

中文題目：血漿中登革病毒量及免疫複合體在登革熱與登革出血熱病人之動態變化及其與致病機轉之關係

英文題目：Sequential changes of plasma dengue viral load and virus-containing immune complexes in patients with different disease severity

作者：王維恭<sup>1,2</sup> 陳蕙玲<sup>1</sup> 楊朝富<sup>1</sup> 謝思嘉<sup>1</sup> 阮仲洲<sup>4</sup> 張淑美<sup>4</sup> 余政經<sup>5</sup> 林麗惠<sup>5</sup> 黃志雄<sup>6</sup> 金傳春<sup>3</sup>

服務單位：台大醫學院微生物研究所<sup>1</sup> 台大醫院內科部<sup>2</sup> 台大公衛學院流病所<sup>3</sup> 阮綜合醫院<sup>4</sup> 惠德醫院<sup>5</sup> 衛生署疾病管制局<sup>6</sup>

前言：在近八十多種黃病毒中，四型登革病毒造成熱帶及亞熱帶國家包括台灣在內最重要的節肢動物病毒疾病(arboviral diseases)。根據世界衛生組織估計，全球每年有將近一百萬人感染登革病毒，感染後的臨床表現包括典型的登革(dengue fever, DF)以及嚴重且可能威脅生命的登革出血熱/登革休克症候群(dengue hemorrhagic fever /dengue shock syndrome, DHF/DSS)。關於登革出血熱/登革休克症候群的致病機轉，有兩個主要的假說，即免疫假說與病毒假說，但其分子機轉尚未完全明瞭。許多關於登革熱及登革出血熱的臨床學、病毒學以及免疫學方面的研究顯示感染初期的病毒複製量對造成登革出血熱/登革休克症候群的重要性。我們之前研究血漿中登革病毒量(viral load)在發燒期及退燒期的變化，顯示登革出血熱病人在退燒期血漿中仍含有相當高的病毒量，而且其中相當的比例是以病毒-免疫複合體(virus-containing immune complex)的方式存在(Wang et al., 2003, *Virology* 305:330-8)。由於臨床上發燒期到退燒期是決定登革疾病嚴重度的關鍵時期，此時血漿中的病毒量是否可以預測登革出血熱，以及登革病毒-免疫複合體在登革出血熱致病機轉上所扮演的角色尚未瞭解。

材料及方法：本研究探討登革熱及登革出血熱病人在病程中血漿登革病毒量及病毒-免疫複合體，抗登革病毒 IgM/IgG 抗體，細胞素與補體之動態變化，及其與致病機轉的關係。病人為 2002 年高雄地區第二型登革病毒流行期間，來自阮綜合醫院及惠德醫院之 103 位（包括 54 位登革熱及 49 位登革出血熱）住院病人，均為實驗室確認之二次感染者。登革熱及登革出血熱之診斷乃根據 WHO 之定義(WHO, 1997)。二次感染乃利用已發表之登革病毒 E/M 之 IgM/IgG capture ELISA (Shu et al., 2003, *Clin Diag Lab Immunol* 10: 622-30)。血漿中登革病毒量及病毒-免疫複合體之測量乃利用之前發表之即時 RT-PCR 定量法(Wang et al., 2002, *J Clin Microbiol* 40:4472-8)。抗登革病毒 IgM/IgG 抗體乃利用已發表之登革病毒 IgM/IgG capture ELISA (PanBio, Australia)測量(Thein et al., 1993, *J Med Virol* 40:102-6)。補體 C3a 及 C5a 係利用 ELISA kit (BD Biosciences)測量。細胞素(IL-10, IFN- $\gamma$ , sIL-2R, sTNFR-II)之測定係利用 ELISA kit (Pierce Endogen, R&D)測量。

結果：登革出血熱病人在發燒期最後兩天至退燒期第四天，血漿中病毒量比登革熱病人高(P 值分別為 0.05, 0.009, <0.001, <0.001, 0.001, 及 0.03)。血漿中病毒量於發燒期最後一天退燒期第一天及第二天分別高於  $10^{7.5}$ ,  $10^{5.7}$  及  $10^{3.7}$  RNA copies /ml 可以預測登革出血熱。登革病毒-免疫複合體在登革熱及登革出血熱病人發燒晚期即可測得，且在登革出血熱病人可持續到退燒期。登革出血熱病人之抗登革病毒 IgM 及 IgG 出現較緩慢。登革出血熱病人比登革熱病人有較高的補體 C5a 及細胞素 sIL-2R (P 值分別為 0.009 及 0.01)。

結論：我們發現登革出血熱病人在退燒期血漿中病毒量較高，持續有免疫複合體之存在，而且抗登革病毒 IgM 及 IgG 出現較緩慢，顯示登革出血熱病人有較長的病毒血症及較緩慢的清除。登革出血熱病人有較厲害的補體活化，特別是補體 C5a 為最強的發炎性物質之一，及較厲害的細胞素活化，這些均參與登革出血熱之致病機轉。