議持續協助本土疫苗廠商完成腸病毒疫苗第三期臨床試驗
 - B. 建議疫苗產業可結合新南向政策開拓海外市場
- (4) 篩檢技術
- A. 建議維持與完善腸病毒 A71 型之病毒監測資料庫
 - B. 建議持續分析腸病毒 A71 型基因亞型之病毒準種組成
 - C. 建議建構序列分享資料庫
- (5) 臨床醫療之建議
- A. 建議可考量新生兒腸病毒患者血液中 AST 指數，進行靜脈注射免疫球蛋白(IVIG)治療，並評估抗病毒藥物 Pleconaril 之治療潛力
- (6) 腸病毒 D68 型與海外研究
- A. 建議產官學界參與腸病毒國際組織/活動，拓展國際知名度
 - B. 建議結合新南向政策，與東南亞國家進行跨國研究合作，並可開拓疫苗市場。

三、經費支用情形

| 四、期末經費使用狀況 | | |
|------------|-------------|---|
| 項 目 | 本年度核定金額 | 支 用 狀 況 |
| 業務費 | 1,500,000 元 | 1. 目前撥付金額為 100% 計 1,500,000 元，至 12 月底經費核銷項目已全數控留，預計執行率為 100%。 |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |

四、 附錄

(一) 論文選集清單

■ Taiwan Enterovirus Selective Journal Article (98)

A. Enterovirus epidemics and control (18)

- 1 Lin KH, Wang HL, Sheu MM, Huang WL, Chen CW, Yang CS, Takeda N, Kato N, Miyamura K, Yamazaki S. Molecular epidemiology of a variant of coxsackievirus A24 in Taiwan: two epidemics caused by phylogenetically distinct viruses from 1985 to 1989. *J Clin Microbiol* 1993. 31: 1160-6.
- 2 Hsu CM, Chen JM, Huang LM, Lee PI, Kao CL, Lee CY. Outbreak of aseptic meningitis in Taipei in spring 1993. *J Formos Med Assoc* 1995. 94: 14-8.
- 3 Centers for Disease C, Prevention. Deaths among children during an outbreak of hand, foot, and mouth disease--Taiwan, Republic of China, April-July 1998. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1998. 47: 629-32.
- 4 Chiou CC, Liu WT, Chen SJ, Soong WJ, Wu KG, Tang RB, Hwang B. Coxsackievirus B1 infection in infants less than 2 months of age. *Am J Perinatol* 1998. 15: 155-9.
- 5 AbuBakar S, Chan YF, Lam SK. Outbreaks of enterovirus 71 infection. *N Engl J Med* 2000. 342: 355-6.
- 6 Ho M. Enterovirus 71: the virus, its infections and outbreaks. *J Microbiol Immunol Infect* 2000. 33: 205-16.
- 7 Hsiung GD, Wang JR. Enterovirus infections with special reference to enterovirus 71. *J Microbiol Immunol Infect* 2000. 33: 1-8.
- 8 Chung PW, Huang YC, Chang LY, Lin TY, Ning HC. Duration of enterovirus shedding in stool. *J Microbiol Immunol Infect* 2001. 34: 167-70.
- 9 Lu CY, Lee CY, Kao CL, Shao WY, Lee PI, Twu SJ, Yeh CC, Lin SC, Shih WY, Wu SI, Huang LM. Incidence and case-fatality rates resulting from the 1998 enterovirus 71 outbreak in Taiwan. *J Med Virol* 2002. 67: 217-23.
- 10 Lin TY, Kao HT, Hsieh SH, Huang YC, Chiu CH, Chou YH, Yang PH, Lin RI, Tsao KC, Hsu KH, Chang LY. Neonatal enterovirus infections: emphasis on risk factors of severe and fatal infections. *Pediatr Infect Dis J* 2003. 22: 889-94.
- 11 Lin TY, Twu SJ, Ho MS, Chang LY, Lee CY. Enterovirus 71 outbreaks, Taiwan: occurrence and recognition. *Emerg Infect Dis* 2003. 9: 291-3.
- 12 Shimizu H, Utama A, Onnimala N, Li C, Li-Bi Z, Yu-Jie M, Pongsuwanna Y, Miyamura T. Molecular epidemiology of enterovirus 71 infection in the Western Pacific Region. *Pediatr Int* 2004. 46: 231-5.
- 13 Huang SC, Hsu YW, Wang HC, Huang SW, Kiang D, Tsai HP, Wang SM, Liu CC, Lin KH, Su IJ, Wang JR. Appearance of intratypic recombination of enterovirus 71 in Taiwan from 2002 to 2005. *Virus Res* 2008. 131: 250-9.
- 14 Huang SW, Kiang D, Smith DJ, Wang JR. Evolution of re-emergent virus and its impact on enterovirus 71 epidemics. *Exp Biol Med (Maywood)* 2011. 236: 899-908.
- 15 Lee MS, Chiang PS, Luo ST, Huang ML, Liou GY, Tsao KC, Lin TY. Incidence rates of

enterovirus 71 infections in young children during a nationwide epidemic in Taiwan, 2008-09. *PLoS Negl Trop Dis* 2012. 6: e1476.

- 16 Wang SM, Ho TS, Lin HC, Lei HY, Wang JR, Liu CC. Reemerging of enterovirus 71 in Taiwan: the age impact on disease severity. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012. 31: 1219-24.
- 17 Huang PN, Shih SR. Update on enterovirus 71 infection. *Curr Opin Virol* 2014. 5: 98-104.
- 18 Huang YP, Lin TL, Lin TH, Wu HS. Molecular and epidemiological study of enterovirus D68 in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2017. 50: 411-7.

B. Pathogenesis and virulence of EV-A71 (30)

- 19 Shen WC, Chiu HH, Chow KC, Tsai CH. MR imaging findings of enteroviral encephalomyelitis: an outbreak in Taiwan. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999. 20: 1889-95.
- 20 Yan JJ, Wang JR, Liu CC, Yang HB, Su IJ. An outbreak of enterovirus 71 infection in Taiwan 1998: a comprehensive pathological, virological, and molecular study on a case of fulminant encephalitis. *J Clin Virol* 2000. 17: 13-22.
- 21 Shieh WJ, Jung SM, Hsueh C, Kuo TT, Mounts A, Parashar U, Yang CF, Guarner J, Ksiazek TG, Dawson J, Goldsmith C, Chang GJ, Oberste SM, Pallansch MA, Anderson LJ, Zaki SR. Pathologic studies of fatal cases in outbreak of hand, foot, and mouth disease, Taiwan. *Emerg Infect Dis* 2001. 7: 146-8.
- 22 Fu YC, Chi CS, Jan SL, Wang TM, Chen PY, Chang Y, Chou G, Lin CC, Hwang B, Hsu SL. Pulmonary edema of enterovirus 71 encephalomyelitis is associated with left ventricular failure: implications for treatment. *Pediatr Pulmonol* 2003. 35: 263-8.
- 23 Chang LY, Chang IS, Lu CY, Chiang BL, Lee CY, Chen PJ, Wang JT, Ho HN, Chen DS, Huang LM, Kawasaki Disease Research G. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Taiwan, 1996-2002. *Pediatrics* 2004. 114: e678-82.
- 24 Chen YC, Yu CK, Wang YF, Liu CC, Su IJ, Lei HY. A murine oral enterovirus 71 infection model with central nervous system involvement. *J Gen Virol* 2004. 85: 69-77.
- 25 Wang YF, Chou CT, Lei HY, Liu CC, Wang SM, Yan JJ, Su IJ, Wang JR, Yeh TM, Chen SH, Yu CK. A mouse-adapted enterovirus 71 strain causes neurological disease in mice after oral infection. *J Virol* 2004. 78: 7916-24.
- 26 Weng TY, Chen LC, Shyu HW, Chen SH, Wang JR, Yu CK, Lei HY, Yeh TM. Lactoferrin inhibits enterovirus 71 infection by binding to VP1 protein and host cells. *Antiviral Res* 2005. 67: 31-7.
- 27 Chang LY, Lee CY, Kao CL, Fang TY, Lu CY, Lee PI, Huang LM. Hand, foot and mouth disease complicated with central nervous system involvement in Taiwan in 1980-1981. *J Formos Med Assoc* 2007. 106: 173-6.
- 28 Chen CS, Yao YC, Lin SC, Lee YP, Wang YF, Wang JR, Liu CC, Lei HY, Yu CK. Retrograde axonal transport: a major transmission route of enterovirus 71 in mice. *J Virol* 2007. 81: 8996-9003.
- 29 Tang WF, Yang SY, Wu BW, Jheng JR, Chen YL, Shih CH, Lin KH, Lai HC, Tang P, Horng JT. Reticulon 3 binds the 2C protein of enterovirus 71 and is required for viral replication. *J Biol Chem* 2007. 282: 5888-98.

- 30 Yen MH, Tsao KC, Huang YC, Huang CG, Huang YL, Lin R, Chang ML, Huang CC, Yan DC, Lin TY. Viral load in blood is correlated with disease severity of neonatal coxsackievirus B3 infection: early diagnosis and predicting disease severity is possible in severe neonatal enterovirus infection. *Clin Infect Dis* 2007. 44: e78-81.
- 31 Huang SW, Hsu YW, Smith DJ, Kiang D, Tsai HP, Lin KH, Wang SM, Liu CC, Su IJ, Wang JR. Reemergence of enterovirus 71 in 2008 in taiwan: dynamics of genetic and antigenic evolution from 1998 to 2008. *J Clin Microbiol* 2009. 47: 3653-62.
- 32 Lin YW, Chang KC, Kao CM, Chang SP, Tung YY, Chen SH. Lymphocyte and antibody responses reduce enterovirus 71 lethality in mice by decreasing tissue viral loads. *J Virol* 2009. 83: 6477-83.
- 33 Kung YH, Huang SW, Kuo PH, Kiang D, Ho MS, Liu CC, Yu CK, Su IJ, Wang JR. Introduction of a strong temperature-sensitive phenotype into enterovirus 71 by altering an amino acid of virus 3D polymerase. *Virology* 2010. 396: 1-9.
- 34 Chen SC, Chang LY, Wang YW, Chen YC, Weng KF, Shih SR, Shih HM. Sumoylation-promoted enterovirus 71 3C degradation correlates with a reduction in viral replication and cell apoptosis. *J Biol Chem* 2011. 286: 31373-84.
- 35 Yeh MT, Wang SW, Yu CK, Lin KH, Lei HY, Su IJ, Wang JR. A single nucleotide in stem loop II of 5'-untranslated region contributes to virulence of enterovirus 71 in mice. *PLoS One* 2011. 6: e27082.
- 36 Huang SW, Wang YF, Yu CK, Su IJ, Wang JR. Mutations in VP2 and VP1 capsid proteins increase infectivity and mouse lethality of enterovirus 71 by virus binding and RNA accumulation enhancement. *Virology* 2012. 422: 132-43.
- 37 Yan JJ, Su IJ, Chen PF, Liu CC, Yu CK, Wang JR. 2001. Complete genome analysis of enterovirus 71 isolated from an outbreak in Taiwan and rapid identification of enterovirus 71 and coxsackievirus A 16 by RT-PCR. *J Med Virol* 65:331-339.
- 38 Lin HY, Yang YT, Yu SL, Hsiao KN, Liu CC, Sia C, Chow YH. Caveolar endocytosis is required for human PSGL-1-mediated enterovirus 71 infection. *J Virol* 2013. 87: 9064-76.
- 39 Wang RY, Kuo RL, Ma WC, Huang HI, Yu JS, Yen SM, Huang CR, Shih SR. Heat shock protein-90-beta facilitates enterovirus 71 viral particles assembly. *Virology* 2013. 443: 236-47.
- 40 Cheng HY, Huang YC, Yen TY, Hsia SH, Hsieh YC, Li CC, Chang LY, Huang LM. The correlation between the presence of viremia and clinical severity in patients with enterovirus 71 infection: a multi-center cohort study. *BMC Infect Dis* 2014. 14: 417.
- 41 Huang SW, Cheng HL, Hsieh HY, Chang CL, Tsai HP, Kuo PH, Wang SM, Liu CC, Su IJ, Wang JR. Mutations in the non-structural protein region contribute to intra-genotypic evolution of enterovirus 71. *J Biomed Sci* 2014. 21: 33.
- 42 Wang JR, Tuan YC, Tsai HP, Yan JJ, Liu CC, Su IJ. 2002. Change of major genotype of enterovirus 71 in outbreaks of hand-foot-and-mouth disease in Taiwan between 1998 and 2000. *J Clin Microbiol* 40:10-15.
- 43 Liao CC, Liou AT, Chang YS, Wu SY, Chang CS, Lee CK, Kung JT, Tu PH, Yu YY, Lin CY, Lin JS, Shih C. Immunodeficient mouse models with different disease profiles by in vivo infection

