

漫談冠狀病毒

文・圖／陳慧文

一般人聽到冠狀病毒，通常都會有個疑問，為什麼叫「冠狀」病毒？其實，英文原名 coronavirus（CoV）的這個病毒，結構最外層是一群棘狀突起的蛋白質，讓病毒的外觀看起來像是裝飾了珠寶的皇冠，因而得名。但這些突起物絕不是好看而已，而是在病毒之複製與散播上扮演著極重要的角色。

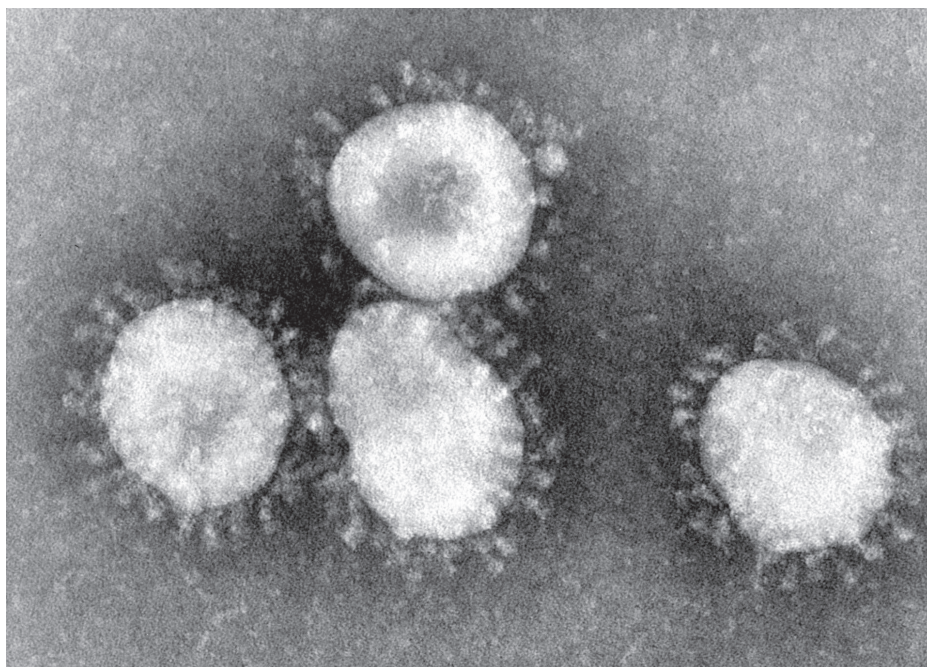


圖 1：冠狀病毒在電子顯微鏡下的影像。照片來源：CDC/Dr. Fred Murphy。

皇冠一般的病毒？

首先，這種棘突蛋白質就像一把鑰匙，能夠打開宿主體內組織帶有特定細胞受體的鎖，進而造成感染、導致疾病。而鑰匙跟鎖是配成對的，因此一旦發現了新的病毒之後，第一件事就是先解析這位新敵人所攜帶的鑰匙是什麼模樣，也就是進行基因序列分析，並跟資料庫中已知的病毒做比對，以了解新舊病毒之親疏遠近。這也就是為什麼這次肺炎疫情爆發以來，從1月初鑑定到確認為冠狀病毒引起，首先將病毒的核酸萃取出來，以分子生物學的技術讀取約3萬個基因密碼，讓科學家們很快地發現，其棘突蛋白質與已知的蝙蝠冠狀病毒以及SARS冠狀病毒分別

有高達88%與79%的相似度，因而推斷此病毒是來自蝙蝠。而藉由鑰匙與鎖的結構比對，科學家們也很快地觀察到，新病毒所攜帶的鑰匙，能轉得動位於人類呼吸道細胞的ACE2（人類血管收縮素轉化酶2）這個鎖，甚至可能比SARS病毒更加吻合，造成類似的肺炎現象。

基於新型冠狀病毒與SARS病毒在基因與感染特性上的相似度，世界衛生組織將此新病毒正式命名為『SARS-CoV-2』。既然已經知道敵人是冠狀病毒，科學界對它的弱點也是略知一二的，所有冠狀病毒的致命傷就在於，那把最重要的鑰匙是插在一個相對容易瓦解的脂質套膜上，因此當病毒外層遇到酒精、漂白水、高溫、陽光等，脂質套膜就會失去完整性，這把鑰匙也就無法發揮作用了！這就是為什麼政府一再告訴我們，個人防疫的重點就是勤洗手與環境消毒，便能有效遠離感染源。

