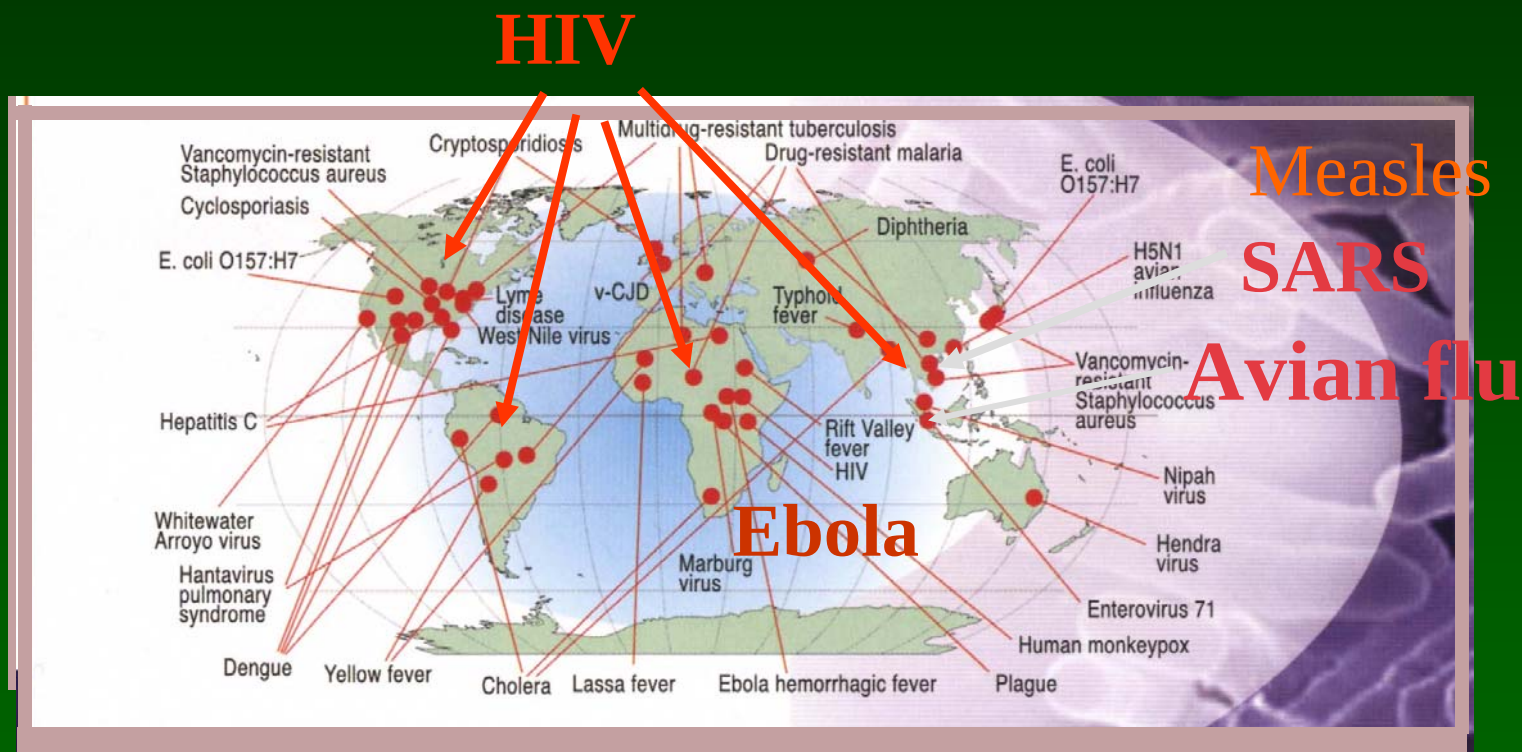


SARS 和 禽流感會再來嗎?

成功大學 賴明詔

Dec. 9, 2007

近廿年新興及再發傳染病疫情區



Courtesy of Dr. Anthony Fauci, NIAID

病毒的大小

乒乓球	5 公分 (10^{-2} 米)
頭髮	1 毫米 (10^{-3} 米)

顯微鏡



人的細胞	10 微米 (10^{-5} 米)
細菌	1 微米 (10^{-6} 米)

電子顯微鏡

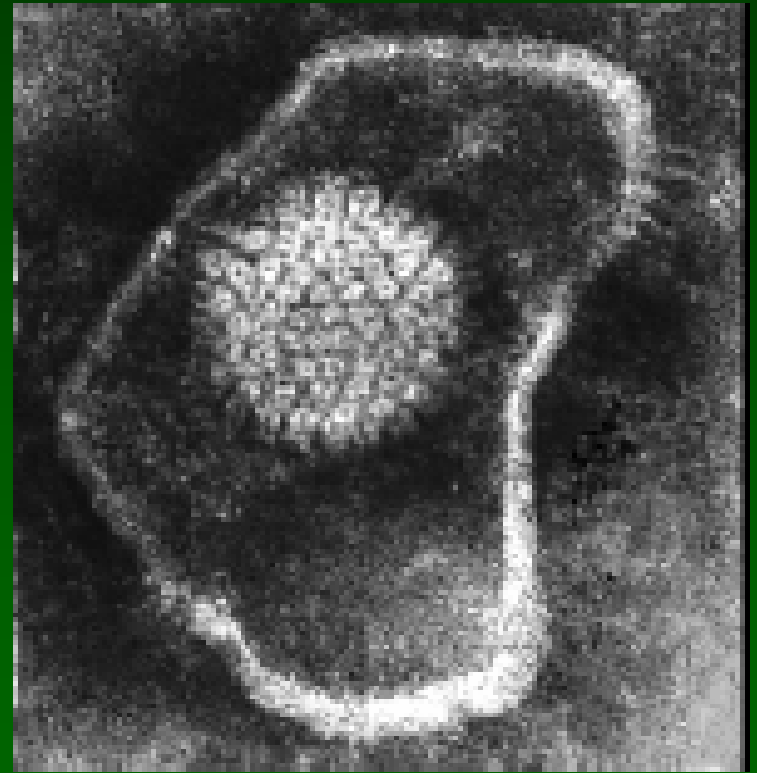
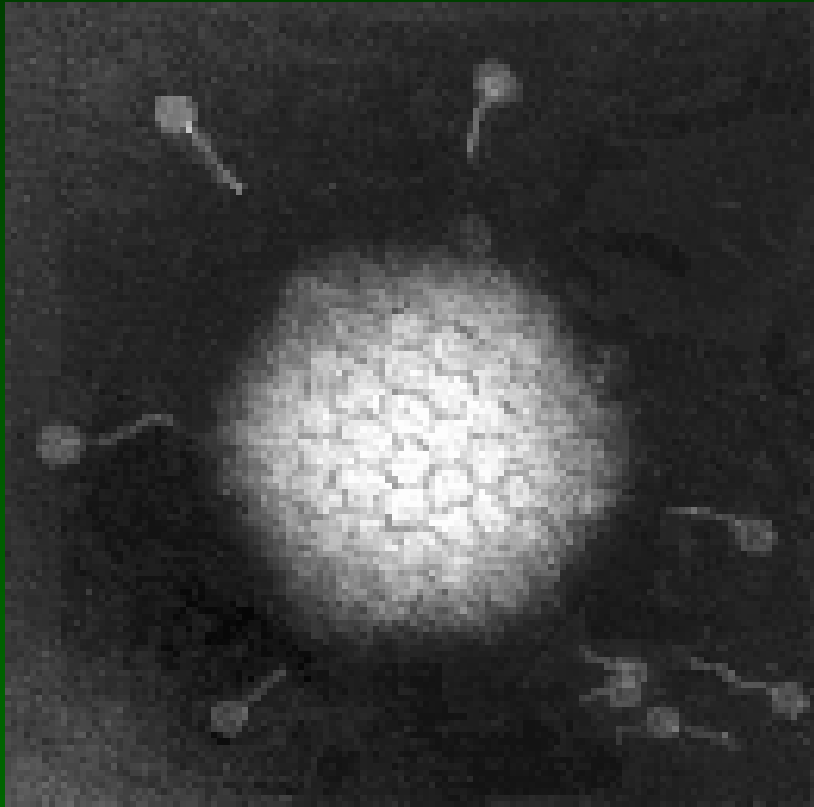