- with the same clinical isolate of enterovirus 71. *J Virol* 2014. 88: 12485-99.
- 44 Su PY, Wang YF, Huang SW, Lo YC, Wang YH, Wu SR, Shieh DB, Chen SH, Wang JR, Lai MD, Chang CF. Cell surface nucleolin facilitates enterovirus 71 binding and infection. *J Virol* 2015. 89: 4527-38.
- 45 Wang LC, Chen SO, Chang SP, Lee YP, Yu CK, Chen CL, Tseng PC, Hsieh CY, Chen SH, Lin CF. Enterovirus 71 Proteins 2A and 3D Antagonize the Antiviral Activity of Gamma Interferon via Signaling Attenuation. *J Virol* 2015. 89: 7028-37.
- 46 Ho BC, Yang PC, Yu SL. MicroRNA and Pathogenesis of Enterovirus Infection. *Viruses* 2016. 8.
- 47 Chen MF, Weng KF, Huang SY, Liu YC, Tseng SN, Ojcius DM, Shih SR. Pretreatment with a heat-killed probiotic modulates monocyte chemoattractant protein-1 and reduces the pathogenicity of influenza and enterovirus 71 infections. *Mucosal Immunol* 2017. 10: 215-27.
- 48 Huang SW, Huang YH, Tsai HP, Kuo PH, Wang SM, Liu CC, Wang JR. A Selective Bottleneck Shapes the Evolutionary Mutant Spectra of Enterovirus A71 during Viral Dissemination in Humans. *J Virol* 2017. 91.

C. Neurological and immune response to EV-A71 (12)

- 49 Hsueh C, Jung SM, Shih SR, Kuo TT, Shieh WJ, Zaki S, Lin TY, Chang LY, Ning HC, Yen DC. Acute encephalomyelitis during an outbreak of enterovirus type 71 infection in Taiwan: report of an autopsy case with pathologic, immunofluorescence, and molecular studies. *Mod Pathol* 2000. 13: 1200-5.
- 50 Shen WC, Tsai C, Chiu H, Chow K. MRI of Enterovirus 71 myelitis with monoplegia. *Neuroradiology* 2000. 42: 124-7.
- 51 Chen CY, Chang YC, Huang CC, Lui CC, Lee KW, Huang SC. Acute flaccid paralysis in infants and young children with enterovirus 71 infection: MR imaging findings and clinical correlates. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001. 22: 200-5.
- 52 Huang CC. Neurologic complications of enterovirus 71 infection in children: lessons from this Taiwan epidemic. *Acta Paediatr Taiwan* 2001. 42: 5-7.
- 53 Yang KD, Yang MY, Li CC, Lin SF, Chong MC, Wang CL, Chen RF, Lin TY. Altered cellular but not humoral reactions in children with complicated enterovirus 71 infections in Taiwan. *J Infect Dis* 2001. 183: 850-6.
- 54 Chang LY, Hsiung CA, Lu CY, Lin TY, Huang FY, Lai YH, Chiang YP, Chiang BL, Lee CY, Huang LM. Status of cellular rather than humoral immunity is correlated with clinical outcome of enterovirus 71. *Pediatr Res* 2006. 60: 466-71.
- 55 Wang SM, Lei HY, Huang MC, Su LY, Lin HC, Yu CK, Wang JL, Liu CC. Modulation of cytokine production by intravenous immunoglobulin in patients with enterovirus 71-associated brainstem encephalitis. *J Clin Virol* 2006. 37: 47-52.
- 56 Wang SM, Lei HY, Yu CK, Wang JR, Su IJ, Liu CC. Acute chemokine response in the blood and cerebrospinal fluid of children with enterovirus 71-associated brainstem encephalitis. *J Infect Dis* 2008. 198: 1002-6.
- 57 Chi CY, Khanh TH, Thoa le PK, Tseng FC, Wang SM, Thinh le Q, Lin CC, Wu HC, Wang JR, Hung NT, Thuong TC, Chang CM, Su IJ, Liu CC. Milrinone therapy for enterovirus 71-induced

- pulmonary edema and/or neurogenic shock in children: a randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2013. 41: 1754-60.
- 58 Wang SM, Chen IC, Liao YT, Liu CC. The clinical correlation of regulatory T cells and cyclic adenosine monophosphate in enterovirus 71 infection. *PLoS One* 2014. 9: e102025.
- 59 Huang HI, Shih SR. Neurotropic Enterovirus Infections in the Central Nervous System. *Viruses* 2015. 7: 6051-66.
- 60 Wang SM. Milrinone in Enterovirus 71 Brain Stem Encephalitis. *Front Pharmacol* 2016. 7: 82.
- D. EV-A71 vaccine development (13)**
- 61 Chung YC, Ho MS, Wu JC, Chen WJ, Huang JH, Chou ST, Hu YC. Immunization with virus-like particles of enterovirus 71 elicits potent immune responses and protects mice against lethal challenge. *Vaccine* 2008. 26: 1855-62.
- 62 Liu CC, Chou AH, Lien SP, Lin HY, Liu SJ, Chang JY, Guo MS, Chow YH, Yang WS, Chang KH, Sia C, Chong P. Identification and characterization of a cross-neutralization epitope of Enterovirus 71. *Vaccine* 2011. 29: 4362-72.
- 63 Chang JY, Chang CP, Tsai HH, Lee CD, Lian WC, Ih Jen S, Sai IH, Liu CC, Chou AH, Lu YJ, Chen CY, Lee PH, Chiang JR, Chong PC. Selection and characterization of vaccine strain for Enterovirus 71 vaccine development. *Vaccine* 2012. 30: 703-11.
- 64 Huang ML, Chiang PS, Chia MY, Luo ST, Chang LY, Lin TY, Ho MS, Lee MS. Cross-reactive neutralizing antibody responses to enterovirus 71 infections in young children: implications for vaccine development. *PLoS Negl Trop Dis* 2013. 7: e2067.
- 65 Kung YA, Hung CT, Liu YC, Shih SR. Update on the development of enterovirus 71 vaccines. *Expert Opin Biol Ther* 2014. 14: 1455-64.
- 66 Liu CC, Hwang CS, Yang WS, Tsai DC, Wu SH, Chou AH, Chow YH, Wu SC, Wang JR, Chiang JR, Huang CC, Pan CH, Chong P. Long-term immunogenicity studies of formalin-inactivated enterovirus 71 whole-virion vaccine in macaques. *PLoS One* 2014. 9: e106756.
- 67 Chong P, Liu CC, Chow YH, Chou AH, Klein M. Review of enterovirus 71 vaccines. *Clin Infect Dis* 2015. 60: 797-803.
- 68 Huang SW, Tai CH, Fonville JM, Lin CH, Wang SM, Liu CC, Su IJ, Smith DJ, Wang JR. Mapping Enterovirus A71 Antigenic Determinants from Viral Evolution. *J Virol* 2015. 89: 11500-6.
- 69 Wu CY, Lin YW, Kuo CH, Liu WH, Tai HF, Pan CH, Chen YT, Hsiao PW, Chan CH, Chang CC, Liu CC, Chow YH, Chen JR. Inactivated Enterovirus 71 Vaccine Produced by 200-L Scale Serum-Free Microcarrier Bioreactor System Provides Cross-Protective Efficacy in Human SCARB2 Transgenic Mouse. *PLoS One* 2015. 10: e0136420.
- 70 Liu DP, Wang TA, Huang WT, Chang LY, Wang ET, Cheng SH, Yang MC. Disease burden of enterovirus infection in Taiwan: Implications for vaccination policy. *Vaccine* 2016. 34: 974-80.
- 71 Yang YT, Chow YH, Hsiao KN, Hu KC, Chiang JR, Wu SC, Chong P, Liu CC. Development of a full-length cDNA-derived enterovirus A71 vaccine candidate using reverse genetics technology. *Antiviral Res* 2016. 132: 225-32.
- 72 Liu CC, Wu SC, Wu SR, Lin HY, Guo MS, Yung-Chih Hu A, Chow YH, Chiang JR, Shieh DB,

Chong P. Enhancing enterovirus A71 vaccine production yield by microcarrier profusion bioreactor culture. *Vaccine* 2017.

- 73 Chia MY, Chung WY, Wang CH, Chang WH, Lee MS. Development of a high-growth enterovirus 71 vaccine candidate inducing cross-reactive neutralizing antibody responses. *Vaccine* 2018. 36: 1167-73.

E. EV-D68 outbreaks and management (3)

- 74 Wei HY, Yeh TK, Hsieh JY, Lin IP, Yang JY. Updates on the molecular epidemiology of Enterovirus D68 after installation of screening test among acute flaccid paralysis patients in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2018.
- 75 Shia KS, Li WT, Chang CM, Hsu MC, Chern JH, Leong MK, Tseng SN, Lee CC, Lee YC, Chen SJ, Peng KC, Tseng HY, Chang YL, Tai CL, Shih SR. Design, synthesis, and structure-activity relationship of pyridyl imidazolidinones: a novel class of potent and selective human enterovirus 71 inhibitors. *J Med Chem* 2002. 45: 1644-55.
- 76 Lin JY, Li ML and *Shih SR. Far upstream element binding protein 2 interacts with enterovirus 71 internal ribosomal entry site and negatively regulates viral protein synthesis. *Nucleic Acids Research*, 37: 47-59, 2009.

