

由臺大醫院首例 H7N9 流感案例淺談新型流感之防治

文 / 林淑文老師

十年前發生的 SARS 使人聞之色變，它徹底地改變了民眾與醫療人員的醫療衛生習慣，直到今日在醫療院所，還常發現大家以口罩相見，看不出對方的廬山真面目。因為對 SARS 的記憶猶新，當今年 2、3 月首度傳出中國大陸上海、江蘇一帶發現人類感染 H7N9 流行性感冒（簡稱「流感」）病毒、死亡率高達 27.7% 時，H7N9 可能引起像 SARS 大流行的恐懼又從人們的心底被喚醒。

本校附設醫院於 2013 年 4 月 20 日「有幸」收治了國內首例境外移入的 H7N9 病例。病人 3 月底到蘇州出差，返台後出現高燒、盜汗及倦怠的情形，但沒有呼吸道及腸胃道症狀。雖然就醫後已開始服用克流感（oseltamivir, Tamiflu[®]），但病情仍急轉直下，轉入本院後由內外科成立醫療小組共同照護，並安排進入負壓隔離加護病房搶救治療，使用呼吸器、葉克膜體外循環維生系統（ECMO）、洗腎等多項支持性療法，並將口服的抗流感藥物改為靜脈注射的 peramivir(Rapiacta[®]），以確保良好的生體可用率、也同時避免可能因抗藥性造成的療效不佳。由於病情持續惡化，治療 SARS 的經驗讓醫師們高度懷疑這與病毒引起的體內細胞激素風暴（cytokine storm）有關，因此醫療團隊嘗試給予抗細胞激素的生物製劑安挺樂（tocilizumab, Actemra[®]），成功平息了病人體內過度激化的發炎反應，順利於 5 月底康復出院；這可能是全世界第一個用類風溼性關節炎藥物治療急性呼吸道病毒感染的例子。本院經由跨科部的醫療團隊合作治療了病人，獲得中央流行疫情指揮中心頒發的獎座，表揚本院發揮高度專業與對國內防疫工作的重大貢獻。更由於本院謹遵衛生福利部疾病管制署的防護規定，沒有任何一位照護同仁受到 H7N9 感染。

「流感」和一般流行的普通感冒不同，雖同為病毒感染，但致病原相異、症狀輕重亦有差別。前者只由 A、B、或 C 型流感病毒感染，A 型流感病毒引起的症狀通常較明顯，B 型僅感染人類，而 C 型雖可感染人類或豬，但症狀最輕微；後者可能是鼻病毒、腺病毒、副流行性感冒病毒、呼吸道細胞融合性病毒等 200 多種不同的病毒引起。症狀方面，流感病人常有咳嗽、喉嚨痛、頭痛、高燒、寒顫、肌肉痠痛、極度疲勞、甚至血球數或生化值異常等全身症狀，嚴重時可能引起肺炎等併發症甚至死亡；後者則以上呼吸道症狀為主，例如鼻塞、流鼻水、咳嗽等，少有高燒或全身症狀，通常短期可自行復原，只需症狀緩解的藥品即可。

流感病毒為單股 RNA 病毒，可感染人類、豬、野生鳥類與家禽等。病毒表面主要有兩種醣蛋白表面

抗原（血球凝集素 H 抗原及神經胺酸酶 N 抗原），目前為止已發現 17 種 H 抗原亞型（H1-H17）與 10 種 N 抗原亞型（N1-N10）。可導致重症的 A 型流感病毒依據這兩種抗原的不同區分為許多亞型。由於 RNA 病毒易發生突變，如出現一種新的病毒亞型，大多數人無此抗體，極易引起全球大流行，例如 1918 年的西班牙流感 H1N1、1968 年的香港流感 H3N2 亞型等；B 型及 C 型流感病毒則不區分亞型。雖然不同物種間盛行的亞型通常不同，但病毒基因重組可能創造新的病毒，例如由豬、禽鳥及人類流感病毒混種而成的新病毒，便引發 2009 年 H1N1 新型流感的大流行，近年來各國亦陸續發現人類感染了 H5N1 禽流感。

H7N9 流感原只在禽鳥類中致病，但研究者發現經過複雜的 H 抗原與 N 抗原重組，將來自野鳥與家禽的片段組合成全新的 H7N9 禽流感，且可由鳥類傳染給人類，目前更不排除會有限度地人傳人的可能性，屬第五類法定傳染病，所幸目前已有效地控制住了。臺灣地區雖曾分別於 2009 年（台南四草）及 2011 年（宜蘭礁溪）檢驗出候鳥帶有 H7N9 低病原性禽流感病毒，但今年動物預警監測再度檢測野鳥、寵物鳥與家禽，均未再檢驗出 H7N9 禽流感抗體或病毒。

由於流感病症來勢洶洶，在高危險族群（包括幼兒、老年人、孕婦、過度肥胖者、免疫不全者、具重大傷病或心肺血管疾病、肝、腎及糖尿病者等）較易產生併發症，因此疾管署建議醫師適時地給予抗流感藥品，包括口服的克流感、吸入的瑞樂沙（zanamivir, Relenza[®]）、靜脈輸注的 peramivir，它們的作用機轉皆是抑制流感病毒自呼吸道上皮細胞釋出，避免其他細胞受感染。克流感在臨床上最常被使用，建議劑量為早晚一顆、連續服用五天；重症病人可視病況服用雙倍劑量直到病情好轉，前述案例在本院即使用雙倍劑量的克流感。當病毒對克流感有抗藥性時，通常瑞樂沙與 peramivir 仍有療效。瑞樂沙旋達碟是吸入的粉劑，針對呼吸道上皮細胞治療，可減少全身性的副作用。但若重症病人的胃腸吸收功能不佳及 / 或無法自行吸入粉劑時，就應向疾管署申請使用針劑 peramivir。原用以治療帕金森氏症的 amantadine 與 rimantadine 雖然也有抗 A 型流感病毒的作用，但因抗藥性較普遍、又對其他流感病毒無效，一般而言不是治療時的首選藥品。