病毒	0.1 微米 (10^{-7} 米) : 100奈米
----	-------------------------------

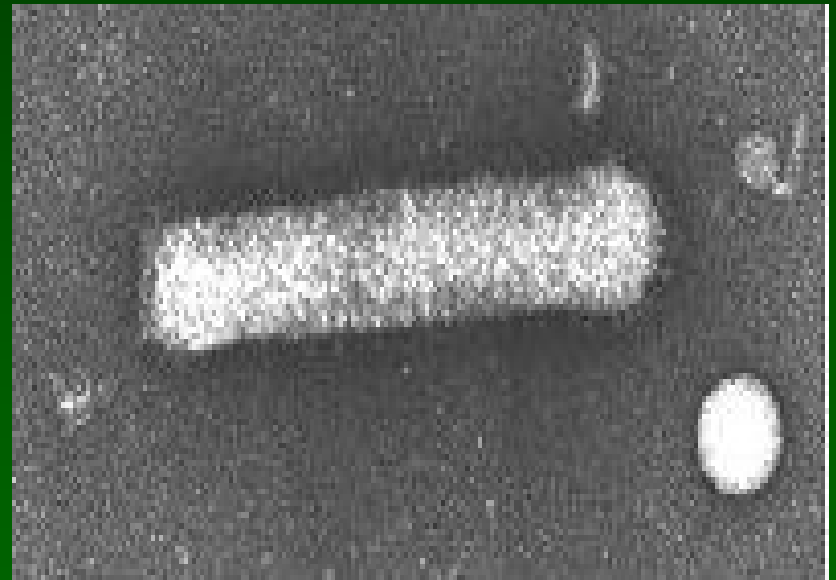
蛋白質DNA	0.01 微米 (10^{-8} 米) : 10奈米
--------	-------------------------------

❖ 如果病毒像乒乓球的大小，
乒乓球就像台灣從南到北的大小。

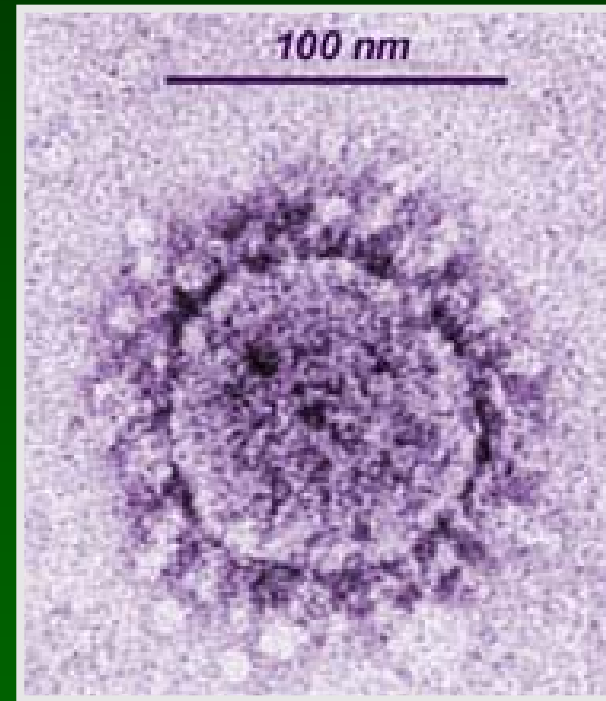
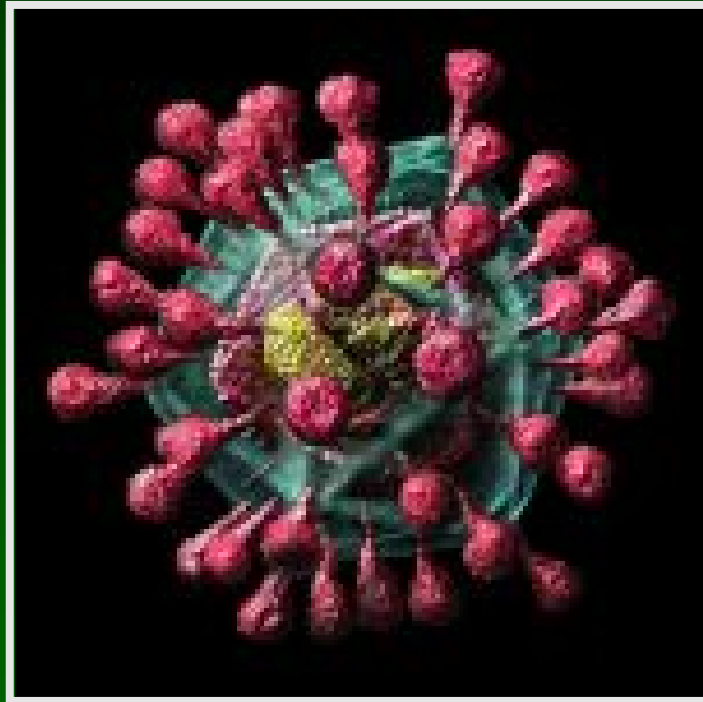
病毒形狀