F. Other enterovirus infections and future prospects (24)

- 77 Chang LY, Hsia SH, Wu CT, Huang YC, Lin KL, Fang TY, Lin TY. Outcome of enterovirus 71 infections with or without stage-based management: 1998 to 2002. *Pediatr Infect Dis J* 2004. 23: 327-32.
- 78 Weng KF, Li ML, Hung CT and *Shih SR. Enterovirus 71 3C protease cleaves a novel target CstF-64 and inhibits cellular polyadenylation. *PLoS Pathogens*, 5(9):e1000593, 2009.
(recommended on Pubadvanced)
- 79 Huang PN, Lin JY, Locker N, Kung YA, Hung CT, Lin Jh-Y, Huang HI, Li ML and *Shih SR. Far upstream element binding protein 1 binds the internal ribosomal entry site of enterovirus 71 and enhances viral translation and viral growth. *Nucleic Acids Research*, 39(2), 9633-9648, 2011.
- 80 Shih SR, Tsai MC, Tseng SN, Won KF, Shia KS, Li WT, Chern JH, Chen GW, Lee CC, Lee YC, Peng KC, Chao YS. Mutation in enterovirus 71 capsid protein VP1 confers resistance to the inhibitory effects of pyridyl imidazolidinone. *Antimicrob Agents Chemother* 2004. 48: 3523-9.
- 81 Liu YC, Kuo RL, Lin JY, Huang PN, Huang Y, Liu H, Arnold, JJ, Chen SJ, Wang, RY, Cameron CE and *Shih SR. Cytoplasmic viral RNA-dependent RNA polymerase disrupts the intracellular splicing machinery by entering nucleus and interfering with Prp8. *PLoS Pathogens*, 2014; 10(6):e1004199.
- 82 Hsia SH, Wu CT, Chang JJ, Lin TY, Chung HT, Lin KL, Hwang MS, Chou ML, Chang LY. Predictors of unfavorable outcomes in enterovirus 71-related cardiopulmonary failure in children. *Pediatr Infect Dis J* 2005. 24: 331-4.
- 83 Wang SM, Lei HY, Huang MC, Wu JM, Chen CT, Wang JN, Wang JR, Liu CC. Therapeutic efficacy of milrinone in the management of enterovirus 71-induced pulmonary edema. *Pediatr Pulmonol* 2005. 39: 219-23.
- 84 Weng KF, Hung CT, Hsieh PT, Li ML, Chen GW, Kung YA, Huang PN, Kuo RL, Chen LL, Lin

- JY, Wang RYL, Chen SJ, Tang P, Horng JT, Huang HI, Wang JR, Ojcius DM, Brewer G and *Shih SR. A Cytoplasmic RNA Virus Generates Functional Viral Small RNAs and Regulates Viral IRES Activity in Mammalian Cells. *Nucleic Acids Research*, 2014 Nov 10;42(20):12789-805.
- 85 Li ZH, Li CM, Ling P, Shen FH, Chen SH, Liu CC, Yu CK, Chen SH. Ribavirin reduces mortality in enterovirus 71-infected mice by decreasing viral replication. *J Infect Dis* 2008. 197: 854-7.
- 86 Hung CT, Kung YA, Lai ML, Brewer G, Liu ST, *Shih SR. Additive promotion of viral internal ribosomal entry site-mediated translation by far upstream element-binding protein 1 and an enterovirus 71-induced cleavage product. *PLoS Pathogens*. 2016 Oct 25;12(10):e1005959. doi: 10.1371/journal.ppat.1005959.
- 87 Chen TC, Chang HY, Lin PF, Chern JH, Hsu JT, Chang CY, Shih SR. Novel antiviral agent DTriP-22 targets RNA-dependent RNA polymerase of enterovirus 71. *Antimicrob Agents Chemother* 2009. 53: 2740-7.
- 88 Yamayoshi S, Yamashita Y, Li J, Hanagata N, Minowa T, Takemura T, Koike S. Scavenger receptor B2 is a cellular receptor for enterovirus 71. *Nat Med* 2009. 15: 798-801.
- 89 Kung YA, Hung CT, Chien KY, *Shih SR Control of the downregulating IRES trans-acting factor KSRP by ubiquitination. *Nucleic Acids Res.*, 2017, 45:1, 271-287. (doi: 10.1093/nar/gkw1042.)
- 90 Jheng JR, Lau KS, Tang WF, Wu MS, Horng JT. Endoplasmic reticulum stress is induced and modulated by enterovirus 71. *Cell Microbiol* 2010. 12: 796-813.
- 91 Lee KM, Chen CG, *Shih SR. Regulation Mechanisms of Viral IRES-Driven Translation. *Trends in Microbiology*, 2017, 25:7, 546-561. (pii: S0966-842X(17)30022-7. doi: 10.1016/j.tim.2017.01.010.)
- 92 Hung HC, Wang HC, Shih SR, Teng IF, Tseng CP, Hsu JT. Synergistic inhibition of enterovirus 71 replication by interferon and rupintrivir. *J Infect Dis* 2011. 203: 1784-90.
- 93 Hsu JT, Yeh JY, Lin TJ, Li ML, Wu MS, Hsieh CF, Chou YC, Tang WF, Lau KS, Hung HC, Fang MY, Ko S, Hsieh HP, Horng JT. Identification of BPR3P0128 as an inhibitor of cap-snatching activities of influenza virus. *Antimicrob Agents Chemother* 2012. 56: 647-57.
- 94 Hsiao HB, Chou AH, Lin SI, Chen IH, Lien SP, Liu CC, Chong P, Liu SJ. Toll-like receptor 9-mediated protection of enterovirus 71 infection in mice is due to the release of danger-associated molecular patterns. *J Virol* 2014. 88: 11658-70.
- 95 Velu AB, Chen GW, Hsieh PT, Horng JT, Hsu JT, Hsieh HP, Chen TC, Weng KF, Shih SR. BPR-3P0128 inhibits RNA-dependent RNA polymerase elongation and VPg uridylylation activities of Enterovirus 71. *Antiviral Res* 2014. 112: 18-25.
- 96 Tang WF, Huang RT, Chien KY, Huang JY, Lau KS, Jheng JR, Chiu CH, Wu TY, Chen CY, Horng JT. Host MicroRNA miR-197 Plays a Negative Regulatory Role in the Enterovirus 71 Infectious Cycle by Targeting the RAN Protein. *J Virol* 2015. 90: 1424-38.
- 97 Yen MH, Huang YC, Chen MC, Liu CC, Chiu NC, Lien R, Chang LY, Chiu CH, Tsao KC, Lin TY. Effect of intravenous immunoglobulin for neonates with severe enteroviral infections with emphasis on the timing of administration. *J Clin Virol* 2015. 64: 92-6.
- 98 Huang PN, Jheng JR, Arnold JJ, Wang JR, Cameron CE, *Shih SR. UGGT1 enhances enterovirus

71 pathogenicity by promoting viral RNA synthesis and viral replication. PLoS Pathogens. 2017 17;13(5):e1006375. doi: 10.1371/journal.ppat.1006375. eCollection 2017 May.PMID:28545059

■ **International Enterovirus Selective Journal Article** (347)

A. Enterovirus epidemics and control

- 1 Evans CA, Osterud KL. The failure of poliomyelitis virus to grow in certain protozoa of sewage. Science 1946. 104: 51-3.
- 2 Holtman DF. The effect of thiouracil and thyroactive substances on mouse susceptibility to poliomyelitis virus. Science 1946. 104: 50.
- 3 Holtman DF. The effect of environmental temperature on mouse susceptibility to poliomyelitis virus. Science 1946. 103: 137.
- 4 Loring HS, Schwerdt CE, Lawrence N, Anderson JC. Preparation of Formaldehyde-inactivated Poliomyelitis Virus and Its Use as an Immunizing Agent in Cotton Rats. Science 1947. 106: 104-5.
- 5 Milzer A, Byrd CL, Jr. Autolyzed Brain Tissue as a Means of Facilitating Transmission of Experimental Poliomyelitis. Science 1947. 105: 70-2.
- 6 A Proposed Provisional Definition of Poliomyelitis Virus. Science 1948. 108: 701-5.
- 7 Lepine PR. A Laboratory Test for the Virus of Poliomyelitis. Science 1948. 108: 134-5.
- 8 Enders JF, Weller TH, Robbins FC. Cultivation of the Lansing Strain of Poliomyelitis Virus in Cultures of Various Human Embryonic Tissues. Science 1949. 109: 85-7.
- 9 Gallagher FW. Experimental Mixed Infection of Mice with Lansing Poliomyelitis Virus and Western Equine Encephalomyelitis Virus. Science 1949. 110: 301-2.
- 10 Lepine PR, Steigman AJ, Sabin AB. Further Consideration of a Suggested Simple Laboratory Test for Poliomyelitis Virus. Science 1949. 109: 17.
- 11 Dalldorf G. The coxsackie viruses. Science 1950. 112: 422.
- 12 Faber HK. The question of extraneural growth in vivo of poliomyelitis virus. Science 1951. 114: 570-1.
- 13 Melnick JL. Poliomyelitis Viruses in Tissue Culture. Science 1952. 115: 3.
- 14 Li CP, Schaeffer M. A simplified method for cultivation of poliomyelitis virus in tissue culture. Science 1953. 118: 107-9.
- 15 Rowe WP. Propagation of group A Coxsackie viruses in denervated adult mouse muscle. Science 1953. 117: 710.
- 16 Howes DW. Intravital staining in titrations of group B Coxsackie viruses in weaned mice. Nature 1954. 173: 270-1.
- 17 Le Bouvier GL. Interference and cell protection by poliomyelitis virus in tissue culture. Nature 1954. 174: 649-50.
- 18 Smolens J, Greene A, Coriell L. Concentration and purification of polio viruses. Science 1955. 122: 240-1.
- 19 Zitcer EM, Fogh J, Dunnebacke TH. Human amnion cells for large-scale production of polio virus. Science 1955. 122: 30.

- 20 Baron S, Levy HB. Some metabolic effects of poliomyelitis virus on tissue culture. *Nature* 1956. 178: 1230-1.
- 21 Chapin M, Dubes GR. Cold-adapted genetic variants of polio viruses. *Science* 1956. 124: 586-7.
- 22 Dorman DC, Larkin M, Ponsford J, Stanley NF. Isolation of a heatresistant variant of polio-virus. *Nature* 1956. 178: 413-4.
- 23 Mattern CF, Dubuy HG. Purification and crystallization of coxsackie virus. *Science* 1956. 123: 1037-8.
- 24 Kelly S, Sanderson WW. Chlorination of poliovirus. *Science* 1957. 126: 560-1.
- 25 Manson LA, Rothstein EL, Rake GW. Purification of poliovirus with fluorocarbon. *Science* 1957. 125: 546-7.
- 26 Quersin-Thiry L, Nihoul E, Dekking F. Echo virus type 9 (new member of Coxsackie group type A?) as a cause of epidemic meningitis. *Science* 1957. 125: 744-5.
- 27 Takemori N, Nomura S, Morioka Y, Nakano M, Kitaoka M. Minute plaque mutant of type 2 poliovirus. *Science* 1957. 126: 924-5.
- 28 Takemori N, Nomura S, Nakano M, Henmi M, Kitaoka M. New mutation in polioviruses. *Science* 1957. 125: 1196-8.
- 29 Tenenbaum E. Changes in cellular nucleic acids during infection with poliomyelitis virus as studied by fluorescence microscopy. *Nature* 1957. 180: 1044.
- 30 Sanders M, Soret MG, Akin BA, Roizin L. Neurotoxic interference in *Macacus rhesus* infected intramuscularly with poliovirus. *Science* 1958. 127: 594-6.
- 31 De Somer P, Prinzie A, Schonne E. Infectivity of polio virus ribonucleic acid for embryonated eggs and unsusceptible cell lines. *Nature* 1959. 184(Suppl 9): 652-3.
- 32 Finch JT, Klug A. Structure of poliomyelitis virus. *Nature* 1959. 183: 1709-14.
- 33 Mascoli CC, Stanfield LV, Phelps LN. Propagation of poliovirus, measles, and vaccinia in guinea pig spleen cell strains. *Science* 1959. 129: 894-5.
- 34 Prier JE, Sullivan R. Development of a chick embryo heart cell for the cultivation of poliovirus. *Science* 1959. 129: 1025-6.
- 35 Sabin AB. Reoviruses. A new group of respiratory and enteric viruses formerly classified as ECHO type 10 is described. *Science* 1959. 130: 1387-9.
- 36 Hemmes JH, Winkler KC, Kool SM. Virus survival as a seasonal factor in influenza and polimyelitis. *Nature* 1960. 188: 430-1.
- 37 Norrby EC, Albertsson PA. Concentration of poliovirus by an aqueous polymer two-phase system. *Nature* 1960. 188: 1047-8.
- 38 Cocito C, Prinzie A, De Somer P. Chromatographic analysis of infectious ribonucleic acid from poliovirus. *Nature* 1961. 191: 573-5.
- 39 Kritchevsky D, Carp RI, Koprowski H. Effects of heavy water on poliovirus multiplication: results and speculations on mechanism. *Nature* 1961. 191: 250-1.
- 40 Lwoff A, Lwoff M. Cyclic events in the viral cycle. *Nature* 1961. 192: 477-8.
- 41 Melnick JL, Crowther D, Barrera-Oro J. Rapid development of drug-resistant mutants of poliovirus. *Science* 1961. 134: 557.

