

**【台灣藥理學會會務】****【2023第37屆生物醫學聯合學術年會(JACBS)】**

生物醫學聯合學術年會(JACBS)是國內歷史最悠久、且規模最盛大的指標性學術會議。明年2023年第37屆生醫年會將由本學會輪值主辦，時間是112/3/25-26於國防醫學大學舉辦。年會相關活動將於9月下旬陸續展開，懇請所有會員屆時共襄盛舉，踴躍支持第37屆JACBS。

**【第一屆生化學會\_陳炯霖轉譯醫學獎座甄選】**

凡任職於中華民國各級政府機關、公私立研究機構與醫院、公私立民營企業機構於轉譯醫學專業領域有傑出貢獻，且主要研究成果為在國內完成者。

推薦方式，下列方式擇一：

- 1、由服務機構或單位主管推薦，並於推薦書加蓋機構或單位印信。
- 2、由學會或團體負責人推薦，並於推薦書加蓋學會或團體印信。
- 3、由轉譯醫學領域聲望卓著之教授至少三名推薦，並於推薦書親筆簽名。

收件方式：

自民國111年5月1日起至6月30日止，以郵戳為憑，逾期恕不受理。

請自行下載甄選報名表格，填寫完成並檢附相關資料後，以掛號郵寄至生化學會秘書處(11221台北市北投區立農街二段155號生物醫學大樓502室)

獎勵辦法：

每年選拔講座乙名，得獎者將可獲獎牌乙座及獎金新台幣30萬元整，並於下一屆生醫年會中舉辦公開頒獎儀式以及進行專題演講。

詳細甄選資訊

詳細辦法請至網站 ([http://www.tsbmb.org.tw/html\\_zh/news-7.html](http://www.tsbmb.org.tw/html_zh/news-7.html)) 或洽詢電話：02-2826-7000轉65667。

**【李鎮源教授醫學研究青年學者獎】**

申請資格：國內學者年齡未滿四十歲(申請當年12月31日前未滿40歲)之中華民國國民，於申請年度及前一年度內在國際性期刊發表生物醫學相關之原著論文，該論文為在國內完成且未接受其他單位獎助者。申請人必須為該論文之第一作者。

獎勵辦法：每年遴選一名，獎金新台幣10萬元整，自即日起接受推薦，至111年8月15日止截止收件。

收件方式：相關資料請以A4規格紙張橫式打字，紙本申請文件應檢附申請表，代表論文及含近五年著作目錄各四份，申請表至財團法人李鎮源教授學術基金會 (<http://140.112.121.220/departments/pharmacology/foundation/cylee/news.html>)網站下載。

公布及頒獎：111年10月15日公布得獎名單(得獎人個別通知，未得獎者不予通知)，於11月臺灣醫學會年會時頒獎。

**【2022年唐獎】**

新冠疫情肆虐2年多，今年唐獎生技醫藥獎特地頒發給3位開發新冠病毒（SARS-COV-2）mRNA疫苗的科學家，分別是卡塔林·卡里科（Katalin Kariko）、德魯·魏斯曼（Drew Weissman）和彼得·庫利斯（Pieter Cullis）。卡塔林·卡里科及德魯·魏斯曼發明了降低mRNA免疫原性的方法、彼得·庫利斯開發了脂質奈米顆粒系統，用來傳遞mRNA疫苗，3人突破性的發現，是蛋白質療法的模範轉移，也宣告以RNA為療法的醫學時代來臨。

## 【學術研究發展新知】

### 兒童感染新冠肺炎後之小兒多系統發炎症候群

馬偕醫學院 醫學系 林君璇 博士後研究

2019新冠肺炎 (coronavirus disease 2019, COVID-19) 自2019年發現第一病例後，迅速在全世界蔓延開來，到2022年2月8日為止，全世界超過 3.96 億人確診和 570 萬人死亡（2022年2月8日，世界衛生組織 COVID-19 儀表板）。以全球的統計數據來看，兒童病人確診人數約佔全體人數 15%。確診病童多以無症狀或輕症為主，重症比例約為 0.7%[1]。雖大多數兒童在感染新型冠狀病毒2 (SARS-CoV-2) 後是無症狀或是輕度症狀[2-4]，但在2020年4月，世界各國專家陸續發現，在一些曾經感染過新冠病毒的兒童，會罹患一種新型危及生命的過度發炎症候群，這疾病會造成身體多系統過度發炎及侵犯身體多系統，大多數患者因有危及生命的併發症，因此需要重症照護，此病特稱「小兒多系統發炎症候群」(Multisystem Inflammatory Syndrome in Children, MIS-C)[5-7]，此疾病會在兒童感染新冠病毒後四到六周發生[8, 9]，其症狀高燒、器官衰竭和發炎標記濃度飆高，經常導致高達 80% 的患者出現分佈性/心因性休克 (distributive/cardiogenic shock) 和 2% 的死亡率[8]，大多數患兒其血清中出現抗病毒抗體陽性[10, 11]，其致病機轉至今仍然不明。