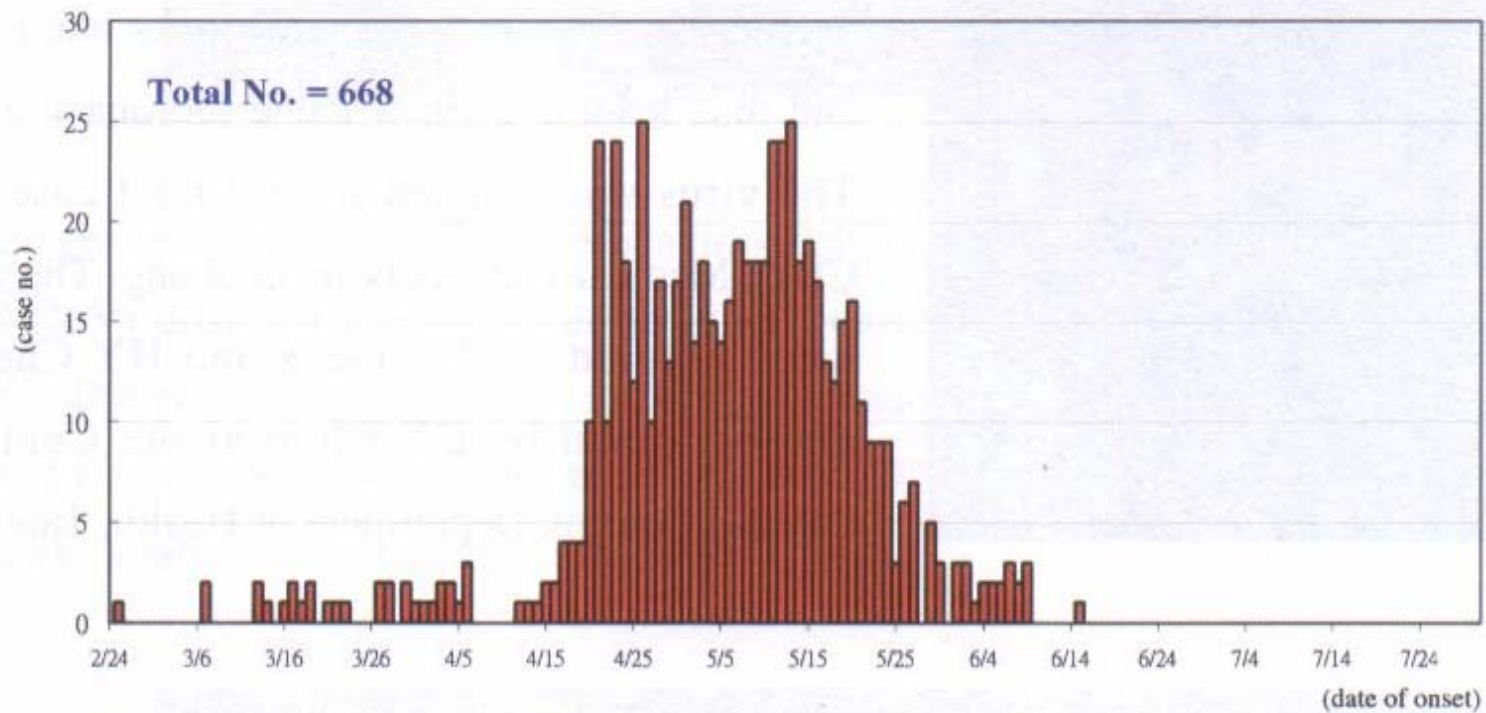
Virus morphology



Coronavirus (冠状病毒): RNA



台灣SARS可能病例統計表



Epidemiological Curve of SARS Probable Cases in Taiwan by 31 July 2003

SARS病毒從何而來？

- 果子狸（廣東市場）帶有類似SARS的病毒
- 市場野生動物商人多有SARS的抗體
- 果子狸是直接的媒介嗎？

Palm Civet Cat (果子狸) : The origin of SARS?



SARS抗體的發生率

• 野生動物商人	40	%
• 屠夫	20	%
• 蔬菜商	5	%
• 一般人	0	%

SARS的來源是何種動物？

- SARS：蝙蝠 → ? --> 果子狸 → 人
- 依波拉病毒：蝙蝠 → 人 (?)
- 泥巴病毒：蝙蝠 → 豬 → 人
- 愛滋病毒：非洲的猴子
- 西尼羅病毒：鳥 → 蚊子 → 人
- 流行性感冒：家禽、豬、馬 → 人

SARS病毒還會再回來嗎？

有可能, 因為在野外 蝙蝠 或其他動物
還帶有類似SARS病毒, 但人的SARS
病毒在何處尚不明

會不會像Ebola病毒 經常回來?
動物類SARS病毒可能再突變

但不太可能引起大流行, 因為防範
隔離措施做的很好

SARS的治療與疫苗

仍無定論

流行性感 冒病毒 (Orthomyxovirus)

QuickTime?and a TIFF (Uncompressed) decompressor are needed to see this picture.