- 42 O'Sullivan DG, Sa Dler PW. Agents with high activity against type 2 poliovirus. *Nature* 1961. 192: 341-3.
- 43 Boeye A. Inactivation of protein in poliovirus by nitrous acid. *Nature* 1962. 193: 601-2.
- 44 Horodniceanu F, Sergiescu D, Klein R, Aubert-Combiescu A. Concentration and partial purification of poliovirus by means of zinc hydroxide and ionexchanging resin. *Nature* 1962. 193: 600-1.
- 45 Loddo B, Ferrari W, Brotzu G, Spanedda A. In vitro inhibition of infectivity of polio viruses by guanidine. *Nature* 1962. 193: 97-8.
- 46 Fenwick ML. INTERFERENCE BETWEEN POLIOVIRUSES AND THE EFFECT OF ULTRA-VIOLET LIGHT. *Nature* 1963. 200: 1129.
- 47 Loddo B, Ferrari W, Spanedda A, Brotzu G. Potentiating effect of 5-fluorouracil on the in vitro antipoliovirus activity of guanidine. *Nature* 1963. 197: 408-9.
- 48 Loddo B, Muntoni S, Spanedda A, Brotzu G, Ferrari W. Guanidine conditioned infectivity of ribonucleic acid extracted from a strain of guanidine-dependent polio-1-virus. *Nature* 1963. 197: 315.
- 49 Ambros V, Pettersson RF, Baltimore D. An enzymatic activity in uninfected cells that cleaves the linkage between poliovirion RNA and the 5' terminal protein. *Cell* 1978. 15: 1439-46.
- 50 O'Sullivan DG, Wallis AK. 2-(ALPHA-HYDROXYBENZYL)-BENZIMIDAZOLIUM SALTS AND THEIR INFLUENCE ON CULTURED CELLS INFECTED WITH POLIOVIRUS. *Nature* 1963. 200: 1101-3.
- 51 Plummer G. Poliovirus neutralizing properties of equine and other sera. *Nature* 1963. 197: 870-2.
- 52 Rich A, Penman S, Becker Y, Darnell J, Hall C. POLYRIBOSOMES: SIZE IN NORMAL AND POLIO- INFECTED HELA CELLS. *Science* 1963. 142: 1658-63.
- 53 Thomssen R. Determination of type-specific antibodies against poliovirus labelled with phosphorus-32 by an elution test. *Nature* 1963. 198: 613-4.
- 54 Tolbert O, Engler R. ISOLATION OF INFECTIOUS POLIOVIRUS RIBONUCLEIC ACID FROM SUPERNATANT FLUIDS AFTER ULTRACENTRIFUGATION. *Nature* 1963. 200: 498-9.
- 55 Baltimore D, Becker Y, Darnell JE. VIRUS-SPECIFIC DOUBLE-STRANDED RNA IN POLIOVIRUS-INFECTED CELLS. *Science* 1964. 143: 1034-6.
- 56 Crocker TT, Pfendt E, Spendlove R. POLIOVIRUS: GROWTH IN NON-NUCLEATE CYTOPLASM. *Science* 1964. 145: 401-3.
- 57 Giron DJ, Heliman A. PURIFICATION OF POLIOVIRUS BY DEAE 'SEPHADEX A-25'. *Nature* 1964. 204: 263-4.
- 58 O'Sullivan DG, Pantic D, Wallis AK. PROTECTION OF POLIOVIRUS-INFECTED TISSUE-CULTURE CELLS USING THE 1-BENZYL, 1-PENTYL AND 1-ISOPROPYL DERIVATIVES OF
- 59 O'Sullivan DG, Pantic D, Wallis AK. ACTION OF D-1-ALKYL-2-(ALPHA-HYDROXYBENZYL)-BENZIMIDAZOLES ON TISSUE-CULTURE CELLS INFECTED

- WITH POLIOVIRUS. *Nature* 1964. 201: 378-9.
- 60 Vogt A, Kopp R, Maass G, Reich L. POLIOVIRUS TYPE 1: NEUTRALIZATION BY PAPAINE-DIGESTED ANTIBODIES. *Science* 1964. 145: 1447-8.
- 61 Warin RP, Galbraith NS, Golledge NH, Hall-Smith SP, Price AE, Mann PG, Wallis HR. OUTBREAKS OF A PAPULO-VESICULAR EXANTHEM ON THE HANDS AND FEET ("SUMMER-TERM BLAINS"). *Br Med J* 1964. 1: 1413-6.
- 62 Maslova SV, Agol VI. Genetic and non-genetic factors in chromatographic behaviour of poliovirus. *Nature* 1965. 207: 1005-6.
- 63 O'Sullivan DG, Pantic D, Wallis AK. PROTECTION OFFERED TO POLIOVIRUS-INFECTED TISSUE-CULTURE CELLS BY METHOXY- AND HYDROXY-METHYL COMPOUNDS RELATED TO 2-BENZYL BENZIMIDAZOLE. *Nature* 1965. 205: 262-4.
- 64 Cossart YE. Marker studies of poliovirus. *Nature* 1966. 211: 1432.
- 65 Berger R, Ainsbender E, Hodes HL, Zepp HD, Hevizy MM. Demonstration of IgA polioantibody in saliva, duodenal fluid and urine. *Nature* 1967. 214: 420-2.
- 66 Sergiescu D, Horodniceanu F, Crainic R. Mutation towards dextran sulphate resistance in type 1 poliovirus. *Nature* 1967. 215: 313-5.
- 67 Akihama S, Okude M, Sato K, Iwabuchi S. Inhibitory effect of 1,2-bis(2-benzimidazolyl)-1,2-ethanediol derivatives on poliovirus. *Nature* 1968. 217: 562-3.
- 68 Baltimore D, Huang AS. Isopycnic separation of subcellular components from poliovirus-infected and normal HeLa cells. *Science* 1968. 162: 572-4.
- 69 Priess H, Eggers HJ. Synthesis and activity of RNA polymerase of a temperature sensitive poliovirus mutant at an elevated temperature. *Nature* 1968. 220: 1047-8.
- 70 Thacore H, Wolff DA. Activation of isolated lysosomes by poliovirus-infected cell extracts. *Nature* 1968. 218: 1063-4.
- 71 Caliguiri LA, Tamm I. Membranous structures associated with translation and transcription of poliovirus RNA. *Science* 1969. 166: 885-6.
- 72 Nath N, Balaya S, Mohapatra LN. Strains of bovine enterovirus sharing antigen with polio virus-2. *Nature* 1971. 229: 342-3.
- 73 Dawe PS, Forman AJ, Smale CJ. A preliminary investigation of the swine vesicular disease epidemic in Britain. *Nature* 1973. 241: 540-2.
- 74 Blomberg J, Lycke E, Ahlfors K, Johnsson T, Wolontis S, von Zeipel G. Letter: New enterovirus type associated with epidemic of aseptic meningitis and/or hand, foot, and mouth disease. *Lancet* 1974. 2: 112.
- 75 Spector DH, Villa-Komaroff L, Baltimore D. Studies on the function of polyadenylic acid on poliovirus RNA. *Cell* 1975. 6: 41-4.
- 76 Nomoto A, Detjen B, Pozzatti R, Wimmer E. The location of the polio genome protein in viral RNAs and its implication for RNA synthesis. *Nature* 1977. 268: 208-13.
- 77 Pettersson RF, Flanagan JB, Rose JK, Baltimore D. 5'-Terminal nucleotide sequences of polio virus polyribosomal RNA and virion RNA are identical. *Nature* 1977. 268: 270-2.
- 78 Lenk R, Penman S. The cytoskeletal framework and poliovirus metabolism. *Cell* 1979. 16: 289

301.

- 79 Lundquist RE, Sullivan M, Maizel JV, Jr. Characterization of a new isolate of poliovirus defective interfering particles. *Cell* 1979. 18: 759-69.
- 80 Wilson T, Papahadjopoulos D, Taber R. The introduction of poliovirus RNA into cells via lipid vesicles (liposomes). *Cell* 1979. 17: 77-84.
- 81 Dasgupta A, Zabel P, Baltimore D. Dependence of the activity of the poliovirus replicase on the host cell protein. *Cell* 1980. 19: 423-9.
- 82 Golini F, Semler BL, Dorner AJ, Wimmer E. Protein-linked RNA of poliovirus is competent to form an initiation complex of translation in vitro. *Nature* 1980. 287: 600-3.
- 83 Kitamura N, Adler CJ, Rothberg PG, Martinko J, Nathenson SG, Wimmer E. The genome-linked protein of picornaviruses. VII. Genetic mapping of poliovirus VPg by protein and RNA sequence studies. *Cell* 1980. 21: 295-302.
- 84 Crawford N, Fire A, Samuels M, Sharp PA, Baltimore D. Inhibition of transcription factor activity by poliovirus. *Cell* 1981. 27: 555-61
- 85 Kitamura N, Semler BL, Rothberg PG, Larsen GR, Adler CJ, Dorner AJ, Emini EA, Hanecak R, Lee JJ, van der Werf S, Anderson CW, Wimmer E. Primary structure, gene organization and polypeptide expression of poliovirus RNA. *Nature* 1981. 291: 547-53.
- 86 Baron MH, Baltimore D. Anti-VPg antibody inhibition of the poliovirus replicase reaction and production of covalent complexes of VPg-related proteins and RNA. *Cell* 1982. 30: 745-52.
- 87 Baron MH, Baltimore D. Antibodies against the chemically synthesized genome-linked protein of poliovirus react with native virus-specific proteins. *Cell* 1982. 28: 395-404.
- 88 Ehrenfeld E. Poliovirus-induced inhibition of host-cell protein synthesis. *Cell* 1982. 28: 435-6.
- 89 Minor PD, Kew O, Schild GC. Poliomyelitis--epidemiology, molecular biology and immunology. *Nature* 1982. 299: 109-10.
- 90 Semler BL, Anderson CW, Hanecak R, Dorner LF, Wimmer E. A membrane-associated precursor to poliovirus VPg identified by immunoprecipitation with antibodies directed against a synthetic heptapeptide. *Cell* 1982. 28: 405-12.
- 91 Brown F. Neutralizing site of poliovirus. *Nature* 1983. 304: 395-6.
- 92 Emini EA, Jameson BA, Wimmer E. Priming for and induction of anti-poliovirus neutralizing antibodies by synthetic peptides. *Nature* 1983. 304: 699-703.
- 93 Evans DM, Minor PD, Schild GS, Almond JW. Critical role of an eight-amino acid sequence of VP1 in neutralization of poliovirus type 3. *Nature* 1983. 304: 459-62.
- 94 Minor PD, Schild GC, Bootman J, Evans DM, Ferguson M, Reeve P, Spitz M, Stanway G, Cann AJ, Hauptmann R, Clarke LD, Mountford RC, Almond JW. Location and primary structure of a major antigenic site for poliovirus neutralization. *Nature* 1983. 301: 674-9.
- 95 Hanecak R, Semler BL, Ariga H, Anderson CW, Wimmer E. Expression of a cloned gene segment of poliovirus in *E. coli*: evidence for autocatalytic production of the viral proteinase. *Cell* 1984. 37: 1063-73.
- 96 Diamond DC, Jameson BA, Bonin J, Kohara M, Abe S, Itoh H, Komatsu T, Arita M, Kuge S, Nomoto A, et al. Antigenic variation and resistance to neutralization in poliovirus type 1.