#### 小兒多系統發炎症候群的定義與臨床症狀：

小兒多系統發炎症候群定義：(1)年齡小於21歲 (2)臨床標準：至少 24 小時的主觀或客觀發燒  $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$  和需要住院的嚴重疾病和兩個或多個器官系統受影響（即心臟、腎臟、呼吸、血液、胃腸、皮膚、神經）(3)以下一項或多項：C反應蛋白 (C reactive protein, CRP)、ESR、纖維蛋白原、降鈣素原、D-二聚體、鐵蛋白、LDH 或 IL-6 升高；中性粒細胞升高或淋巴細胞減少；白蛋白濃度低下 (4)感染 SARS-CoV-2 的實驗室或流行病學證據 RT-PCR、血清學或新型冠狀病毒抗原檢測呈陽性或症狀出現前 4 週內接觸過 新型冠狀病毒[12]。這種疾病似乎是由免疫失調反應誘發而來，導致內皮功能衰竭和過度發炎症狀，最終導致毛細血管滲漏，然後是多重器官衰竭[13]。小兒多系統發炎症候群的特徵是大腦、腎臟、心臟、眼睛、肺、皮膚或胃腸系統等多個器官出現過度發炎[14]。根據最近的研究指出，最常見的症狀是胃腸道症狀（71%），嘔吐（25%）、腹瀉（27%）和腹痛（36%），其次是皮膚黏膜表現（結膜炎、草莓舌、皮疹和嘴唇乾裂）。發燒被認為是診斷小兒多系統發炎症候群的關鍵指標，出現在所有病例中[13, 15]。此外，研究指出此疾病會伴隨心臟併發症，包括急性心肌損傷、心肌炎、射血分數降低、冠狀動脈瘤、心包炎、瓣膜功能障礙、心包積液、心律失常、心室擴張和心跳過快等[16-18]。

#### 小兒多系統發炎症候群流行病學：

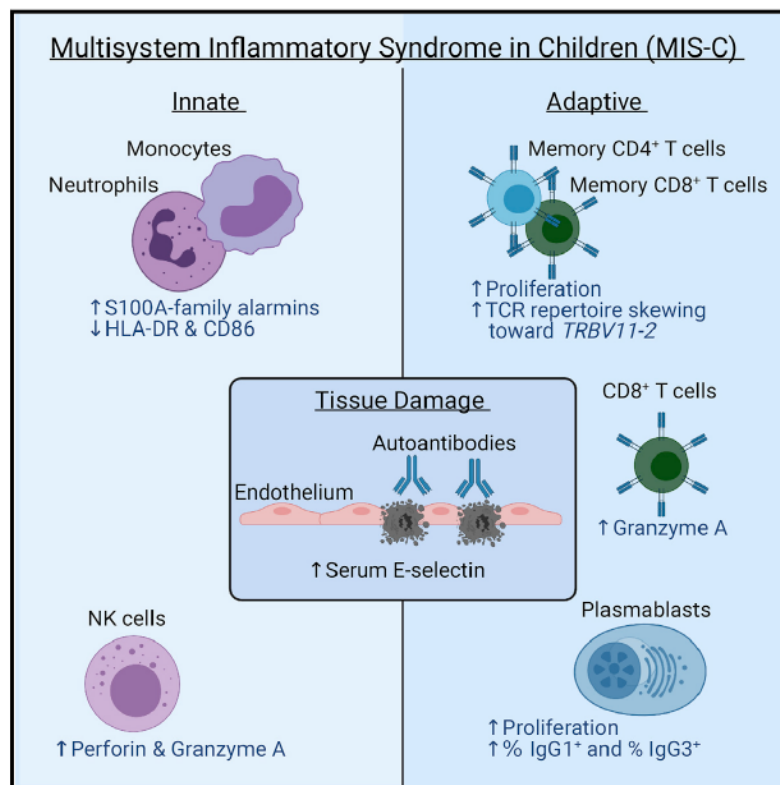
在美國紐約每100000個兒童就有兩人罹患小兒多系統發炎症候群[19]，然而在非洲裔與西班牙裔社區，其發生率比其他社區高[20, 21]。其可能與基因遺傳易感受性、病毒因素(新種病毒可能誘發更嚴重免疫反應)、種族/民族和社會經濟差異有相關[22]。在Li Jiang等人研究指出，兒童在感染冠狀病毒後罹患小兒多系統發炎症候群機率具有種族上差異，在患有至少一種合併症的兒童更有可能發生[23]。在對於小兒多系統發炎症候群患者入住 ICU 的危險因素，非洲黑人或合併症患者具有較高的風險[23]。

#### 小兒多系統發炎症候群可能的免疫機制

研究發現，患者體內的細胞因子釋出（包括sC5b-9（與內皮損傷相關）及sIL-2R）、急性期蛋白包括C反應性蛋白和降鈣素原，以及血管損傷標誌物的濃度升高 [24, 25]。此外，也發現在患者體內淋巴細胞減少、血小板減少、中性粒細胞增多、白血球減少症（leukopenia）和白蛋白濃度低下[16, 17, 25-28]。