感冒的定義

傷風感冒:由各種不同的病毒引起

鼻病毒(Rhinovirus)、冠狀病毒(coronavirus)、
腺病毒(Adenovirus)等等

流行性感冒:由流行性感

冒病毒(Influenza virus)引起，
傳染性較高，每年季節性發生

禽流感:由禽類直接傳給人的病毒

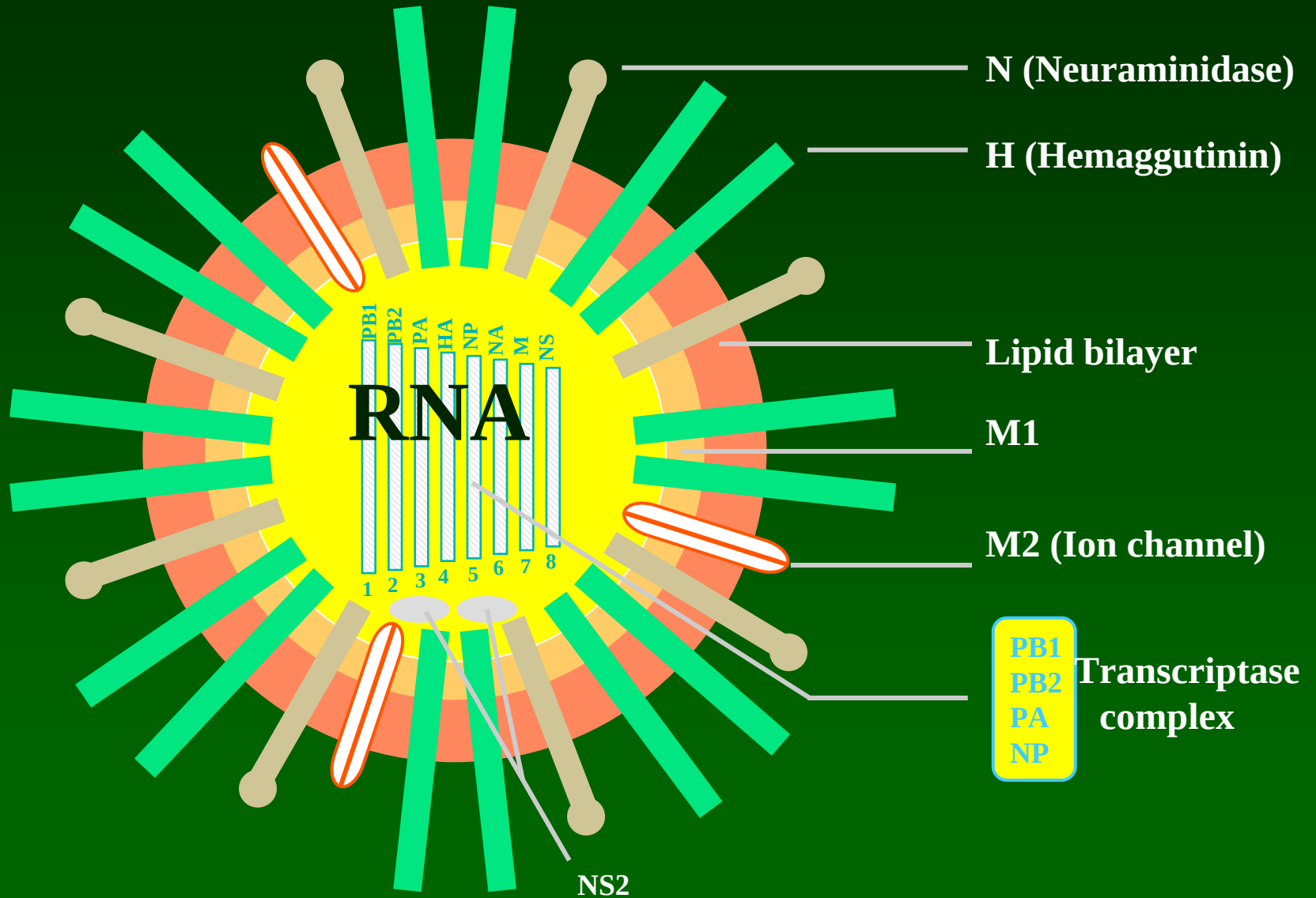
世界性大流感(pandemic flu):短期內可傳播全球的大流感(人傳人)
1918(西班牙流感)、1957-1958(亞洲流感)、
1968(香港流感)

流感病毒的分類

- A型流感：人、動物（鳥，豬，馬）
- B型流感：人
- C型流感：人，溫和疾病

A/Hong Kong/1/1997(H5N1)

流感病毒



流感病毒的蛋白質 (I)

Hemagglutinin (H):

集合唾液酸 sialic acid (細胞受體)

幫助病毒感染細胞

誘發保護抗體

Neuraminidase (N):

分解唾液酸 sialic acid

幫助病毒在體內擴散

❖ 2個主要抗原: hemagglutinin (H) and neuraminidase (N).

16 個主要的 H 型 (H 1-16)

9 個主要的 N 型 (N 1-9)

只有 3 個H型 H (1-3) and 2個N型
N (1, 2)能感染人類 (H1N1, H3N2).
其餘的病毒(如:H5N1, H5N2, 等等)
主要為禽病毒與豬病毒。

流感病毒的蛋白質 (II)

- PA, PB1, PB2: polymerase (製造RNA的酵素)
- M2 (ion channel): 讓病毒可以自由進出細胞的蛋白質
- NS1: 抑制干擾素的蛋白質

流感病毒的RNA基因

- 每一病毒有8段RNA病毒之間，容易互相交換
- RNA基因容易突變，造成每年有新種病毒出現

抗原的大變換(Antigenic shifts)

- ❖ H或N的全盤性改變:起因於人類病毒和動物病毒(例如禽病毒)同時感染一個動物(豬)或人，而交換部份RNA片段，導致人病毒帶有新的H或N蛋白。
- ❖ 病毒因而帶有新的抗原或可以感染新的物種。
- ❖ 往往因此可引起世界性的大流行。

抗原的漸進式小變換(Antigenic drift)

- ❖ 在H或N基因裡的少數胺基酸，因突變而改變
- ❖ 此為造成每年度流感出現的原因
- ❖ 突變累積後，亦可能造成世界性流行流感

禽病毒如何能變成人病毒呢?

- 突變: 可能需要累積25個胺基酸的變化?