- Science 1985. 229: 1090-3.
- 97 Hogle JM, Chow M, Filman DJ. Three-dimensional structure of poliovirus at 2.9 Å resolution. Science 1985. 229: 1358-65.
- 98 Morrow CD, Gibbons GF, Dasgupta A. The host protein required for in vitro replication of poliovirus is a protein kinase that phosphorylates eukaryotic initiation factor-2. Cell 1985. 40: 913-21.
- 99 Delpeyroux F, Chenciner N, Lim A, Malpierce Y, Blondel B, Crainic R, van der Werf S, Streeck RE. A poliovirus neutralization epitope expressed on hybrid hepatitis B surface antigen particles. Science 1986. 233: 472-5.
- 100 Kirkegaard K, Baltimore D. The mechanism of RNA recombination in poliovirus. Cell 1986. 47: 433-43.
- 101 Toyoda H, Nicklin MJ, Murray MG, Anderson CW, Dunn JJ, Studier FW, Wimmer E. A second virus-encoded proteinase involved in proteolytic processing of poliovirus polyprotein. Cell 1986. 45: 761-70.
- 102 Hogle JM. Antigenic hybrids of poliovirus. Nature 1988. 332: 13-4.
- 103 Murray MG, Bradley J, Yang XF, Wimmer E, Moss EG, Racaniello VR. Poliovirus host range is determined by a short amino acid sequence in neutralization antigenic site I. Science 1988. 241: 213-5.
- 104 Pelletier J, Sonenberg N. Internal initiation of translation of eukaryotic mRNA directed by a sequence derived from poliovirus RNA. Nature 1988. 334: 320-5.
- 105 Evans DJ, McKeating J, Meredith JM, Burke KL, Katrak K, John A, Ferguson M, Minor PD, Weiss RA, Almond JW. An engineered poliovirus chimaera elicits broadly reactive HIV-1 neutralizing antibodies. Nature 1989. 339: 385-8, 40.
- 106 Mendelsohn CL, Wimmer E, Racaniello VR. Cellular receptor for poliovirus: molecular cloning, nucleotide sequence, and expression of a new member of the immunoglobulin superfamily. Cell 1989. 56: 855-65.
- 107 Tobin GJ, Young DC, Flanagan JB. Self-catalyzed linkage of poliovirus terminal protein VPg to poliovirus RNA. Cell 1989. 59: 511-9.
- 108 Andino R, Rieckhof GE, Baltimore D. A functional ribonucleoprotein complex forms around the 5' end of poliovirus RNA. Cell 1990. 63: 369-80.
- 109 Kaplan G, Peters D, Racaniello VR. Poliovirus mutants resistant to neutralization with soluble cell receptors. Science 1990. 250: 1596-9.
- 110 Ren RB, Costantini F, Gorgacz EJ, Lee JJ, Racaniello VR. Transgenic mice expressing a human poliovirus receptor: a new model for poliomyelitis. Cell 1990. 63: 353-62.
- 111 Gibbons A. Saying so long to polio. Science 1991. 251: 1020.
- 112 Molla A, Paul AV, Wimmer E. Cell-free, de novo synthesis of poliovirus. Science 1991. 254: 1647-51.
- 113 Molla A, Jang SK, Paul AV, Reuer Q, Wimmer E. Cardiovascular internal ribosomal entry site is functional in a genetically engineered dicistronic poliovirus. Nature 1992. 356: 255-7.
- 114 Stone R. Post-polio syndrome: remembrance of viruses past. Science 1994. 264: 909.

- 115 Hull HF, Aylward RB. Ending polio immunization. *Science* 1997. 277: 780.
- 116 Kimman TF, Koopmans MP, van der Avoort HG. Ending polio immunization. *Science* 1998. 279: 788-9.
- 117 Paul AV, van Boom JH, Filippov D, Wimmer E. Protein-primed RNA synthesis by purified poliovirus RNA polymerase. *Nature* 1998. 393: 280-4.
- 118 Cardosa MJ, Krishnan S, Tio PH, Perera D, Wong SC. Isolation of subgenus B adenovirus during a fatal outbreak of enterovirus 71-associated hand, foot, and mouth disease in Sibu, Sarawak. *Lancet* 1999. 354: 987-91.
- 119 Ho M, Chen ER, Hsu KH, Twu SJ, Chen KT, Tsai SF, Wang JR, Shih SR. An epidemic of enterovirus 71 infection in Taiwan. Taiwan Enterovirus Epidemic Working Group. *N Engl J Med* 1999. 341: 929-35.
- 120 Clarke T. Polio's last stand. *Nature* 2001. 409: 278-80.
- 121 Schroppe M. Plans to eradicate polio hit by virus outbreak in Bulgaria. *Nature* 2001. 411: 405.
- 122 Cello J, Paul AV, Wimmer E. Chemical synthesis of poliovirus cDNA: generation of infectious virus in the absence of natural template. *Science* 2002. 297: 1016-8.
- 123 Check E. Poliovirus advance sparks fears of data curbs. *Nature* 2002. 418: 265.
- 124 Couzin J. Virology. Active poliovirus baked from scratch. *Science* 2002. 297: 174-5.
- 125 Nathanson N, Fine P. Virology. Poliomyelitis eradication--a dangerous endgame. *Science* 2002. 296: 269-70.
- 126 Butler D. WHO prepares for final push to rid the world of polio. *Nature* 2003. 424: 604.
- 127 Enserink M. Polio endgame. Wanted: drug for a disappearing disease. *Science* 2004. 303: 1971.
- 128 Roberts L. Polio endgame. The exit strategy. *Science* 2004. 303: 1969-71.
- 129 Roberts L. Polio endgame. Polio: The final assault? *Science* 2004. 303: 1960-8.
- 130 Dennis C. Polio fight falters as Yemen and Java report fresh cases. *Nature* 2005. 435: 133.
- 131 Roberts L. Epidemiology. Minnesota polio case stumps experts. *Science* 2005. 310: 213.
- 132 Roberts L. Infectious disease. Polio eradication effort adds new weapon to its armory. *Science* 2005. 307: 190.
- 133 Arita I, Nakane M, Fenner F. Public health. Is polio eradication realistic? *Science* 2006. 312: 852-4.
- 134 Roberts L. Infectious disease. Polio experts strive to understand a puzzling outbreak. *Science* 2006. 312: 1581.
- 135 Roberts L. Public health. Type 2 poliovirus back from the dead in Nigeria. *Science* 2009. 325: 660-1.
- 136 Roberts L. Polio eradication. Rethinking the polio endgame. *Science* 2009. 323: 705.
- 137 Roberts L. Polio eradication. Looking for a little luck. *Science* 2009. 323: 702-5.
- 138 Shulman LM, Manor Y, Sofer D, Mendelson E. Type 2 polio still in our midst. *Science* 2009. 324: 334.
- 139 Roberts L. Infectious disease. Polio outbreak breaks the rules. *Science* 2010. 330: 1730-1.
- 140 Solomon T, Lewthwaite P, Perera D, Cardosa MJ, McMinn P, Ooi MH. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of enterovirus 71. *Lancet Infect Dis* 2010. 10: 778-90.

- 141 Roberts L. Infectious disease. Israel's silent polio epidemic breaks all the rules. *Science* 2013. 342: 679-80.
- 142 Roberts L. The art of eradicating polio. *Science* 2013. 342: 28-35.
- 143 Roberts L. Infectious diseases. Just one poliovirus left to go? *Science* 2014. 346: 795.
- 144 Roberts L. Public health. A one-two punch against polio. *Science* 2014. 345: 861-2.
- 145 Willyard C. Polio: The eradication endgame. *Nature* 2014. 507: S14-5.
- 146 Adams A, Salisbury DM. Eradicating polio. *Science* 2015. 350: 609.
- 147 Agol V, Cello J, Chumakov K, Ehrenfeld E, Wimmer E. Eradicating polio: A balancing act. *Science* 2016. 351: 348.
- 148 Roberts L. In Pakistan, surveillance for polio reveals a paradox. *Science* 2018. 359: 142-3.
- 149 Eggers HJ, Tamm I. SYNERGISTIC EFFECT OF 2-(ALPHA-HYDROXYBENZYL)-BENZIMIDAZOLE AND GUANIDINE ON PICORNAVIRUS REPRODUCTION. *Nature* 1963. 199: 513-4.
- B. Pathogenesis and virulence of EV-A71**
- 150 Tamm I, Eggers HJ. SPECIFIC INHIBITION OF REPLICATION OF ANIMAL VIRUSES. *Science* 1963. 142: 24-33.
- 151 Hellman A, Giron DJ. Isolation and identification of poliovirus from a clinical specimen. *Nature* 1966. 209: 324-5.
- 152 Miller PA, Milstrey KP, Trown PW. Specific inhibition of viral ribonucleic acid replication by Gliotoxin. *Science* 1968. 159: 431-2.
- 153 Holland JJ, Kohne D, Doyle MV. Analysis of virus replication in ageing human fibroblast cultures. *Nature* 1973. 245: 316-9.
- 154 Chang LY, Lin TY, Hsu KH, Huang YC, Lin KL, Hsueh C, Shih SR, Ning HC, Hwang MS, Wang HS, Lee CY. Clinical features and risk factors of pulmonary oedema after enterovirus-71-related hand, foot, and mouth disease. *Lancet* 1999. 354: 1682-6.
- 155 Dolin R. Enterovirus 71--emerging infections and emerging questions. *N Engl J Med* 1999. 341: 984-5.
- 156 AbuBakar S, Shafee N, Chee HY. Adenovirus in EV71-associated hand, foot, and mouth disease. *Lancet* 2000. 355: 146.
- 157 Chang LY, Tsao KC, Hsia SH, Shih SR, Huang CG, Chan WK, Hsu KH, Fang TY, Huang YC, Lin TY. Transmission and clinical features of enterovirus 71 infections in household contacts in Taiwan. *Jama* 2004. 291: 222-7.
- 158 Vignuzzi M, Stone JK, Arnold JJ, Cameron CE, Andino R. Quasispecies diversity determines pathogenesis through cooperative interactions in a viral population. *Nature* 2006. 439: 344-8.
- 159 Hsu NY, Ilnytska O, Belov G, Santiana M, Chen YH, Takvorian PM, Pau C, van der Schaar H, Kaushik-Basu N, Balla T, Cameron CE, Ehrenfeld E, van Kuppeveld FJ, Altan-Bonnet N. Viral reorganization of the secretory pathway generates distinct organelles for RNA replication. *Cell* 2010. 141: 799-811.
- 160 Ooi MH, Wong SC, Lewthwaite P, Cardoso MJ, Solomon T. Clinical features, diagnosis, and management of enterovirus 71. *Lancet Neurol* 2010. 9: 1097-105.

- 161 Kuss SK, Best GT, Etheredge CA, Pruijssers AJ, Frierson JM, Hooper LV, Dermody TS, Pfeiffer JK. Intestinal microbiota promote enteric virus replication and systemic pathogenesis. *Science* 2011. 334: 249-52.
- 162 Plevka P, Perera R, Cardoso J, Kuhn RJ, Rossmann MG. Crystal structure of human enterovirus 71. *Science* 2012. 336: 1274.
- 163 Stern A, Yeh MT, Zinger T, Smith M, Wright C, Ling G, Nielsen R, Macadam A, Andino R. The Evolutionary Pathway to Virulence of an RNA Virus. *Cell* 2017. 169: 35-46.e19.