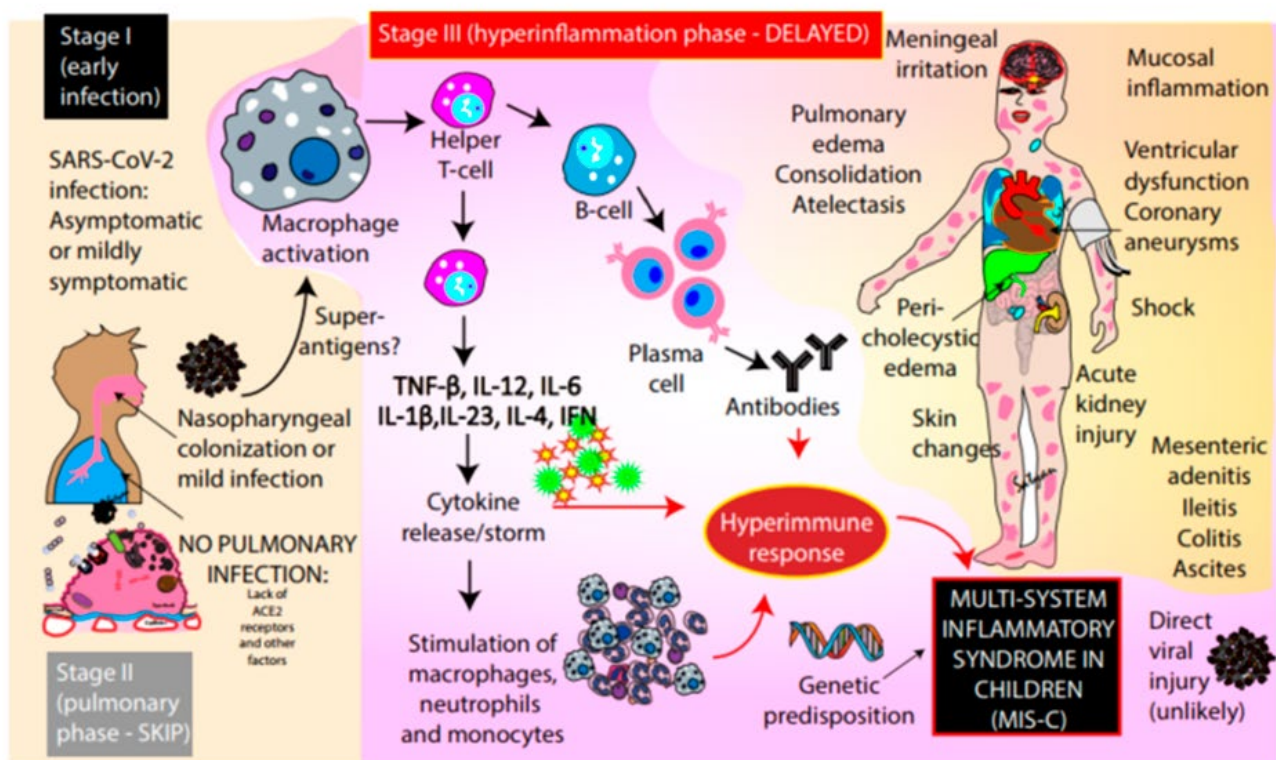
患兒單核球與樹突細胞上可誘發T細胞活化的CD86與抗原表現蛋白-人類白血球抗原（第二類分子）表現量降低[29, 30]，這推測可能與發炎後負回饋免疫反應或是對發炎的先天免疫失調有關[30]。與未罹患小兒多系統發炎症候群的新冠肺炎相比，小兒多系統發炎症候群部分免疫指標存在顯著差異，包括趨化因子和細胞因子、NK細胞的數量和T淋巴細胞各亞群的比例[31]。小兒多系統發炎症候群兒童CX3CR1+CD8+T淋巴細胞的激活和增殖顯著升高，且與D-二聚體的水平呈正相關[32]。CX3CR1是趨化因子CX3CL1的受體，可介導CD8+T淋巴細胞與表達CX3CL1的血管內皮細胞和平滑肌細胞結合[33]。在罹患小兒多系統發炎症候群兒童有發炎細胞因子迅速產生與釋出（包括白介素-1 $\beta$ （interleukin-1 $\beta$ ；IL-1 $\beta$ ）、白介素-6（IL-6）、白介素-8（IL-8）、白介素-10（IL-10）和干擾素- $\gamma$ （Interferon gamma; IFN $\gamma$ ），是引起急性呼吸窘迫綜合徵和多器官功能衰竭的重要原因[34]。

Consiglio等人研究指出，在患兒體內發現高濃度白介素-1，可能是自體抗體或是補體引起內皮細胞損傷而促進其細胞因子釋出有關[31]，此外也在患者體內發現高濃度之抗內皮細胞、腸道細胞與免疫細胞之特異性自體抗體[31, 35]，這些自體抗體會形成免疫複合物進而造成組織損傷[31]。在患者血液中發現發炎內皮細胞特定蛋白E-selectin增加[30, 36]。Ramaswamy等人研究指出，NK細胞與CD8+T細胞表達升高的穿孔素、顆粒酶A和顆粒酶H。這些細胞毒性分子與組織損傷有關[37, 38]。這些證據都指向小兒多系統發炎症候群可能與免疫系統之免疫失調及自體反應有相關，將小兒多系統發炎症候群之相關免疫失調及自體反應整理於圖一[30]。此外，有學者推論在感染冠狀病毒後獲得性免疫反應加重的可能機制包括：（1）抗體或T細胞識別自身抗原（病毒模擬宿主）導致自體反應；（2）抗體或T細胞識別在被感染細胞上表達的病毒抗原；（3）形成激活發炎的免疫複合物；（4）病毒超抗原序列激活宿主免疫細胞[39]。



圖一免疫系統之免疫失調與自體反應可能與小兒多系統發炎症候群有相關[30]。

小兒多系統發炎症候群推測可能是一種遲發的免疫反應，在已發表病例中發現，SARS-CoV-2 在血清學檢測呈陽性（60/69，87%），但在鼻咽的 RT-PCR 檢測不太常見（23/70，32%），這表明這種綜合症可能是感染後而非與急性早期感染相關（I 期——圖二）。在因 SARS-CoV-2 感染而導致嚴重呼吸衰竭的成年人中，通常在發病後約 1 週出現惡化的臨床症狀，人們認為免疫失調的免疫系統會導致疾病發生，而不是病毒感染造成的直接細胞損傷（第二階段 - 肺期）。與成人相比，兒童的肺部症狀似乎不太嚴重，這可能是由於血管緊張素轉換酶 2 受體 (Angiotensin converting enzyme 2 receptors) 的基因表現量較低[40, 41]。患有呼吸道疾病的成人免疫失調的特徵是淋巴細胞減少（特別是 NK 細胞、CD4 T 淋巴細胞和 B 淋巴細胞）和促發炎細胞因子的持續釋出，例如腫瘤壞死因子 (TNF)- $\alpha$  和白細胞介素 (IL)-6[42]。圖二總結 SARS-CoV-2 感染後誘發小兒多系統發炎症候群的可能機制[43]。



