

知識天地

對抗登革疾病的第三條路

林宜玲副研究員(生物醫學科學研究所)

二次世界大戰之後登革病毒在全球熱帶及亞熱帶地區造成流行，近 50 年來不只登革病例數增加了，發生登革病例的國家數也陸續增加了。每年預估有 5 千萬至 1 億人受到了登革病毒感染，這些受感染者可能沒有症狀，也可能產生致死率低但相當令人不舒服的登革熱，而少數的感染者則有可能產生較嚴重的登革出血熱和登革休克症候群。登革病毒主要靠埃及斑蚊來傳播，埃及斑蚊在臺灣的分佈主要在濁水溪以南，因此臺灣南部地區也較常有登革病例的傳出。與我們鄰近的東南亞國家比起來，臺灣的登革防治是做得相當不錯的，近來年臺灣最大的一次登革流行發生在 2002 年，共有 5388 個病例，其他年度大多維持在數百人左右。而鄰近國家則每年大多有上萬個登革病例，臺灣和這些地區有密集人員的往來，也不斷地引入了新的登革病毒，這在有埃及斑蚊的環境中相當容易造成流行，對我們的健康與公衛系統是一個相當大的挑戰與負擔。

是否有什麼好的防治登革之道呢？基本上沒有登革病媒蚊就沒有典型登革熱，沒有典型登革熱就沒有登革出血熱，但要根絕蚊子又談何容易呢！針對病毒方面，一般的研究多著重於抗病毒藥物與疫苗研發兩方面。疫苗的研發工作在 70 年代即已開始，但一般認為二次登革感染有可能是造成嚴重登革症狀的一個原因，這主要是因為登革病毒可分為四個血清型，彼此之間沒有交互中和性；也就是說若被某一型登革病毒感染後，這個人會對這一型的登革病毒有免疫力，但還是會被其他三型的登革病毒所感染。而且因為不同型別登革病毒間的交互作用，第一次登革病毒感染時所產生的抗體，不只不能中和後續的不同型別登革病毒，還可能增加它的感染能力，產生所謂的「抗體增強作用」，而導致二次登革感染時較嚴重的症狀。這個理論對於登革疫苗研發造成了相當大的困擾，一般的疫苗都是先行注射病毒，使體內產生抗體和其他的免疫因子，待這個人受到感染時，就能很快地產生免疫力來對抗這個病毒。但是在登革的例子中，若是有不同型別的抗體存在下，可能反而造成嚴重的登革出血熱，完全抵觸了基本疫苗的概念，再加上缺乏好的登革病毒感染的動物模式，所以登革疫苗研發進展地相當緩慢。近年來的研究方向是製備並同時施打含四種血清型的登革疫苗，以期體內能產生對抗四型登革病毒的免疫力，目前已經有一些不錯的人體試驗結果，大規模的人體確效試驗也在規劃當中，但是這樣的疫苗是否就完全沒有造成嚴重登革症狀的潛在危險呢？這恐怕是許多人心中的疑慮，而影響了登革疫苗未來的全球普及應用。抗病毒藥物則是對抗登革病毒的另一個選擇，近年來也有一些藥廠投入了抗登革病毒藥物的研發，利用高效能的篩選方法來找尋可能的藥物標的，這部分的研發大多還在實驗室階段，還有相當多的工作必須進行與完成。另外還有一個實際應用上的問題，一般病人體內登革病毒的複製多發生在症狀的早期，若無法在發病早期就診斷為登革病毒感染而投與藥物，那也將無法發揮其效果。鑒於相當多疾病的早期都有類似的發燒頭痛等症狀，抗病毒藥物在登革防治上恐有其應用上的局限與困難。

基本上登革最大的問題就是嚴重登革出血熱和登革休克症候群，若是能避免大家所害怕的死亡病例的發生，那登革對人類的威脅也將大為降低，而問題就是我們並不清楚為什麼會有嚴重登革症狀的產生。除了上述的二次登革感染之外，不同的登革病毒株和個人的狀況也都可能是造成的原因。一般認為在嚴重登革病人體內，有較高的病毒複製和過量的免疫活化，這些異常的免疫因子則造成了出血和休克等症狀。目前的治療方法多採治標性原則，給予適當的體液補充以及其它支持性療法，較有經驗的國家可將登革死亡率控制在 1% 左右，但臺灣地區的數據則高達約 10%，這可能與我們的病例多為成人並有其他疾病，不同於東南亞地區多為兒童病例有關，但在臨床處理登革病人方面我們仍有可加強的空間。另外我們若能瞭解嚴重登革的致病機轉，針對這些原因研發有效的治療方法，那將可對病人提供較有助益的治療方式。登革病人體內顯然有一些能對抗病毒的「好免疫力」，也有一些會造成病徵的「壞免疫力」，問題是要如何在不影響「好免疫力」的情況下，只去除掉「壞免疫力」呢？若給予類固醇來抑制發炎反應，可能會將好的和壞的免疫力都抑制了。若針對下游的免疫因子進行拮抗，那可能會無法防堵所有的有害因子，而達不到成效。因此我們若能找到登革病毒觸發「壞免疫力」的樞紐，在上游就特定地將這個開關關掉，那將

不會影響到「好免疫力」的產生，也不會有拮抗下游因子時掛一漏萬的情形，則較易收事半功倍之效。

這個想法在最近的一個研究中付諸實現了，陽明大學與本院基因體中心合聘研究員謝世良教授研究團隊，與國內數個單位包括了本院翁啟惠院長以及筆者等合作，發現登革病毒會與人類細胞表面一個稱為 CLEC5A 的凝集素受體結合，結合之後並不造成病毒進入細胞內進行複製，而會傳遞一個訊息誘發細胞產生各種例如 TNF- α 、IL-6、IL-8、MIP-1 α 、IP-10 等發炎性細胞激素。若是阻斷了 CLEC5A 與登革病毒的結合，則會大為降低人類細胞產生這些發炎因子，但不會影響到抗病毒干擾素的產生，顯示 CLEC5A 可能扮演了上述登革病毒觸發「壞免疫力」的樞紐。進一步我們利用一個缺乏 Stat1 免疫有缺陷，而登革病毒會在其體內造成出血和死亡的小鼠模式，也發現若注射拮抗 CLEC5A 的單株抗體，則可有效地降低登革病毒造成的出血和死亡，並延長小鼠的存活時間。這個研究結果開啟了在疫苗以及抗病毒藥物之外，防治登革的一個嶄新方向，若是在人體內阻絕掉登革病毒與 CLEC5A 的結合，也可以不影響抗病毒干擾素而只降低發炎性細胞激素的產生，那將有可能用來防止病程惡化至嚴重登革出血熱和登革休克症候群，而達到避免死亡病例的發生。這個治療方法要能實現仍須將目前由老鼠而來的 CLEC5A 單株抗體擬人化，以利施打於人體內，並須進一步進行擬人化抗體的確效實驗，再經人體試驗確定其安全性後，才有可能在登革病人身上測試其有效性。這雖然仍是一條漫長的路，但期許我們的研究能為這條漫漫長路指引一個明確的方向。

參考文獻:

1. Chen ST, Lin YL, Huang MT, Wu MF, Cheng SC, Lei HY, Lee CK, Chiou TW, Wong CH, and Hsieh SL. 2008. CLEC5A is critical for dengue-virus-induced lethal disease. *Nature* 453: 672-676.