C. Neurological and immune response to EV-A71

- 164 Low RJ, Baron S. Poliovirus inhibitor from the central nervous system of the Rhesus monkey. *Science* 1960. 132: 622-3.
- 165 Wecker E. Effect of puromycin on the replication of Western equine encephalitis and poliomyelitis viruses. *Nature* 1963. 197: 1277-9.
- 166 Armstrong JA, Edmonds M, Nakazato H, Phillips BA, Vaughn MH. Polyadenylic acid sequences in the virion RNA of poliovirus and Eastern Equine Encephalitis virus. *Science* 1972. 176: 526-8.
- 167 Lum LC, Wong KT, Lam SK, Chua KB, Goh AY. Neurogenic pulmonary oedema and enterovirus 71 encephalomyelitis. *Lancet* 1998. 352: 1391.
- 168 Huang CC, Liu CC, Chang YC, Chen CY, Wang ST, Yeh TF. Neurologic complications in children with enterovirus 71 infection. *N Engl J Med* 1999. 341: 936-42.
- 169 Chang LY, Huang LM, Gau SS, Wu YY, Hsia SH, Fan TY, Lin KL, Huang YC, Lu CY, Lin TY. Neurodevelopment and cognition in children after enterovirus 71 infection. *N Engl J Med* 2007. 356: 1226-34.

D. EV-A71 vaccine development

- 170 Innis MD. Oncogenesis and poliomyelitis vaccine. *Nature* 1968. 219: 972-3
- 171 Wimmer E, Jameson BA, Emini EA. Poliovirus antigenic sites and vaccines. *Nature* 1984. 308: 19.
- 172 Evans DM, Dunn G, Minor PD, Schild GC, Cann AJ, Stanway G, Almond JW, Currey K, Maizel JV, Jr. Increased neurovirulence associated with a single nucleotide change in a noncoding region of the Sabin type 3 poliovaccine genome. *Nature* 1985. 314: 548-50.
- 173 Burke KL, Dunn G, Ferguson M, Minor PD, Almond JW. Antigen chimaeras of poliovirus as potential new vaccines. *Nature* 1988. 332: 81-2.
- 174 Andino R, Silvera D, Suggett SD, Achacoso PL, Miller CJ, Baltimore D, Feinberg MB. Engineering poliovirus as a vaccine vector for the expression of diverse antigens. *Science* 1994. 265: 1448-51.
- 175 Dove AW, Racaniello VR. The polio eradication effort: should vaccine eradication be next? *Science* 1997. 277: 779-80.
- 176 Blume S, Geesink I. A brief history of polio vaccines. *Science* 2000. 288: 1593-4.
- 177 Greensfelder L. Infectious diseases. Polio outbreak raises questions about vaccine. *Science* 2000. 290: 1867-9.
- 178 Poinar H, Kuch M, Paabo S. Molecular analyses of oral polio vaccine samples. *Science* 2001.

292: 743-4.

- 179 Cello J, Paul AV, Wimmer E. Vaccines should be kept even if polio is wiped out. *Nature* 2002. 418: 915.
- 180 Kew O, Morris-Glasgow V, Landaverde M, Burns C, Shaw J, Garib Z, Andre J, Blackman E, Freeman CJ, Jorba J, Sutter R, Tambini G, Venczel L, Pedreira C, Laender F, Shimizu H, Yoneyama T, Miyamura T, van Der Avoort H, Oberste MS, Kilpatrick D, Cochi S, Pallansch M, de Quadros C. Outbreak of poliomyelitis in Hispaniola associated with circulating type 1 vaccine-derived poliovirus. *Science* 2002. 296: 356-9.
- 181 Heymann DL, Sutter RW, Aylward RB. A global call for new polio vaccines. *Nature* 2005. 434: 699-700.
- 182 Roberts L. Infectious disease. Vaccine-related polio outbreak in Nigeria raises concerns. *Science* 2007. 317: 1842.
- 183 Enserink M. Virology. 'Biased' viruses suggest new vaccine strategy for polio and other diseases. *Science* 2008. 320: 1709.
- 184 Zhu FC, Meng FY, Li JX, Li XL, Mao QY, Tao H, Zhang YT, Yao X, Chu K, Chen QH, Hu YM, Wu X, Liu P, Zhu LY, Gao F, Jin H, Chen YJ, Dong YY, Liang YC, Shi NM, Ge HM, Liu L, Chen SG, Ai X, Zhang ZY, Ji YG, Luo FJ, Chen XQ, Zhang Y, Zhu LW, Liang ZL, Shen XL. Efficacy, safety, and immunology of an inactivated alum-adjunct enterovirus 71 vaccine in children in China: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013. 381: 2024-32.
- 185 Jafari H, Deshpande JM, Sutter RW, Bahl S, Verma H, Ahmad M, Kunwar A, Vishwakarma R, Agarwal A, Jain S, Estivariz C, Sethi R, Molodecky NA, Grassly NC, Pallansch MA, Chatterjee A, Aylward RB. Polio eradication. Efficacy of inactivated poliovirus vaccine in India. *Science* 2014. 345: 922-5.
- 186 Li R, Liu L, Mo Z, Wang X, Xia J, Liang Z, Zhang Y, Li Y, Mao Q, Wang J, Jiang L, Dong C, Che Y, Huang T, Jiang Z, Xie Z, Wang L, Liao Y, Liang Y, Nong Y, Liu J, Zhao H, Na R, Guo L, Pu J, Yang E, Sun L, Cui P, Shi H, Wang J, Li Q. An inactivated enterovirus 71 vaccine in healthy children. *N Engl J Med* 2014. 370: 829-37.
- 187 McMinn PC. Enterovirus vaccines for an emerging cause of brain-stem encephalitis. *N Engl J Med* 2014. 370: 792-4
- 188 Zhu F, Xu W, Xia J, Liang Z, Liu Y, Zhang X, Tan X, Wang L, Mao Q, Wu J, Hu Y, Ji T, Song L, Liang Q, Zhang B, Gao Q, Li J, Wang S, Hu Y, Gu S, Zhang J, Yao G, Gu J, Wang X, Zhou Y, Chen C, Zhang M, Cao M, Wang J, Wang H, Wang N. Efficacy, safety, and immunogenicity of an enterovirus 71 vaccine in China. *N Engl J Med* 2014. 370: 818-28.
- 189 McLaughlin K. INFECTIOUS DISEASE. Scandal clouds China's global vaccine ambitions. *Science* 2016. 352: 506.

E. Enteroviruses in Asia-Pacific regions

- 190 Qiu J. Viral outbreak in China tests government efforts. *Nature* 2009. 458: 554-5.
- 191 Callaway E. Public health: Polio clings on in Pakistan. *Nature* 2011. 473: 427-8.
- 192 Cambodian outbreak tests International Health Regulations. *Lancet Infect Dis* 2012. 12: 577.

193 Bhutta ZA. Infectious disease: Polio eradication hinges on child health in Pakistan. *Nature* 2014. 511: 285-7.

194 Xing W, Liao Q, Viboud C, Zhang J, Sun J, Wu JT, Chang Z, Liu F, Fang VJ, Zheng Y, Cowling BJ, Varma JK, Farrar JJ, Leung GM, Yu H. Hand, foot, and mouth disease in China, 2008-12: an epidemiological study. *Lancet Infect Dis* 2014. 14: 308-18.

F. EV-D68 outbreaks and management

195 Liu Y, Sheng J, Fokine A, Meng G, Shin WH, Long F, Kuhn RJ, Kihara D, Rossmann MG. Structure and inhibition of EV-D68, a virus that causes respiratory illness in children. *Science* 2015. 347: 71-4.

G. Other enterovirus infections and future prospects

196 Sabin AB. Noncytopathogenic variants of poliomyelitis viruses and resistance to superinfection in tissue culture. *Science* 1954. 120: 357.

197 Barski G. Multiplication of poliovirus in reticuloendothelial cells without generalized cytopathogenic effect. *Science* 1957. 125: 448.

198 Hoyer BH, Bolton ET, Ormsbee RA, Lebouvier G, Ritter DB, Larson CL. Mammalian viruses and Rickettsiae; their purification and recovery by cellulose anion exchange columns has significant implications. *Science* 1958. 127: 859-63.

199 Lamont PH, Betts AO. Enteroviruses in the pig. *Nature* 1958. 182: 608-9.

200 Tenenbaum E. Appearance of crystalline needles in monkey kidney cell cultures infected with poliomyelitis virus and incubated at 22-30 degrees C. *Nature* 1959. 184(Suppl 21): 1657-8.

201 Lieberman I, Youngner JS, Ove P. Virus production by subcultured monkey-kidney cells. *Science* 1960. 131: 936.

202 Dubes GR, Klingler EA, Jr. Facilitation of infection of monkey cells with poliovirus "ribonucleic acid". *Science* 1961. 133: 99-100.

203 Rightsel WA, Dice JR, Mc AR, Timm EA, Mc LI, Jr., Dixon GJ, Schabel FM, Jr. Antiviral effect of guanidine. *Science* 1961. 134: 558-9.

204 Fabiyi A, Olsen LM, Weston J, Wenner HA. Echo virus type 23 (Williamson) in monkey kidney tissue culture. *Nature* 1962. 195: 1127-8.

205 Feltz ET, Regelson W. Ethylene maleic anhydride copolymers as viral inhibitors. *Nature* 1962. 196: 642-5.

206 Stoner GD, Williams B, Kniazeff A, Shimkin MB. Effect of neuraminidase pretreatment on the susceptibility of normal and transformed mammalian cells to bovine enterovirus 261. *Nature* 1973. 245: 319-20.

207 Kalter SS, Hellman A, Daye GT, Jr., Jordan HW. Stability of viruses on Discoverer flights XXIX and XXX. *Nature* 1962. 196: 13-4.

208 Levine S. Effect of irradiation on poliovirus yield of cultured kidney cells of the rhesus monkey. *Nature* 1962. 194: 895-6.