圖二小兒多系統發炎症候群的致病機轉。感染新冠病毒之後的兒童在早期（I 期），可能是沒有症狀或輕症。在感染後的肺期（第 II 期），成人症狀較為嚴重，但在兒童中是症狀較輕或沒有症狀。但早期感染似乎會誘發巨噬細胞活化然後刺激 T 輔助細胞。這導致細胞因子釋放，進而誘發免疫風暴，進而刺激巨噬細胞、中性粒細胞和單核細胞，以及 B 細胞和漿細胞活化產生抗體，進而導致超級免疫反應（第三階段）。這種免疫失調會發生在患有多系統發炎綜合症的兒童身上。ACE2: 血管緊張素轉換酶 2 受體；腫瘤壞死因子: 腫瘤壞死因素; IL: 白細胞介素[43]。

## 結語

目前，全球 COVID-19 的疫情尚未完全控制，COVID-19 病例仍在不斷增加。該病的發病機制仍需進一步研究。目前報導的兒童 COVID-19 小兒多系統發炎症候群的病例較少，相關研究較少。實際的病例數應該是大於目前已知的，且年齡較小的兒童仍處於發育階段，是否存在後遺症仍是未知的，因此對 COVID-19 小兒多系統發炎症候群患兒的長期隨訪跟踪，並在此基礎上進一步深入研究其機制、探索干預的手段方法，顯得尤為重要。

## 參考文獻

1. Liguoro I, Pilotto C, Bonanni M, Ferrari ME, Pusiol A, Nocerino A, et al. SARS-COV-2 infection in children and newborns: a systematic review. *Eur J Pediatr.* 2020;179(7):1029-46. Epub 2020/05/20. doi: 10.1007/s00431-020-03684-7. PubMed PMID: 32424745; PubMed Central PMCID: PMC7234446.
2. DeBiasi RL, Delaney M. Symptomatic and Asymptomatic Viral Shedding in Pediatric Patients Infected With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Under the Surface. *JAMA Pediatr.* 2021;175(1):16-8. Epub 2020/08/29. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.3996. PubMed PMID: 32857158.
3. Meena J, Yadav J, Saini L, Yadav A, Kumar J. Clinical Features and Outcome of SARS-CoV-2 Infection in Children: A Systematic Review and Meta-analysis. *Indian Pediatr.* 2020;57(9):820-6. Epub 2020/06/26. PubMed PMID: 32583808; PubMed Central PMCID: PMC7498550.
4. Liu W, Zhang Q, Chen J, Xiang R, Song H, Shu S, et al. Detection of Covid-19 in Children in Early January 2020 in Wuhan, China. *N Engl J Med.* 2020;382(14):1370-1. Epub 2020/03/13. doi: 10.1056/NEJMc2003717. PubMed PMID: 32163697; PubMed Central PMCID: PMC7121643.
5. Vogel TP, Top KA, Karatzios C, Hilmers DC, Tapia LI, Mocerri P, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and adults (MIS-C/A): Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine.* 2021;39(22):3037-49. Epub 2021/03/01. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.01.054. PubMed PMID: 33640145; PubMed Central PMCID: PMC7904456.
6. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet.* 2020;395(10237):1607-8. Epub 2020/05/11. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31094-1. PubMed PMID: 32386565; PubMed Central PMCID: PMC7204765.
7. Feldstein LR, Tenforde MW, Friedman KG, Newhams M, Rose EB, Dapul H, et al. Characteristics and Outcomes of US Children and Adolescents With Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Compared With Severe Acute COVID-19. *JAMA.* 2021;325(11):1074-87. Epub 2021/02/25. doi: 10.1001/jama.2021.2091. PubMed PMID: 33625505; PubMed Central PMCID: PMC7905703.
8. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med.* 2020;383(4):334-46. Epub 2020/07/01. doi: 10.1056/NEJMoa2021680. PubMed PMID: 32598831; PubMed Central PMCID: PMC7346765.
9. Belhadjer Z, Meot M, Bajolle F, Khraiche D, Legendre A, Abakka S, et al. Acute Heart Failure in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in the Context of Global SARS-CoV-2 Pandemic. *Circulation.* 2020;142(5):429-36. Epub 2020/05/19. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360. PubMed PMID: 32418446.
10. Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, Oster ME, Conklin L, Abrams J, et al. COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children - United States, March-July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(32):1074-80. Epub 2020/08/14. doi: 10.15585/mmwr.mm6932e2. PubMed PMID: 32790663; PubMed Central PMCID: PMC7440126 Journal Editors form for disclosure of potential conflicts of interest. No potential conflicts of interest were disclosed.
11. Valverde I, Singh Y, Sanchez-de-Toledo J, Theocharis P, Chikermane A, Di Filippo S, et al. Acute Cardiovascular Manifestations in 286 Children With Multisystem Inflammatory Syndrome Associated With COVID-19 Infection in Europe. *Circulation.* 2021;143(1):21-32. Epub 2020/11/10. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050065. PubMed PMID: 33166189.
12. (COVID-19) CHANMISiCM-CAwCD. accessed on 23 May 2020.
13. Panaro S, Cattalini M. The Spectrum of Manifestations of Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus 2 (SARS-CoV2) Infection in Children: What We Can Learn From Multisystem

- Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:747190. Epub 2021/11/16. doi: 10.3389/fmed.2021.747190. PubMed PMID: 34778310; PubMed Central PMCID: PMC8581204.
14. Hasan MR, Al Zubaidi K, Diab K, Hejazi Y, Bout-Tabaku S, Al-Adba B, et al. COVID-19 related multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): a case series from a tertiary care pediatric hospital in Qatar. *BMC Pediatr*. 2021;21(1):267. Epub 2021/06/10. doi: 10.1186/s12887-021-02743-8. PubMed PMID: 34103044; PubMed Central PMCID: PMC8185322.
  15. Radia T, Williams N, Agrawal P, Harman K, Weale J, Cook J, et al. Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): A systematic review of clinical features and presentation. *Paediatr Respir Rev*. 2021;38:51-7. Epub 2020/09/07. doi: 10.1016/j.prrv.2020.08.001. PubMed PMID: 32891582; PubMed Central PMCID: PMC7417920.
  16. Panigrahy N, Policarpio J, Ramanathan R. Multisystem inflammatory syndrome in children and SARS-CoV-2: A scoping review. *J Pediatr Rehabil Med*. 2020;13(3):301-16. Epub 2020/12/01. doi: 10.3233/PRM-200794. PubMed PMID: 33252101.
  17. Pouletty M, Borocco C, Ouldali N, Caseris M, Basmaci R, Lachaume N, et al. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 mimicking Kawasaki disease (Kawa-COVID-19): a multicentre cohort. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(8):999-1006. Epub 2020/06/13. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217960. PubMed PMID: 32527868; PubMed Central PMCID: PMC7299653.
  18. Simpson JM, Newburger JW. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in Association With COVID-19. *Circulation*. 2020;142(5):437-40. Epub 2020/06/12. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048726. PubMed PMID: 32525700.
  19. Ahmed M, Advani S, Moreira A, Zoretic S, Martinez J, Chorath K, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. *EClinicalMedicine*. 2020;26:100527. Epub 2020/09/15. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100527. PubMed PMID: 32923992; PubMed Central PMCID: PMC7473262.
  20. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. 2020;395(10239):1771-8. Epub 2020/05/16. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31103-X. PubMed PMID: 32410760; PubMed Central PMCID: PMC7220177.
  21. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kaforou M, Jones CE, Shah P, et al. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020;324(3):259-69. Epub 2020/06/09. doi: 10.1001/jama.2020.10369. PubMed PMID: 32511692; PubMed Central PMCID: PMC7281356.
  22. Cheng MH, Zhang S, Porritt RA, Arditì M, Bahar IJB. An insertion unique to SARS-CoV-2 exhibits superantigenic character strengthened by recent mutations. 2020.
  23. Jiang L, Tang K, Irfan O, Li X, Zhang E, Bhutta Z. Epidemiology, Clinical Features, and Outcomes of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) and Adolescents—a Live Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Pediatr Rep*. 2022;10(2):19-30. Epub 2022/05/12. doi: 10.1007/s40124-022-00264-1. PubMed PMID: 35540721; PubMed Central PMCID: PMC9072767.
  24. Diorio C, Henrickson SE, Vella LA, McNerney KO, Chase J, Burudpakdee C, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and COVID-19 are distinct presentations of SARS-CoV-2. *J Clin Invest*. 2020;130(11):5967-75. Epub 2020/07/31. doi: 10.1172/JCI140970. PubMed PMID: 32730233; PubMed Central PMCID: PMC7598044.
  25. Garcia-Salido A, de Carlos Vicente JC, Belda Hofheinz S, Balcells Ramirez J, Slocker Barrio M, Leoz Gordillo I, et al. Severe manifestations of SARS-CoV-2 in children and adolescents: from COVID-19 pneumonia to multisystem inflammatory syndrome: a multicentre study in pediatric intensive care units in Spain. *Crit Care*. 2020;24(1):666. Epub 2020/11/28. doi: 10.1186/s13054-020-03332-4. PubMed PMID: 33243303; PubMed Central PMCID: PMC7689392.
  26. Lee PY, Day-Lewis M, Henderson LA, Friedman KG, Lo J, Roberts JE, et al. Distinct clinical and immunological features of SARS-CoV-2-induced multisystem inflammatory syndrome in children. *J*