H: 1 or 2 amino acids

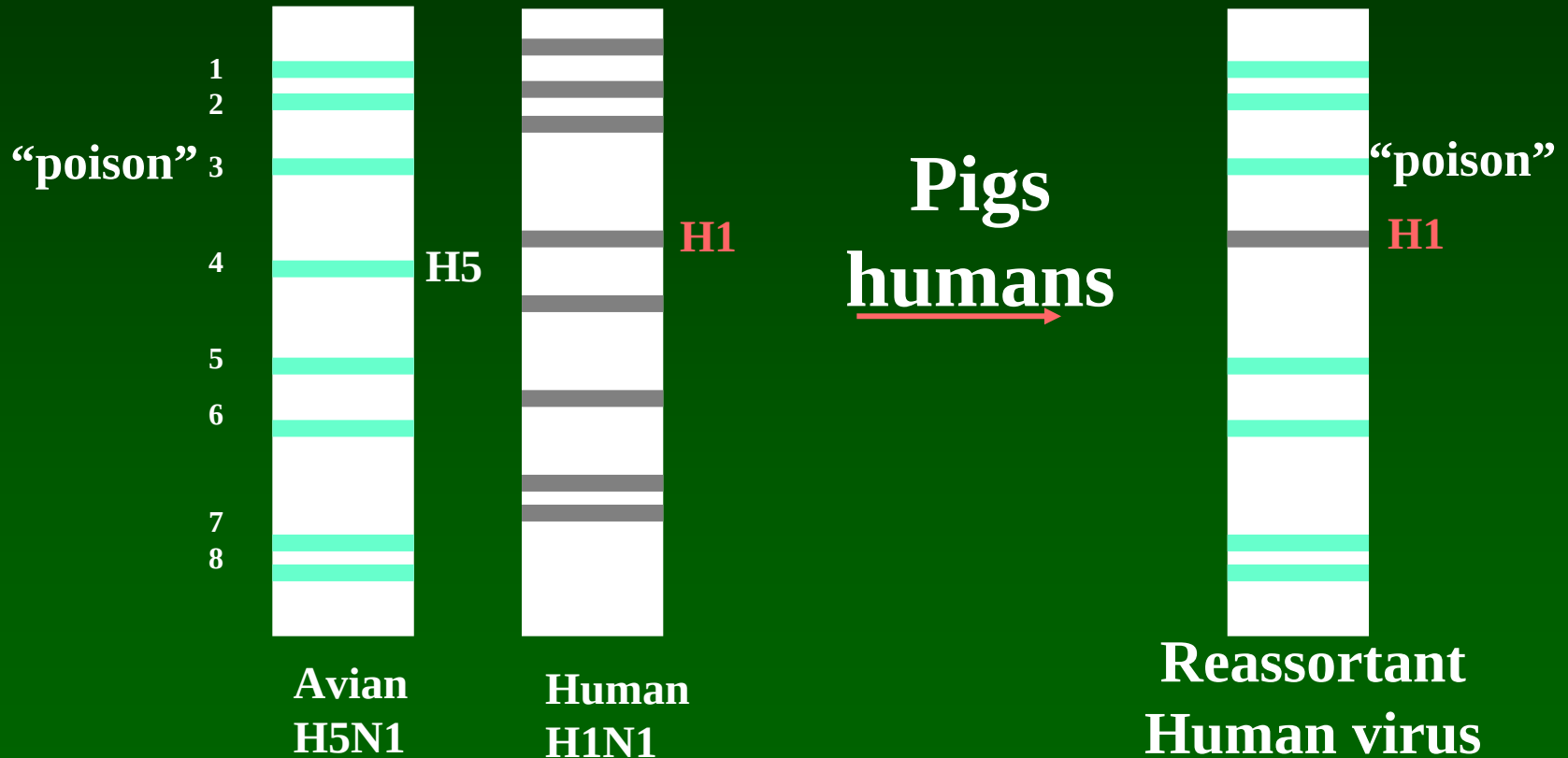
PA: 4 or 5 amino acids?

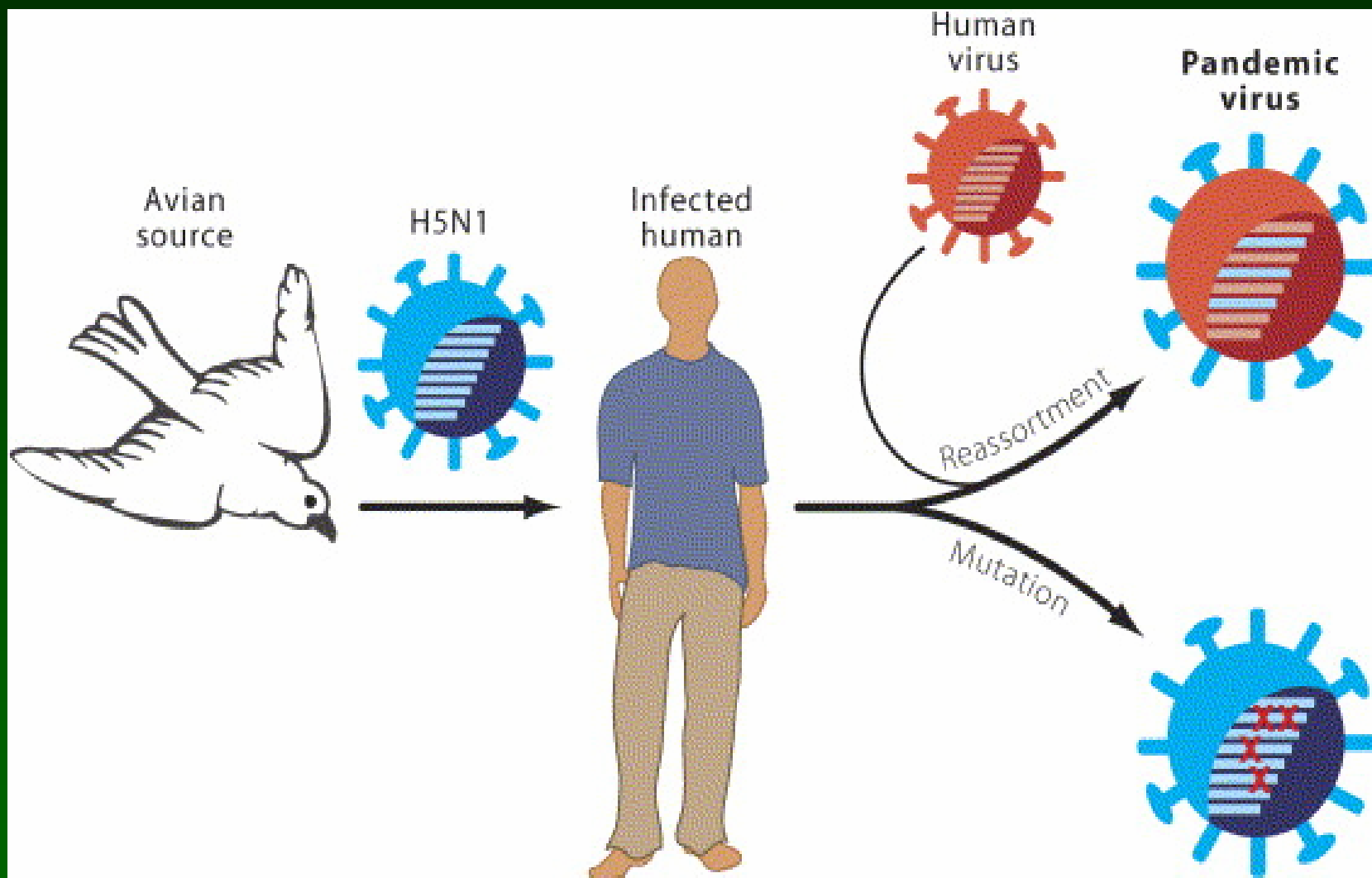
PB1: 1 amino acid?