冠狀病毒的歷史起源？

早在1937年，Beaudette與Hudson兩位科學家在獸醫學的雜誌上首次報導在雞隻身上鑑定到冠狀病毒，而以Beaudette為名的雞冠狀病毒株到目前為止，仍廣為在實驗室中作為研究工具，之後老鼠與豬的冠狀病毒也相繼被發現，到了1960年代，科學家才在人類身上看到冠狀病毒。而這些冠狀病毒都有一個相同的特點，就是能快速地產生突變，與另一個「千面女郎」流感病毒相比，冠狀病毒有過之而無不及，若是要選出地表上最勇於創新的事物，答案非病毒莫屬了。因為這些攜帶RNA為遺傳物質的病毒在複製過程中缺乏偵錯機制，正好能趁機累積突變，而冠狀病毒更是擁有特殊的「不連續轉錄機制」，加速了基因重組的發生。因此，不論是動物或人的冠狀病毒，即使只侷限在同一個物種族群內散播，每一次的複製，都可能累積突變，而突變為隨機發生，因此也可能發生不利於病毒生長的突變，但總體來說，病毒的傳播與演化，就是一個物競天擇的過程，唯有產生有利突變的病毒，才會存活下來、持續壯大。

SARS、MERS都是冠狀病毒！

冠狀病毒專門攻擊人類？

2002年爆發的SARS全名為Severe Acute Respiratory Syndrome（嚴重呼吸道症候群），而相隔10年，2012年在中東發生的MERS全名為Middle East Respiratory Syndrome（中東呼吸症候群），都是由冠狀病毒所引起，但事實上，冠狀病毒是一