209 Plummer G. An equine respiratory virus with enterovirus properties. *Nature* 1962. 195: 519-20.

210 Casals J. IMMUNOLOGICAL CHARACTERIZATION OF VILYUISK HUMAN ENCEPHALOMYELITIS VIRUS. *Nature* 1963. 200: 339-41.

- 211 Eggers HJ, Tamm I. SYNERGISTIC EFFECT OF 2-(ALPHA-HYDROXYBENZYL)-BENZIMIDAZOLE AND GUANIDINE ON PICORNAVIRUS REPRODUCTION. *Nature* 1963. 199: 513-4.
- 212 Gomatos PJ, Tamm I. Base composition of the RNA of a reovirus variant. *Science* 1963. 140: 997-8.
- 213 Kovacs E, Baratawidjaja RK, Labzoffsky NA. VISUALIZATION OF POLIOVIRUS TYPE III IN PARAFFIN SECTIONS OF MONKEY SPINAL CORD BY INDIRECT IMMUNO-FLUORESCENCE. *Nature* 1963. 200: 497-8.
- 214 Kubinski H. EFFECT OF ULTRA-VIOLET IRRADIATION OF RIBONUCLEIC ACID ON ITS CHROMATOGRAPHIC BEHAVIOUR. *Nature* 1963. 200: 595-6.
- 215 Laplaca M. ADSORPTION IN VITRO OF BOVINE ENTEROVIRUSES BY NON-CULTURED BOVINE AND HUMAN TISSUES. *Nature* 1963. 199: 1211-2.
- 216 Miller FA, Rightsel WA, Sloan BJ, Ehrlich J, French JC, Bartz QR, Dixon GJ. ANTIVIRAL ACTIVITY OF TENUAZONIC ACID. *Nature* 1963. 200: 1338-9.
- 217 Roca-Garcia M. A variant MEF-1 strain of type II poliovirus readily grown in chicken embryos and retaining pathogenicity for monkey-kidney tissue cultures and mice. *Nature* 1963. 198: 715-6.
- 218 Streissle G, Maramorosch K. Reovirus and wound-tumor virus: serological cross reactivity. *Science* 1963. 140: 996-7.
- 219 Kadin SB, Eggers HJ, Tamm I. SYNTHESIS AND VIRUS-INHIBITORY ACTIVITY OF D- AND L-ISOMERS OF 2-(ALPHA-HYDROXY-BENZYL)-BENZIMIDAZOLE. *Nature* 1964. 201: 639-40.
- 220 Loddo B, Brotzu G, Spanedda A, Gessa GL, Ferrari W. POLIOVIRUS: GUANIDINE DEPENDENCE AND LOSS OF NEUROVIRULENCE FOR MONKEYS. *Science* 1964. 145: 945-6.
- 221 Rightsel WA, Schneider HG, Sloan BJ, Graf PR, Miller FA, Bartz OR, Ehrlich J, Dixon GJ. ANTIVIRAL ACTIVITY OF GLIOTOXIN AND GLIOTOXIN ACETATE. *Nature* 1964. 204: 1333-4.
- 222 Sanders FK, Burford BO. ASCITES TUMOURS FROM BHK.21 CELLS TRANSFORMED IN VITRO BY POLYOMA VIRUS. *Nature* 1964. 201: 786-9.
- 223 Svehag SE. ANTIBODY FORMATION IN VITRO BY SEPARATED SPLEEN CELLS: INHIBITION BY ACTINOMYCIN OR CHLORAMPHENICOL. *Science* 1964. 146: 659-61.
- 224 Svet-Moldavsky GJ. INTERFERENCE OF INFORMATION CONTROLLING MUTUALLY COMPLEMENTARY SYNTHESIS OF PROTEIN. *Nature* 1964. 202: 308-9.
- 225 Berman LD, Sarma PS. Demonstration of an avian leucosis group antigen by immunodiffusion. *Nature* 1965. 207: 263-5.
- 226 Eggers HJ, Tamm I. COXSACKIE A9 VIRUS: MUTATION FROM DRUG DEPENDENCE TO DRUG INDEPENDENCE. *Science* 1965. 148: 97-8.
- 227 Hotchin J, Lorenz P, Hemenway C. Survival of micro-organisms in space. *Nature* 1965. 206: 442-5.

- 228 Levine S, Olson W. Relation of cell size to the effect of x-rays on poliovirus production by monkey-kidney cells. *Nature* 1965. 207: 1411-2.
- 229 Loddo B, Gessa GL. ANTI-VIRAL ACTIVITY OF TWO GUANIDINE DERIVATIVES IN VITRO. *Nature* 1965. 205: 401-2.
- 230 Marcus PI, Carver DH. Hemadsorption-negative plaque test: new assay for rubella virus revealing a unique interference. *Science* 1965. 149: 983-6.
- 231 Oxford JS, Potter CE, Sutton RN. Determination of the type of nucleic acid in rubella virus using 5-bromo-2'-deoxyuridine. *Nature* 1965. 207: 324-6.
- 232 Pacsa S, Hankovszky OH, Hideg K. Derivatives of 2-aminoethyl-guanidine and of a eugenol as virus inhibitors. *Nature* 1965. 208: 409.
- 233 Tyrrell DA, Ridgwell B. FREEZE-DRYING OF CERTAIN VIRUSES. *Nature* 1965. 206: 115-6.
- 234 Cline GB, Nunley CE, Anderson NG. Improved continuous flow centrifugation with banding. *Nature* 1966. 212: 487-9.
- 235 Goldblum N, Ben-Ishai Z, Cymbalista S. Change in Chang liver cells from virus susceptibility to resistance mediated by persistent infection with echovirus type 9. *Nature* 1966. 210: 553-4.
- 236 Pauluzzi S. Inhibition of haemagglutinating particles of Coxsackie B5 virus by HeLa cell cultures. *Nature* 1966. 209: 323-4.
- 237 Soda K, Moritsugu Y, Odawara K, Hagiwara A, Kodama H, Tagaya I. Serological properties of Coxsackie A7 virus. *Nature* 1966. 211: 315-6.
- 238 Tyrrell DA, Walker GH. Efficacy of "Viractin" in preventing respiratory disease. *Nature* 1966. 210: 386-7.
- 239 Johnson JH, Fields JE, Darlington WA. Removing viruses from water by polyelectrolytes. *Nature* 1967. 213: 665-7.
- 240 Ledinko N. Plaque assay of the effects of cytosine arabinoside and 5-iodo-2'-deoxyuridine on the synthesis of H-I virus particles. *Nature* 1967. 214: 1346-7.
- 241 Markowa J, Marek A. Experimental bone tumours caused by common viruses. *Nature* 1967. 213: 831-3.
- 242 Piazza M, Pane G, Picciotto L, Lombardi D. Effect on the infectivity of various viruses by the intestinal factor of normal mice which inactivates murine hepatitis virus. *Nature* 1967. 213: 293-4.
- 243 Sohal RS, Sun SC, Burch GE, Colcolough HL. Ultrastructural localization of Coxsackie B4 virus in mouse myocardium. *Nature* 1967. 215: 312-3.
- 244 van Wezel AL. Growth of cell-strains and primary cells on micro-carriers in homogeneous culture. *Nature* 1967. 216: 64-5.
- 245 Onodera T, Yoon JW, Brown KS, Notkina AL. Evidence for a single locus controlling susceptibility to virus-induced diabetes mellitus. *Nature* 1978. 274: 693-6.
- 246 Brammer KW, McDonald CR, Tute MS. Antiviral properties of 1-phenoxyethyl-3,4-dihydro and 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines. *Nature* 1968. 219: 515-7.
- 247 Cliver DO, Anders RJ. Apparent "double mutation" induced by gamma rays. *Nature* 1968. 218:

- 187-8.
- 248 Duff MF. Hand-foot-and-mouth syndrome in humans: coxsackie A10 infections in New Zealand. *Br Med J* 1968. 2: 661-4.
- 249 Holland JJ. Virus-directed protein synthesis in different animal and human cells. *Science* 1968. 160: 1346-8.
- 250 Kissling RE, Robinson RQ, Murphy FA, Whitfield SG. Agent of disease contracted from green monkeys. *Science* 1968. 160: 888-90.
- 251 Miller GD, Tindall JP. Hand-foot-and-mouth disease. *Jama* 1968. 203: 827-30.
- 252 Nardelli L, Lodetti E, Gualandi GL, Burrows R, Goodridge D, Brown F, Cartwright B. A foot and mouth disease syndrome in pigs caused by an enterovirus. *Nature* 1968. 219: 1275-6.
- 253 Tyrrell DA, Sparrow P, Beare AS. Relation between blood groups and resistance to infection with influenza and some picornaviruses. *Nature* 1968. 220: 819-20.
- 254 Blinzinger K, Simon J, Magrath D, Boulger L. Poliovirus crystals within the endoplasmic reticulum of endothelial and mononuclear cells in the monkey spinal cord. *Science* 1969. 163: 1336-7.
- 255 Peleg J. Behaviour of infectious RNA from four different viruses in continuously subcultured *Aedes aegypti* mosquito embryo cells. *Nature* 1969. 221: 193-4.
- 256 Tamm I, Eggers HJ, Bablanian R, Wagner AF, Folkers K. Structural requirements of selective inhibition of enteroviruses by 2-(alpha-hydroxybenzyl)-benzimidazole and related compounds. *Nature* 1969. 223: 785-8.
- 257 Jumping on the bandwagon. *Nature* 1970. 227: 999-1000.
- 258 Belding ME, Klebanoff SJ, Ray CG. Peroxidase-mediated virucidal systems. *Science* 1970. 167: 195-6.
- 259 Eggers HJ, Koch MA, Furst A, Daves GD, Jr., Wilczynski JJ, Folkers K. Rhodanine: a selective inhibitor of the multiplication of echovirus 12. *Science* 1970. 167: 294-7.
- 260 Eggers HJ, Waidner E. Effect of 2-(alpha-hydroxybenzyl)-benzimidazole and guanidine on the uncoating of echovirus 12. *Nature* 1970. 227: 952-3.
- 261 Jacobs JP, Jones CM, Baille JP. Characteristics of a human diploid cell designated MRC-5. *Nature* 1970. 227: 168-70.
- 262 Perlman S, Penman S. Protein-synthesizing structures associated with mitochondria. *Nature* 1970. 227: 133-7.
- 263 Oncolytic viruses. *Nature* 1972. 237: 486.
- 264 Hambling MH. Hand, foot, and mouth disease associated with coxsackie A9 virus. *Lancet* 1972. 2: 931.
- 265 Hughes RO, Roberts C. Hand, foot, and mouth disease associated with Coxsackie A9 virus. *Lancet* 1972. 2: 751-2.
- 266 Magee WE, Miller OV. Liposomes containing antiviral antibody can protect cells from virus infection. *Nature* 1972. 235: 339-41.
- 267 Sidwell RW, Huffman JH, Khare GP, Allen LB, Witkowski JT, Robins RK. Broad-spectrum antiviral activity of Virazole: 1-beta-D-ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-carboxamide. *Science*

1972. 177: 705-6.
- 268 Anand JK. Hand, foot, and mouth disease. *Lancet* 1973. 2: 272.
- 269 Brown F, Talbot P, Burrows R. Antigenic differences between isolates of swine vesicular disease virus and their relationship to Coxsackie B5 virus. *Nature* 1973. 245: 315-6.
- 270 Bucknall RA, Swallow DL, Moores H, Harrad J. A novel substituted guanidine with high activity in vitro against rhinoviruses. *Nature* 1973. 246: 144-5.
- 271 Graves JH. Serological relationship of swine vesicular disease virus and Coxsackie B5 virus. *Nature* 1973. 245: 314-5.
- 272 Pollack R, Goldman R. Synthesis of infective poliovirus in BSC-1 monkey cells enucleated with cytochalasin B. *Science* 1973. 179: 915-6.
- 273 Albright DJ, Whalen RA, Blacklow NR. Sensitivity of human foetal intestine to interferon. *Nature* 1974. 247: 218-20.
- 274 Harris TJ, Brown F. Correlation of polypeptide composition with antigenic variation in the swine vesicular disease and coxsackie B5 viruses. *Nature* 1975. 258: 758-60.
- 275 Baltimore D. Viruses, polymerases, and cancer. *Science* 1976. 192: 632-6.
- 276 Crocker JF, Ozere RL, Safe SH, Digout SC, Rozee KR, Hutzinger O. Lethal interaction of ubiquitous insecticide carriers with virus. *Science* 1976. 192: 1351-3.
- 277 Lipton HL, Dal Canto MC. Theiler's virus-induced demyelination: prevention by immunosuppression. *Science* 1976. 192: 62-4.
- 278 Lonberg-Holm K, Crowell RL, Philipson L. Unrelated animal viruses share receptors. *Nature* 1976. 259: 679-81.
- 279 Yoon JW, Lesniak MA, Fussganger R, Notkins AL. Genetic differences in susceptibility of pancreatic beta cells to virus-induced diabetes mellitus. *Nature* 1976. 264: 178-80.
- 280 Rosenwirth B, Eggers HJ. Echovirus 12-induced host cell shutoff is prevented by rhodanine. *Nature* 1977. 267: 370-1.
- 281 Porter AG, Fellner P, Black DN, Rowlands DJ, Harris TJ, Brown F. 3'-Terminal nucleotide sequences in the genome RNA of picornaviruses. *Nature* 1978. 276: 298-301.
- 282 Baker DA, Phillips CA. Fatal hand-foot-and-mouth disease in an adult caused by Coxsackievirus 47. *Jama* 1979. 242: 1065.
- 283 Maugh TH, 2nd. Virus isolated from juvenile diabetic. *Science* 1979. 204: 1187.
- 284 Pompei R, Flore O, Marccialis MA, Pani A, Loddo B. Glycyrrhizic acid inhibits virus growth and inactivates virus particles. *Nature* 1979. 281: 689-90.
- 285 Fernandez-Puentes C, Carrasco L. Viral infection permeabilizes mammalian cells to protein toxins. *Cell* 1980. 20: 769-75.
- 286 Krishnan I, Baglioni C. 2'5' oligo(A) polymerase activity in serum of mice infected with EMC virus or treated with interferon. *Nature* 1980. 285: 485-8.
- 287 Ogilvie MM, Tearne CF. Spontaneous abortion after hand-foot-and-mouth disease caused by Coxsackie virus A16. *Br Med J* 1980. 281: 1527-8.
- 288 Toniolo A, Onodera T, Yoon JW, Notkins AL. Induction of diabetes by cumulative environmental insults from viruses and chemicals. *Nature* 1980. 288: 383-5.