PB2: 2 amino acids?

- 重組: 同一人或動物體內，同時感染禽病毒與人病毒，使倆個不同病毒能於同一體內交換基因

RNA 重組(reassortment)





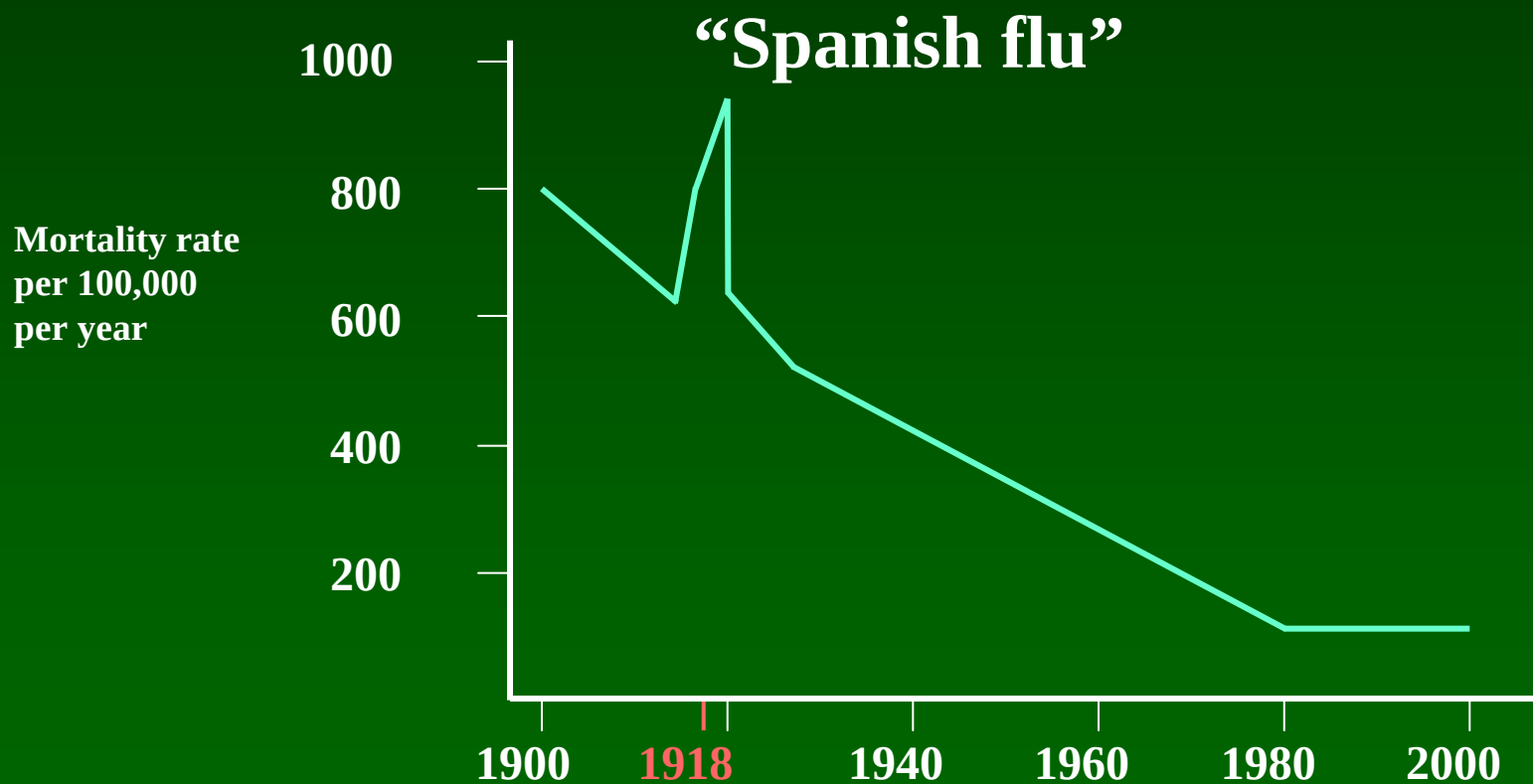
歷史上三大流感病毒的起源

- 西班牙流感 (1918): 衍生自禽流感(H1N1)
(來源不明)
- 亞洲流感 (1958): “病毒基因重組 (H2N2)”
— 得自禽流感的 H, N and PB1
- 香港流感 (1968): “病毒基因重組 (H3N2)”
— 得自禽流感的 H3, PB1

1918西班牙流感病毒的復活

- 以伏碼林保存患者肺部組織：使RNA供PCR用
- 取永凍層裡阿拉斯加人的肺部組織 an Alaskan body in permafrost
- 完成病毒RNA序列排序 (2005)
- 化學合成完整的病毒基因，並注入細胞內
- Eureka! 活性病毒誕生 (2005)
- 老鼠帶強烈毒性

美國每年死亡率 (1900年-2000年)