- Clin Invest. 2020;130(11):5942-50. Epub 2020/07/24. doi: 10.1172/JCI141113. PubMed PMID: 32701511; PubMed Central PMCID: PMCPMC7598077.
27. Abdel-Haq N, Asmar BI, Deza Leon MP, McGrath EJ, Arora HS, Cashen K, et al. SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children: clinical manifestations and the role of infliximab treatment. *Eur J Pediatr.* 2021;180(5):1581-91. Epub 2021/01/17. doi: 10.1007/s00431-021-03935-1. PubMed PMID: 33452570; PubMed Central PMCID: PMCPMC7810600.
  28. Simon Junior H, Sakano TMS, Rodrigues RM, Eisencraft AP, Carvalho VEL, Schvartsman C, et al. Multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 from the pediatric emergency physicians point of view. *J Pediatr (Rio J).* 2021;97(2):140-59. Epub 2020/09/19. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.08.004. PubMed PMID: 32946801; PubMed Central PMCID: PMCPMC7486073.
  29. Carter MJ, Fish M, Jennings A, Doores KJ, Wellman P, Seow J, et al. Peripheral immunophenotypes in children with multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. *Nat Med.* 2020;26(11):1701-7. Epub 2020/08/20. doi: 10.1038/s41591-020-1054-6. PubMed PMID: 32812012.
  30. Ramaswamy A, Brodsky NN, Sumida TS, Comi M, Asashima H, Hoehn KB, et al. Immune dysregulation and autoreactivity correlate with disease severity in SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children. 2021;54(5):1083-95. e7.
  31. Gruber CN, Patel RS, Trachtman R, Lepow L, Amanat F, Krammer F, et al. Mapping Systemic Inflammation and Antibody Responses in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Cell.* 2020;183(4):982-95 e14. Epub 2020/09/30. doi: 10.1016/j.cell.2020.09.034. PubMed PMID: 32991843; PubMed Central PMCID: PMCPMC7489877.
  32. Vella L, Giles JR, Baxter AE, Oldridge DA, Diorio C, Kuri-Cervantes L, et al. Deep Immune Profiling of MIS-C demonstrates marked but transient immune activation compared to adult and pediatric COVID-19. *medRxiv.* 2020. Epub 2020/10/01. doi: 10.1101/2020.09.25.20201863. PubMed PMID: 32995826; PubMed Central PMCID: PMCPMC7523167.
  33. Mudd JC, Panigrahi S, Kyi B, Moon SH, Manion MM, Younes SA, et al. Inflammatory Function of CX3CR1+ CD8+ T Cells in Treated HIV Infection Is Modulated by Platelet Interactions. *J Infect Dis.* 2016;214(12):1808-16. Epub 2016/10/06. doi: 10.1093/infdis/jiw463. PubMed PMID: 27703039; PubMed Central PMCID: PMCPMC5142088.
  34. Debuc B, Smadja DM. Is COVID-19 a New Hematologic Disease? *Stem Cell Rev Rep.* 2021;17(1):4-8. Epub 2020/05/14. doi: 10.1007/s12015-020-09987-4. PubMed PMID: 32399806; PubMed Central PMCID: PMCPMC7217340.
  35. Consiglio CR, Cotugno N, Sardh F, Pou C, Amodio D, Rodriguez L, et al. The Immunology of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children with COVID-19. *Cell.* 2020;183(4):968-81 e7. Epub 2020/09/24. doi: 10.1016/j.cell.2020.09.016. PubMed PMID: 32966765; PubMed Central PMCID: PMCPMC7474869.
  36. Ley K, Kansas GS. Selectins in T-cell recruitment to non-lymphoid tissues and sites of inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2004;4(5):325-35. Epub 2004/05/04. doi: 10.1038/nri1351. PubMed PMID: 15122198.
  37. Hildebrand D, Bode KA, Riess D, Cerny D, Waldhuber A, Rommler F, et al. Granzyme A produces bioactive IL-1beta through a nonapoptotic inflammasome-independent pathway. *Cell Rep.* 2014;9(3):910-7. Epub 2014/12/02. doi: 10.1016/j.celrep.2014.10.003. PubMed PMID: 25437548.
  38. Zhou Z, He H, Wang K, Shi X, Wang Y, Su Y, et al. Granzyme A from cytotoxic lymphocytes cleaves GSDMB to trigger pyroptosis in target cells. *Science.* 2020;368(6494). Epub 2020/04/18. doi: 10.1126/science.aaz7548. PubMed PMID: 32299851.
  39. Cheng MH, Zhang S, Porritt RA, Arditi M, Bahar I. An insertion unique to SARS-CoV-2 exhibits superantigenic character strengthened by recent mutations. *bioRxiv.* 2020. Epub 2020/06/09. doi: 10.1101/2020.05.21.109272. PubMed PMID: 32511374; PubMed Central PMCID: PMCPMC7263503.
  40. Rawat M, Chandrasekharan P, Hicar MD, Lakshminrusimha S. COVID-19 in Newborns and Infants- Low Risk of Severe Disease: Silver Lining or Dark Cloud? *Am J Perinatol.* 2020;37(8):845-9. Epub 2020/05/08. doi: 10.1055/s-0040-1710512. PubMed PMID: 32380565; PubMed Central PMCID: PMCPMC7356082.



41. Bunyavanich S, Do A, Vicencio A. Nasal Gene Expression of Angiotensin-Converting Enzyme 2 in Children and Adults. *JAMA*. 2020;323(23):2427-9. Epub 2020/05/21. doi: 10.1001/jama.2020.8707. PubMed PMID: 32432657; PubMed Central PMCID: PMC7240631.
42. Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, Akinosoglou K, Antoniadou A, Antonakos N, et al. Complex Immune Dysregulation in COVID-19 Patients with Severe Respiratory Failure. *Cell Host Microbe*. 2020;27(6):992-1000 e3. Epub 2020/04/23. doi: 10.1016/j.chom.2020.04.009. PubMed PMID: 32320677; PubMed Central PMCID: PMC7172841.
43. Nakra NA, Blumberg DA, Herrera-Guerra A, Lakshminrusimha S. Multi-System Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Following SARS-CoV-2 Infection: Review of Clinical Presentation, Hypothetical Pathogenesis, and Proposed Management. *Children (Basel)*. 2020;7(7). Epub 2020/07/08. doi: 10.3390/children7070069. PubMed PMID: 32630212; PubMed Central PMCID: PMC7401880.