防範流感的方式包括盡量少出入公共場所、若出現發燒 / 咳嗽 / 喉嚨痛等呼吸道症狀時應戴口罩並就醫、打噴嚏時掩口鼻、勤洗手、養成良好個人衛生習慣、注意飲食均衡、適當運動及休息等。由於 H7N9 流感主要由禽鳥傳播，因此應避免接觸禽鳥及其分泌

物，若不慎接觸，必須馬上以肥皂澈底清潔雙手，料理用的刀具、砧板也要澈底清洗後才能再度使用；禽肉及蛋類應徹底煮熟再食用。

此外，流感疫苗是控制流感大流行的最重要方式，目前國內備有經肌肉注射的不活化疫苗。因流行的病毒株隨時間改變，且接種後的保護期約為1年，故需每年接種一次，通常14天後即產生有效的保護抗體。北半球流感流行高峰期大約為12月底到翌年3月初，因此接種流感疫苗最適當的時機為10月初、11月底，但整個流感季節都可接種。針對感染後容易併發重症之高危族群及容易傳播之高傳播族群，一般均建議接種疫苗。美國預防接種委員會（Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP）建議孕婦、因疾病或藥物導致免疫不全者、愛滋病毒感染者均應接種不活化疫苗。

目前流感疫苗包含3種不活化病毒，即2種A型與1種B型病毒株。傳統上，流感疫苗是以雞胚胎蛋培養技術製造，因此實施預防接種時，醫療人員都會詢問民眾是否對雞蛋過敏。若過敏反應是產生蕁麻疹（hives）的話，ACIP還是建議接種；但其他過敏反應則要視反應的種類與程度、民眾的年齡而定。若對流感疫苗本身產生嚴重過敏者，未來則不宜再度施打此疫苗。

預防重於治療，維持個人健康、養成良好衛生習慣、定時接種疫苗，是預防流感的不二法門。但萬一發生上呼吸道或任何流感症狀時，切記要戴口罩避免

傳染給他人，並迅速就醫，盡可能多喝水、多休息，才能早日恢復健康。

（註：作者為臨床藥學研究所教師）

參考資料：

1. 衛生福利部疾病管制署專業版：<http://www.cdc.gov.tw/professional/index.aspx>
2. Centers for Disease Control and Prevention. Summary Recommendations: Prevention and Control of Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - (ACIP) - United States, 2013-14. Influenza Prevention and Control Recommendations. <http://www.cdc.gov/flu/professionals/acip/2013-summary-recommendations.htm>
3. Sui-Yuan Chang, Pi-Han Lin, Jen-Chih Tsai, Chien-Ching Hung, Shan-Chwen Chang. The first case of H7N9 influenza in Taiwan. *Lancet* 2013; 381 (9878): 1621.
4. 臺大醫院新聞。臺大醫院獲中央流行疫情指揮中心表揚防治H7N9有功。2013年7月。
5. 臺大醫院新聞。跨科部的團隊合作!! 境外移入H7N9 確診病人治癒出院。2013年6月。
6. 黃婉婷、詹珮君。H7N9 流感防制及個案臨床處置。台灣醫界。2013, 56 (6): 22-26.

以微波輔助鈀催化的氯化苯衍生物之羥基化

文 / 余兆武

在藥物及天然物中，酚類為一常見且重要的結構，因此發展出一快速及廣用性的酚類合成方法是本研究的主要目標。以往用銅催化的酚類合成方法，常需要較高溫度及冗長的反應時間；相較於銅，鈀金屬催化的羥基化反應，不僅所需的反應時間較短，反應中所用到的鈀金屬當量也比銅來得少，然而，綜觀目前已發表的鈀催化系統，仍需使用強鹼來使反應的產物停留在酚類，但也容易使得起始物上易水解的官能基無法保留；而若在反應中使用較弱的鹼，則反應的產物不會停留在酚類，反而是進一步形成二苯醚類的二聚體產物，因此限制了此類反應的適用範圍。

為了縮短反應時間及擴展此類反應的適用性，本研究利用微波 (Microwave) 能加速反應速率的特性，並以較碘苯及溴苯便宜的氯苯 (aryl chloride) 衍

生物為起始物，以鈀金屬 (Palladium) 及相關的膦配體 (Phosphine ligand) 的催化系統，配合微波加速反應，並篩選了不同溶劑 (solvent) 組合比例、鹼 (base)、及溫度等變因後，發現了只需要在弱鹼 (碳酸鹽類, Carbonate) 的條件下，不同於以往需要強鹼 (例如氫氧化鉀, KOH)，即可合成出酚類衍生物，使得此類反應可在起始物帶有容易水解的官能基存在下進行 (例如酯類及醯胺類)，拓展了可適用的範圍，並將反應時間縮短至半小時。

註：本論文發表於 *Organic Letters*, 2012, 14 (14), 3688-3691，作者為本系博士班畢業生。本篇同時獲 101 學年度台大醫學院研究生優秀論文著作獎佳作獎及 101 學年度台大藥學所研究生期刊論文獎勵。