- 289 Wilson GL, D'Andrea BJ, Bellomo SC, Craighead JE. Encephalomyocarditis virus infection of cultured murine pancreatic beta-cells. *Nature* 1980. 285: 112-3.
- 290 Brahic M, Stroop WG, Baringer JR. Theiler's virus persists in glial cells during demyelinating disease. *Cell* 1981. 26: 123-8.
- 291 Racaniello VR, Baltimore D. Cloned poliovirus complementary DNA is infectious in mammalian cells. *Science* 1981. 214: 916-9.
- 292 Prabhakar BS, Haspel MV, McClintock PR, Notkins AL. High frequency of antigenic variants among naturally occurring human Coxsackie B4 virus isolates identified by monoclonal antibodies. *Nature* 1982. 300: 374-6.
- 293 Andrew CG, Drachman DB, Pestronk A, Narayan O. Susceptibility of skeletal muscle to Coxsackie A2 virus infection: effects of botulinum toxin and denervation. *Science* 1984. 223: 714-6.
- 294 Baltimore D. Picornaviruses are no longer black boxes. *Science* 1985. 229: 1366-7.
- 295 Harrison SC. First comparison of two animal viruses in three dimensions. *Nature* 1985. 317: 382-4.
- 296 Smith TJ, Kremer MJ, Luo M, Vriend G, Arnold E, Kamer G, Rossmann MG, McKinlay MA, Diana GD, Otto MJ. The site of attachment in human rhinovirus 14 for antiviral agents that inhibit uncoating. *Science* 1986. 233: 1286-93.
- 297 Chow M, Newman JF, Filman D, Hogle JM, Rowlands DJ, Brown F. Myristylation of picornavirus capsid protein VP4 and its structural significance. *Nature* 1987. 327: 482-6.
- 298 Luo M, Vriend G, Kamer G, Minor I, Arnold E, Rossmann MG, Boege U, Scraba DG, Duke GM, Palmenberg AC. The atomic structure of Mengo virus at 3.0 Å resolution. *Science* 1987. 235: 182-91.
- 299 Sedivy JM, Capone JP, RajBhandary UL, Sharp PA. An inducible mammalian amber suppressor: propagation of a poliovirus mutant. *Cell* 1987. 50: 379-89.
- 300 Trono D, Pelletier J, Sonenberg N, Baltimore D. Translation in mammalian cells of a gene linked to the poliovirus 5' noncoding region. *Science* 1988. 241: 445-8.
- 301 Edery I, Petryshyn R, Sonenberg N. Activation of double-stranded RNA-dependent kinase (dsl) by the TAR region of HIV-1 mRNA: a novel translational control mechanism. *Cell* 1989. 56: 303-12.
- 302 White JM, Littman DR. Viral receptors of the immunoglobulin superfamily. *Cell* 1989. 56: 725-8.
- 303 Duke GM, Osorio JE, Palmenberg AC. Attenuation of Mengo virus through genetic engineering of the 5' noncoding poly(C) tract. *Nature* 1990. 343: 474-6.
- 304 Huang JT, Schneider RJ. Adenovirus inhibition of cellular protein synthesis involves inactivation of cap-binding protein. *Cell* 1991. 65: 271-80.
- 305 Macejak DG, Sarnow P. Internal initiation of translation mediated by the 5' leader of a cellular mRNA. *Nature* 1991. 353: 90-4.
- 306 Bergelson JM, Shepley MP, Chan BM, Hemler ME, Finberg RW. Identification of the integrin VLA-2 as a receptor for echovirus 1. *Science* 1992. 255: 1718-20.

- 307 Eisner R. Finding out how a viral hitchhiker snags a ride. *Science* 1992. 255: 1647.
- 308 Pilipenko EV, Gmyl AP, Maslova SV, Svitkin YV, Sinyakov AN, Agol VI. Prokaryotic-like cis elements in the cap-independent internal initiation of translation on picornavirus RNA. *Cell* 1992. 68: 119-31.
- 309 Cook DN, Beck MA, Coffman TM, Kirby SL, Sheridan JF, Pragnell IB, Smithies O. Requirement of MIP-1 alpha for an inflammatory response to viral infection. *Science* 1995. 269: 1583-5.
- 310 Bergelson JM, Cunningham JA, Droguett G, Kurt-Jones EA, Krithivas A, Hong JS, Horwitz MS, Crowell RL, Finberg RW. Isolation of a common receptor for Coxsackie B viruses and adenoviruses 2 and 5. *Science* 1997. 275: 1320-3.
- 311 Hayflick L. SV40 and human cancer. *Science* 1997. 276: 337-8.
- 312 Benoist C, Mathis D. Autoimmunity. The pathogen connection. *Nature* 1998. 394: 227-8.
- 313 Plotkin SA, Koprowski H. Responding to The River. *Science* 1999. 286: 2450.
- 314 Schumacher TN. Immunology. Accessory to murder. *Nature* 1999. 398: 26-7.
- 315 Sigal LJ, Crotty S, Andino R, Rock KL. Cytotoxic T-cell immunity to virus-infected non-haematopoietic cells requires presentation of exogenous antigen. *Nature* 1999. 398: 77-80.
- 316 Hooper E. Of chimps and men. *Science* 2000. 287: 233.
- 317 Cohen J. AIDS origins. Disputed AIDS theory dies its final death. *Science* 2001. 292: 615.
- 318 Block SM. A not-so-cheap stunt. *Science* 2002. 297: 769-70; author reply -70.
- 319 Carmichael GG. Medicine: silencing viruses with RNA. *Nature* 2002. 418: 379-80.
- 320 Couzin J. Bioterrorism. A call for restraint on biological data. *Science* 2002. 297: 749-51.
- 321 Gitlin L, Karelsky S, Andino R. Short interfering RNA confers intracellular antiviral immunity in human cells. *Nature* 2002. 418: 430-4.
- 322 Lyle JM, Bullitt E, Bienz K, Kirkegaard K. Visualization and functional analysis of RNA-dependent RNA polymerase lattices. *Science* 2002. 296: 2218-22.
- 323 Ball P. Synthetic biology: starting from scratch. *Nature* 2004. 431: 624-6.
- 324 Coyne CB, Bergelson JM. Virus-induced Abl and Fyn kinase signals permit coxsackievirus entry through epithelial tight junctions. *Cell* 2006. 124: 119-31.
- 325 Modlin JF. Enterovirus deja vu. *N Engl J Med* 2007. 356: 1204-5.
- 326 Coleman JR, Papamichail D, Skiena S, Futcher B, Wimmer E, Mueller S. Virus attenuation by genome-scale changes in codon pair bias. *Science* 2008. 320: 1784-7.
- 327 Watch your back. *Nature* 2009. 459: 751-2.
- 328 Desmurget M, Reilly KT, Richard N, Szathmari A, Mottolese C, Sirigu A. Movement intention after parietal cortex stimulation in humans. *Science* 2009. 324: 811-3.
- 329 von Herrath M. Diabetes: A virus-gene collaboration. *Nature* 2009. 459: 518-9.
- 330 Raines KS, Salha S, Sandberg RL, Jiang H, Rodriguez JA, Fahimian BP, Kapteyn HC, Du J, Miao J. Three-dimensional structure determination from a single view. *Nature* 2010. 463: 214-7.
- 331 Pennisi E. Microbiology. Gut bacteria lend a molecular hand to viruses. *Science* 2011. 334: 168.
- 332 Wang G, Yu H, Cong W, Katsevich A. Non-uniqueness and instability of 'ankylography'. *Nature* 2011. 480: E2-3.

- 333 Wei H. Fundamental limits of 'ankylography' due to dimensional deficiency. *Nature* 2011. 480: E1.
- 334 Jiang M, Wei D, Ou WL, Li KX, Luo DZ, Li YQ, Chen E, Nong GM. Autopsy findings in children with hand, foot, and mouth disease. *N Engl J Med* 2012. 367: 91-2.
- 335 Seiff A. Cambodia unravels cause of mystery illness. *Lancet* 2012. 380: 206.
- 336 Neculai D, Schwake M, Ravichandran M, Zunke F, Collins RF, Peters J, Neculai M, Plumb J, Loppnau P, Pizarro JC, Seitova A, Trimble WS, Saftig P, Grinstein S, Dhe-Paganon S. Structure of LIMP-2 provides functional insights with implications for SR-BI and CD36. *Nature* 2013. 504: 172-6.
- 337 Within reach. *Nature* 2014. 511: 263-4.
- 338 Acevedo A, Brodsky L, Andino R. Mutational and fitness landscapes of an RNA virus revealed through population sequencing. *Nature* 2014. 505: 686-90.
- 339 Artenstein AW, Poland GA. Perspective: Elimination round. *Nature* 2014. 507: S16.
- 340 Feder HM, Jr., Bennett N, Modlin JF. Atypical hand, foot, and mouth disease: a vesiculobullous eruption caused by Coxsackie virus A6. *Lancet Infect Dis* 2014. 14: 83-6.
- 341 Harris PNA, Wang AD, Yin M, Lee CK, Archuleta S. Atypical hand, foot, and mouth disease: eczema coxsackium can also occur in adults. *Lancet Infect Dis* 2014. 14: 1043.
- 342 Kernbauer E, Ding Y, Cadwell K. An enteric virus can replace the beneficial function of commensal bacteria. *Nature* 2014. 516: 94-8.
- 343 Wang Y, Pfeiffer JK. Microbiology: a backup for bacteria. *Nature* 2014. 516: 42-3.
- 344 Chen YH, Du W, Hagemeyer MC, Takvorian PM, Pau C, Cali A, Brantner CA, Stempinski ES, Connelly PS, Ma HC, Jiang P, Wimmer E, Altan-Bonnet G, Altan-Bonnet N. Phosphatidylserine vesicles enable efficient en bloc transmission of enteroviruses. *Cell* 2015. 160: 619-30.
- 345 Lin JN, Lin CL, Lin MC, Lai CH, Lin HH, Yang CH, Sung FC, Kao CH. Risk of leukaemia in children infected with enterovirus: a nationwide, retrospective, population-based, Taiwanese-registry, cohort study. *Lancet Oncol* 2015. 16: 1335-43.
- 346 Grubaugh ND, Andersen KG. Experimental Evolution to Study Virus Emergence. *Cell* 2017. 169: 1-3.
- 347 Qian G, Zhou CC. A child with nail changes. *BMJ* 2017. 359: j5192.