## 【藥物新知】

### Dupixent (dupilumab) 作為治療成人息肉型慢性鼻竇炎的新一代藥物

#### 內分型分類 (Endotyping) 在慢性鼻竇炎治療的重要性

輔仁大學生技醫藥博士學位學程博士生林以雯及醫學系吳文彬老師

#### 一、慢性鼻竇炎簡介

鼻竇炎 (rhinosinusitis; RS) 被定義為鼻腔和鼻竇的發炎並伴隨有鼻塞、鼻分泌物等症狀。如果發炎和症狀持續超過 12 週，則證實為慢性鼻竇炎 (chronic rhinosinusitis; CRS) [1]。

根據其表現型 (phenotype)，亦即是否存在鼻息肉 (nasal polyps; NP)，慢性鼻竇炎在臨床上可簡單區分為息肉型慢性鼻竇炎 CRSwNP (有鼻息肉) 和無息肉型慢性鼻竇炎 CRSsNP (無鼻息肉)。儘管息肉型慢性鼻竇炎 (CRSwNP) 僅導致 20-33% 的慢性鼻竇炎病例 [2]，但由於它的顯著發病率和造成生活品質下降，使得這種疾病在臨床上判定、評估和治療變得很重要。此疾病影響了 13.4% 的美國人、10.9% 的歐洲人及約 10% 亞洲人 [3-5]，在台灣也有高達 15~20% 的高患病率 [6]。在經濟上，此疾病總共造成了 1150 萬個工作日的缺勤，而與慢性鼻竇炎相關的總體醫療保健費用為每年 39 億美元至 125 億美元 [7]。

目前發現有幾種微生物參與慢性鼻竇炎的發病機制，但對於其發病的明確機制仍待繼續研究 [8, 9]。最近的研究顯示以內分型 (endotype) 的方式對於慢性鼻竇炎再做進一步的分類，CRSsNP 的內分型特徵是具有明顯的炎症模式，屬於偏向 Th1 細胞、過量的干擾素- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) 和嗜中性白血球的發炎 [10]，而 CRSwNP 則是主要傾向 Th2 型的鼻黏膜和鼻竇的發炎 [11]。

#### 二、息肉型慢性鼻竇炎目前的治療策略、療效與問題

鼻內類固醇給藥通常用於治療息肉型慢性鼻竇炎，而全身性類固醇、抗生素及手術則是此病在惡化期間作為主要緩解劑 [1]。然而，抗生素在息肉型慢性鼻竇炎的確切療效仍缺乏臨床上證明。此外，儘管進行了鼻竇手術，鼻息肉仍可能再次發生 [12]。類固醇的治療對息肉縮小和其他症狀的療效有時是有限的，並且仍存在有一些爭議。一些先前對息肉型慢性鼻竇炎患者的研究報告發現雖然類固醇的治療對於鼻部症狀有顯著改善但並沒有縮小鼻息肉 [13]、會導致輕微的鼻出血 [14] 及息肉型慢性鼻竇炎患者可能對類固醇治療產生抗藥性，因此復發性的骨炎會與鼻息肉患者的前成骨細胞活性失調有關 [15]。而口服類固醇通常會導致嚴重的全身副作用，短期全身性類固醇可能可以減少手術的需要；然而，人們還是擔心可能產生的副作用 [13, 16, 17]。最近，budesonide inhalation suspension (BIS) 吸入混懸液在治療 CRSwNP 方面引起了越來越多的興趣，與 budesonide nasal spray (BNS) 鼻噴劑相比，在嗜酸性白血性的息肉型慢性鼻竇炎的治療中表現出更有效，並且比口服的 methylprednisolone 更具有安全性。而與 BNS 鼻噴劑相比，BIS 吸入混懸液很大程度上減少了息肉型慢性鼻竇炎症狀和息肉大小 [18]。

2019年，美國食品與藥品管理局通過核准了生物製劑 Dupixent (dupilumab) 作為治療(嚴重)成人息

肉型慢性鼻竇炎的藥物。Dupilumab 最初主要用於治療異位性皮膚炎。它是一種單株抗體生物製劑，可與 IL-4R  $\alpha$  次單元 (IL-4 和 IL-13 的共享受體的一種單元成分) 結合，可以抑制 IL-4 和 IL-13 的訊息傳遞，顯著降低息肉型慢性鼻竇炎在內視鏡、放射學及臨床上之表現並且改善病人自己感覺的鼻部症狀及此疾病所造成的負擔 [19-21]。但由於是抗體，需要注射給藥。其在異位性皮膚炎治療時最常見的副作用包括鼻咽炎 (安慰劑，33%；dupilumab，47%)、(安慰劑，7%；dupilumab，40%) 和頭痛 (安慰劑，17%；dupilumab，20%) [22, 23]。而作為息肉型慢性鼻竇炎的治疗則有注射部位反應、過敏 (可能嚴重)、眼睛不適 (眼睛痛及視力模糊)、血管炎及關節痛等副作用。Dupilumab 已通過國內的食品藥物管理局作為治療鼻息肉的適應症，但目前並未在健保給付的範圍，病患若要接受完整療程，可能會有不少的花費 [24]。

### 三、慢性鼻竇炎內分型分類 (endotyping) 和治療的新曙光

目前藥物治療的局限性突顯了慢性鼻竇炎臨床分類的變異性，即使在表現型中也是如此 [25]。亦即單單以臨床“表現型”分類並不能全面了解慢性鼻竇炎潛在的細胞和分子病理生理機制以及作為治療的標的 [26]。而且，在不同地理位置的人群當中雖然罹患息肉型慢性鼻竇炎卻可能具有不同的內分型，因此，進一步瞭解及區分慢性鼻竇炎內分型對於之後的治療將導致新的曙光。