為何1918西班牙流感病毒 毒性如此強烈？

- H: 容易感染細胞
- N: 幫助H更能感染細胞
- PB1: 幫助病毒在細胞內生長
- NS1?: 抑制干擾素，讓病毒可以在
體內繁殖

全球性人類流感爆發機制

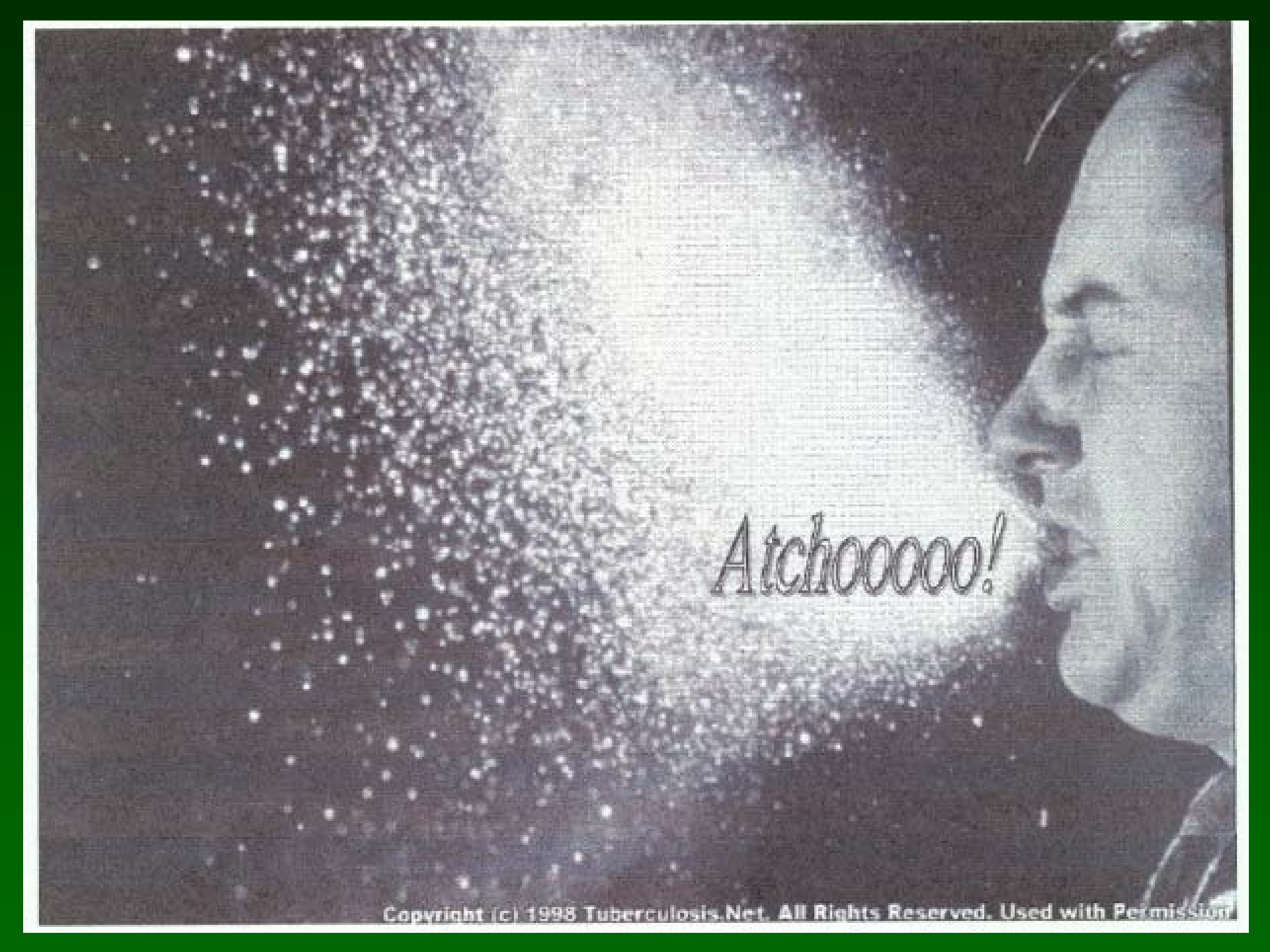
- RNA 重組 (reassortment)
 - 在同一動物或人體內，同時感染禽流感與人流感，而產生基因交換(Antigenic Shift)，讓人流感H蛋白取代禽流感病毒H蛋白
- 禽流感病毒基因突變的累積，讓禽流感病毒H蛋白可以容易感染人類 而且由人傳人

全球性流感(pandemic flu)可能爆發嗎？

- 帶高病原的禽流感(H5N1)已經四處擴散、且能感染人(336例 206死)
- 在候鳥群裡，禽病毒已根深蒂固
- 病毒基因突變不斷的累積；新病毒毒性逐漸增強並能感染更多動物
- 一般大眾缺乏對H5的抗體
- 有些H5N1病毒對Tamiflu 有抗藥性
- 但目前病毒的演化並沒有變得更像人病毒
- 應預防嚴重的季節性流感

預防禽流感的方法

- 良好的個人衛生及公衛措施
 - 常洗手、咳嗽時戴口罩、生病時在家休息、避免人禽接觸、避免進出人潮擁擠之公共場所
- 高風險工作人員使用抗病毒藥
- 疫苗



Atchoooooo!



抗病毒藥物

- Anti-M2. **Amantadine** and **Rimantadine**: 大部分的H5N1病毒對此藥已有抗藥性
- Anti-Neuraminidase. **Relenza** (Zanamivir) and **Tamiflu** (Oseteltamivir)