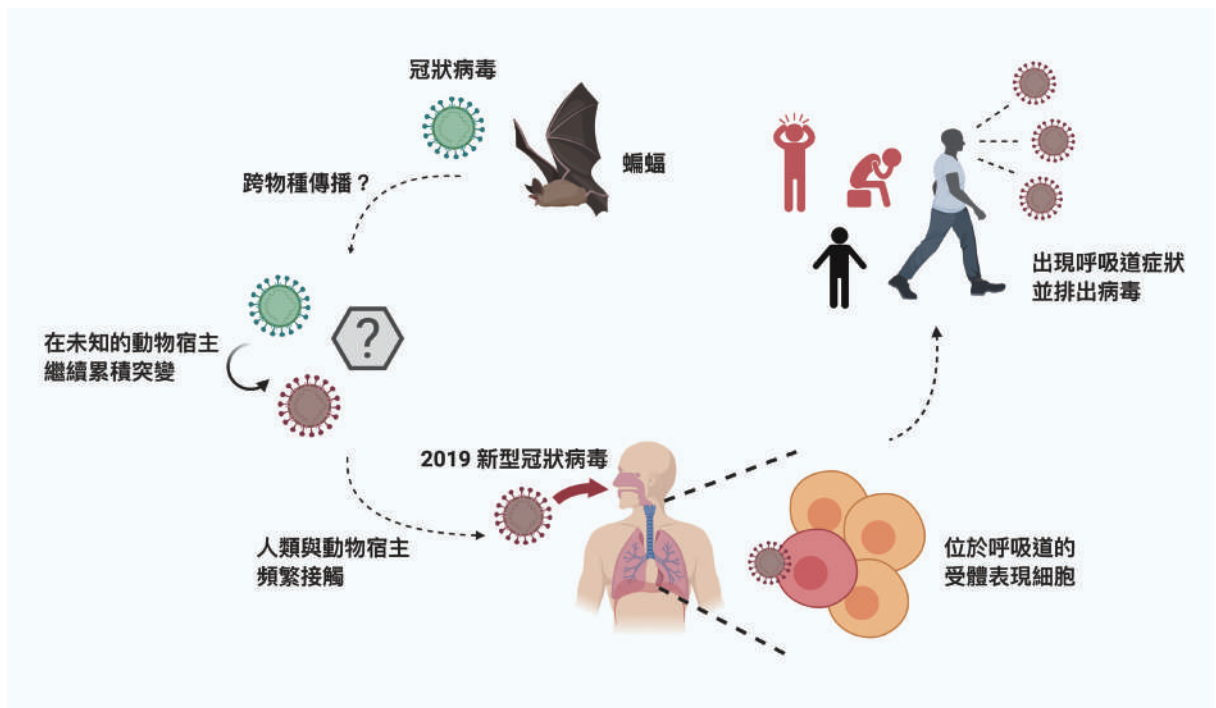


圖 2：2019 新型冠狀病毒傳播示意圖。臺大獸醫系陳慧文研究團隊製圖。

個非常大的家族，總共分為四大群，第一群多感染人、豬、狗、貓，第二群多感染人、蝙蝠、老鼠，第三群感染雞與火雞，第四群感染野鳥與豬。

先不論SARS、MERS以及此次的新型冠狀病毒都落在第二群，其實，在我們的生活周遭，冠狀病毒的存在遠比你想像的多，怎麼說呢？首先，每個人大概都有感冒的經驗，一般的感冒（common cold），其中約有20%是由人類冠狀病毒所引起的，傳染力高、症狀輕微；再者，有毛小孩的家庭必須知道，犬、貓的冠狀病毒在動物當中的盛行率很高，其引起的腸炎、腹膜炎對於動物也是一大威脅（請放心，犬貓的冠狀病毒並不會感染人）；而若是從事養禽業，雞隻的冠狀病毒更是會引起雛雞死亡、肉雞生長遲緩、蛋雞不下蛋，另外還有豬隻、牛隻的冠狀病毒等，也都造成畜牧業的經濟損失，還有其他的哺乳動物（如羚羊、駱駝、羊駝）以及野鳥等也有許許多多的冠狀病毒。因此，冠狀病毒的樣貌十分多樣化，宿主範圍相當廣泛。

冠狀病毒無藥可治？

理論上並沒有錯，當你得到一般冠狀病毒引起的感冒，出現流鼻水、咳嗽等臨床症狀時，醫師也只是建議病人多喝水、多休息，因為目前核准使用的抗病毒藥物

少之又少，只有抗HIV、肝炎病毒、流感病毒、疱疹病毒等的藥物被研發成功及核准使用，而目前針對各種冠狀病毒並沒有特效藥。

為什麼研發抗病毒藥物這麼困難呢？抗病毒藥物的研發主要分成兩大類，一類針對病毒（抑制病毒複製），另一類針對宿主（抑制細胞工廠或增強免疫反應），而前者需要克服病毒的快速突變，例如許多流感病毒已對克流感產生抗藥性，而後者需要顧及是否對人體有嚴重的副作用。目前，對於新型冠狀病毒已有藥物緊急進入臨床試驗，若是老藥新用，的確可以加快試驗的速度，因為其第一、二期的安全性試驗先前就已完成，即可快速進入新適應症的三期試驗。截至目前為止，已經有多項藥物被報導對新型冠狀病毒可能有效，例如Remdesivir與Favipiravir，它們是一種腺苷類似物，原本分別是為了對抗伊波拉病毒與流感病毒而研發測試，能夠抑制病毒核酸的聚合，屬於第一類，目前已有文獻支持它對新型冠狀病毒的效果；另外，干擾素及Chloroquine，是為第二類，針對宿主的細胞機制選擇性的增強或抑制，也都被列為候選藥物。

什麼時候可以有疫苗？

疫苗無疑是人類對抗病毒最重要的武器，由於可使用的抗病毒藥物極少，若能將疾病防範於未然是最佳解方，大部分的成年人在幼年時期都接受過完整的疫苗注射計畫，而每年固定更新施打的則為流感病毒疫苗，這些疫苗的施打用意是在人群中構築起「族群免疫力（Herd immunity）」，意思是當大家對於某些病原都有了免疫力，那麼就算有一些老弱婦孺因病或懷孕而暫時未能獲得適當免疫，也可以靠著周圍的人合力築起的銅牆鐵壁，而降低自己感染的風險。以目前的冠狀病毒家族來說，犬、貓、雞、豬、牛的冠狀病毒皆有商用化的疫苗可供使用（雖然效力不盡讓人滿意），而人類的冠狀病毒除了SARS、MERS之外引起的病害皆不大，因此並沒有疫苗，當年的SARS疫苗還未研發出來之時，疫情就已宣告結束，而MERS的發生雖然仍是現在進行式，但疫情多發於中東地區，相較之下疫苗發展並未受重視。本次2019年發生的新型冠狀病毒，雖然疫情來得極快，但各國的研發能量比起20年前SARS發生時不可同日而語，因此，在很短的時間內紛紛宣布其疫苗研發時程。