Tamiflu的效用

- 縮短發病症狀期間，從4天減為3天
- 降低症狀的嚴重性
- 防止病毒對外擴散
- 須於發病的初兩天服用
- 不適用於普及化，以免人體產生抗藥性

疫苗是什麼？

死的病毒

毒性去除掉的病毒

病毒的蛋白質

注射後可引起抗體的產生

抗體可保護人體不被病毒感染

現在有有效的禽流感疫苗嗎？

- 傳統的H5N1疫苗免疫性低
- 未來可能引起大流行的病毒仍不可知
- 病毒可殺死雞蛋，不易製造疫苗
- 全球製造疫苗的工廠仍有限。

季節性流感疫苗

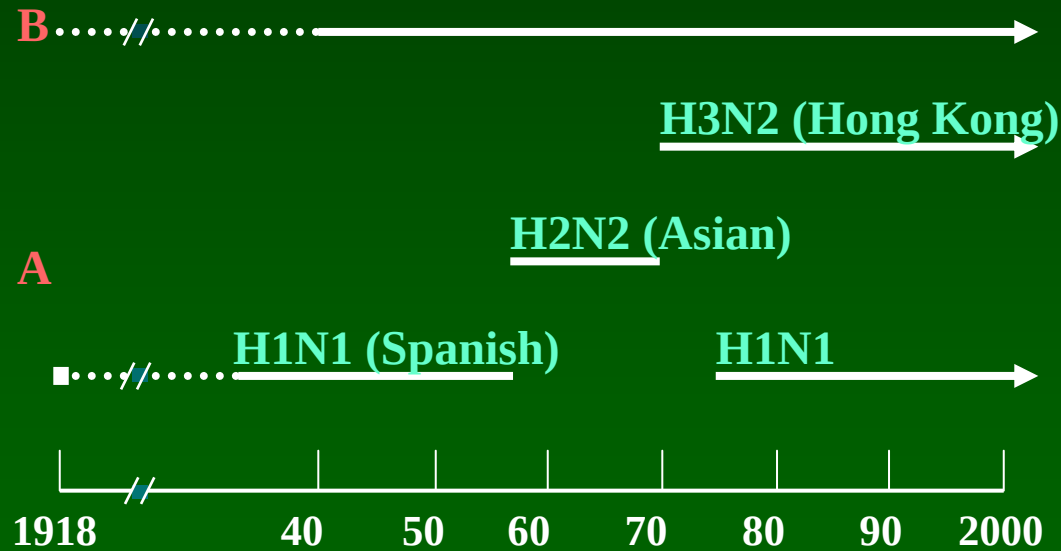
❖ 非活性的流感病毒疫苗

- 因為病毒抗原的變化(antigenic drift)，每年都須準備新的疫苗。預測的病毒型須事先經過重組，並在雞蛋中培養，最後再以化學方法去其活性。
- 新疫苗的研製須耗時6-8個月。
- 全球只有10個國家有疫苗製造廠。

季節性流感疫苗含三種病毒

- A型 (H1N1)
- A型 (H3N2)
- B型

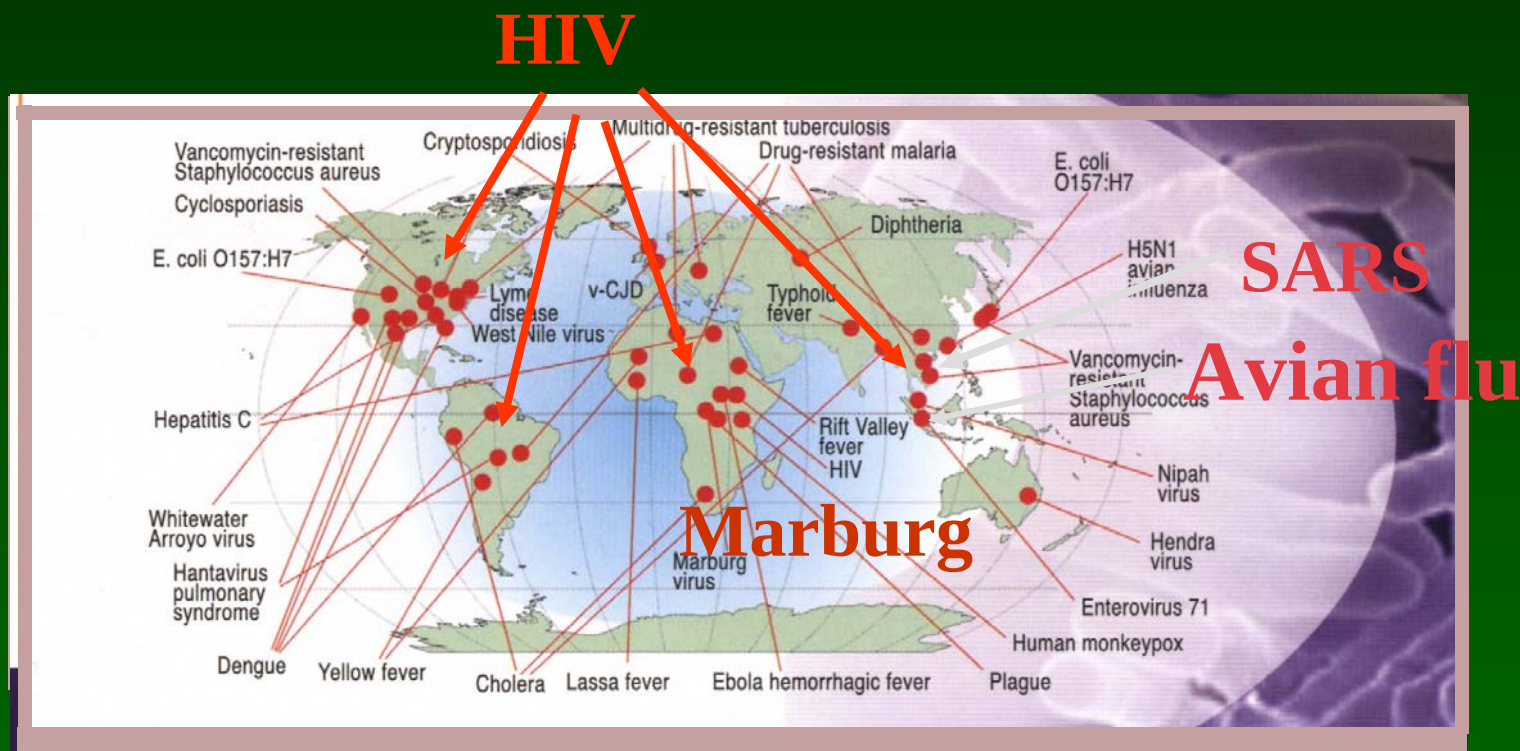
不同時期出現的流感病毒種類



政府單位能做什麼？

- 建立良好的公衛回應網路(public health response network)
- 禽鳥的檢疫
- 建立製造疫苗的基礎建設
- 國際合作以防止病毒入侵
- 加強抗病毒藥物與疫苗的研發，並了解病毒的治病機制

近廿年新興及再發傳染病疫情區



Courtesy of Dr. Anthony Fauci, NIAID

為何新病毒的出現越來越多

1. 人類侵犯野外自然的環境
2. 國際交通的頻繁
3. 藥物及醫療工具的濫用
4. 科學的進步及檢驗方法的改良

新舊病毒會繼續出現嗎？

- 在自然界還有很多已知或未知的病毒
- 病毒不容易完全消滅
- 人類與病毒需和平共存