簡單來說，疫苗的研發過程包括：（1）選擇與生產免疫原性高、安全性佳的



蝙蝠能攜帶多種病毒，但不致生病，圖為臺灣大蹄鼻蝠。（攝影／詹德川）

抗原（例如次單位蛋白質、mRNA等），這部分若是在已有純熟抗原製備經驗的平台上進行，最快1-2個月就能有結果。（2）進入動物實驗（通常是小鼠，但有些病原需要特殊的基因轉殖鼠或免疫缺陷鼠才能進行），亦即所謂的臨床前試驗，測試抗原是否能在動物體內誘發良好的免疫反應、有無不良副作用，包括詳細的血清抗體、細胞免疫等測試，且這個疫苗同時要通過

病毒感染的考驗，確實能保護動物免於感染或致病才行。這個部分至少需要3-6個月來檢視，若不順利，就得回到抗原重新開始。（3）大量製備候選疫苗，這部分通常非個別實驗室能夠完成，需要有合格廠商的生產線來配合大量生產。（4）進入醫院招募受試者，正式開始臨床試驗，完成安全性與效性共三期臨床試驗，這個部分各國法規不同，但會是最花時間的部分，通常須數年之久。以目前的進度來說，臺灣的產官學研界已匯集能量、分進合擊，與世界各國共同投入疫苗研發，疫苗的上市指日可待。

其實病毒跟你我一樣、都是地球的一份子

此次新型冠狀病毒的來源雖然眾說紛紜，但目前的科學證據支持與蝙蝠來源的冠狀病毒相關，而蝙蝠因其特殊的免疫特性，原本就能夠攜帶多種病毒作為「保毒者」，而自己並不發生疾病，這是科學界已知的現象，除了蝙蝠之外，多種野生動物也被發現帶有新興未知的病原。人，只是一種動物，自然界中還有千萬種動物，這些千萬種動物若總計攜帶著億萬種病毒也不足為奇。人類若持續與野生動物做不必要的接觸，不論是獵殺、捕食、走私，只是更破壞了整個生態的平衡，進而造成人類的浩劫。學會尊重，你我在此庚子年時都上了深切的一課。📖

參考文獻：

- [1] Beaudette et al., Cultivation of the virus of infectious bronchitis. *J Am Vet Med Assoc* 90:51–60, 1937.
- [2] de Wit et al., SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* doi: 10.1038/nrmicro.2016.81, 2016.
- [3] Li et al., Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) .*Nat Rev Drug Discov* doi: 10.1038/d41573-020-00016-0, 2020.
- [4] Lin LCW et al., Viromimetic STING agonist-loaded hollow polymeric nanoparticles for safe and effective vaccination against Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Adv Funct Mater* doi:10.1002/adfm.201807616, 2019.
- [5] Lu et al., Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8), 2020.
- [6] Wrapp D et al., Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* doi: 10.1126/science.abb2507, 2020.



陳慧文小檔案

現任：臺灣大學獸醫學系副教授（2018-）。

學歷：中興大學獸醫學士（2001）、碩士（2005），臺灣大學獸醫學博士（2010）。

經歷：農委會動植物防疫檢疫局新竹分局技士（2002）、加州大學聖地牙哥分校博士後研究（2010-2012）、拉霍亞免疫研究所博士後研究（2012-2013）、臺灣大學獸醫學系助理教授（2013-2018）、中研院訪問學者（2019）、東京大學獸醫學系客座副教授（2020）。

榮譽：科技部獎勵新聘優秀人才（2015-2018）、國衛院年輕學者研究發展獎助（2018-2021）、臺大教學優良教師（2016/2018/2019）、臺大學術績效獎勵（2017/2018/2019）、臺大教研人員彈性加給（2018/2019）、臺大深耕計畫獎助（2019-2021）、九度指導實驗室成員獲得中華民國獸醫年會論文優等獎。

授課：獸醫病毒學、獸醫免疫學、禽病學、病毒之感染與免疫專題討論。

研究：動物冠狀病毒與流感病毒之疫苗、藥物、診斷試劑研發。

網頁：<https://sites.google.com/site/winnichenlab/>