#### References

1. Kucuksezer, U.C., et al., *Chronic rhinosinusitis: pathogenesis, therapy options, and more*. Expert Opinion on Pharmacotherapy, 2018. **19**(16): p. 1805-1815.
2. Dykewicz, M.S. and D.L. Hamilos, *Rhinitis and sinusitis*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2010. **125**(2, Supplement 2): p. S103-S115.
3. Kim do, H., K. Han, and S.W. Kim, *Effect of Chronic Rhinosinusitis With or Without Nasal Polyp on Quality of Life in South Korea: 5th Korea National Health and Nutrition Examination Survey Korean*. Clin Exp Otorhinolaryngol, 2016. **9**(2): p. 150-6.
4. Wang, X., et al., *Diversity of T(H) cytokine profiles in patients with chronic rhinosinusitis: A multicenter study in Europe, Asia, and Oceania*. J Allergy Clin Immunol, 2016. **138**(5): p. 1344-1353.
5. Duracková, Z., *Some current insights into oxidative stress*. Physiol Res, 2010. **59**(4): p. 459-69.
6. 徐新健 and 黃弘孟, *慢性鼻竇炎之診斷與治療*. 台北市醫師公會會刊, 2012. **56**(5): p. 7.
7. Yip, J., et al., *The personal financial burden of chronic rhinosinusitis: A Canadian perspective*. American journal of rhinology & allergy, 2017. **31**(4): p. 216-221.
8. Bachert, C., et al., *ICON: chronic rhinosinusitis*. World Allergy Organization Journal, 2014. **7**: p. 25.
9. Chalermwatanachai, T., et al., *Chronic rhinosinusitis with nasal polyps is characterized by dysbacteriosis of the nasal microbiota*. Scientific reports, 2018. **8**(1): p. 7926-7926.
10. Samitas, K., et al., *Upper and lower airway remodelling mechanisms in asthma, allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis: The one airway concept revisited*. Allergy, 2018. **73**(5): p. 993-1002.
11. Bachert, C., et al., *Burden of Disease in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps*. J Asthma Allergy, 2021. **14**: p. 127-134.
12. Stevens, W.W., R.P. Schleimer, and R.C. Kern, *Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps*. The journal of allergy and clinical immunology. In practice, 2016. **4**(4): p. 565-572.
13. Mullol, J., et al., *Corticosteroid Treatment in Chronic Rhinosinusitis: The Possibilities and the Limits*. Immunology and Allergy Clinics of North America, 2009. **29**(4): p. 657-668.
14. Salib, R.J. and P.H. Howarth, *Safety and Tolerability Profiles of Intranasal Antihistamines and Intranasal Corticosteroids in the Treatment of Allergic Rhinitis*. Drug Safety, 2003. **26**(12): p. 863-893.
15. Wu, D., et al., *Osteitis is associated with dysregulated pro-osteoblastic activity in patients with nasal polyps*. The Laryngoscope, 2019. **129**(3): p. E102-E109.
16. Winblad, L., et al., *The risk of osteoporosis in oral steroid treatment for nasal polyposis: a systematic review*. Rhinology, 2017. **55**(3): p. 195-201.

17. Rajasekaran, K., et al., *Prevalence of Metabolic Bone Disease among Chronic Rhinosinusitis Patients Treated with Oral Glucocorticoids*. American Journal of Rhinology & Allergy, 2010. **24**(3): p. 215-219.
18. Zhang, Y., et al., *Comparison of Corticosteroids by 3 Approaches to the Treatment of Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps*. Allergy, asthma & immunology research, 2019. **11**(4): p. 482-497.
19. Aschenbrenner, D.S., *Dupilumab Approved to Treat Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyposis*. Am J Nurs, 2019. **119**(10): p. 21-22.
20. Bachert, C., et al., *Effect of Subcutaneous Dupilumab on Nasal Polyp Burden in Patients With Chronic Sinusitis and Nasal Polyposis: A Randomized Clinical Trial*. JAMA, 2016. **315**(5): p. 469-479.
21. Hellings, P.W., et al., *Rapid and sustained effects of dupilumab in severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps*. Int Forum Allergy Rhinol, 2022. **12**(7): p. 958-962.
22. Bachert, C., et al., *Dupilumab reduces opacification across all sinuses and related symptoms in patients with CRSwNP*. Rhinology, 2019.
23. Albader, S.S., et al., *Dupilumab side effect in a patient with atopic dermatitis: a case report study*. Biologics : targets & therapy, 2019. **13**: p. 79-82.
24. 葉建甫. 生物製劑於慢性鼻竇炎之應用.  
<https://wd.vghtpe.gov.tw/ent/files/News!one.action?nid=9079> 2022.
25. Dennis, S.K., K. Lam, and A. Luong, *A Review of Classification Schemes for Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyposis Endotypes*. Laryngoscope investigative otolaryngology, 2016. **1**(5): p. 130-134.
26. Bachert, C. and E. Gevaert, *Advances in rhinitis and rhinosinusitis in 2015*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2016. **138**(5): p. 1277-1283.

## 【新人介紹】

## 國立中山大學學士後醫學系

## 趙敏吾 助理教授

趙敏吾博士為國立中山大學學士後醫學系 2022 年 2 月新聘任之藥理專任助理教授。趙博士畢業於高雄醫學大學藥學系，在鄧哲明名譽教授指導之下，於 2015 年畢業於臺灣大學藥理學研究所。

就讀碩、博士學位期間，主要探討中草藥、新穎性小分子與藥物合併使用之癌症藥理作用機制，曾獲得科技部千里馬計畫最高補助金額前往美國擔任兩年訪問學者，畢業論文之一“eIF4E binding protein 1 expression is associated with clinical survival outcomes in colorectal cancer”獲得杜聰明博士論文獎之肯定。

由於博士班期間受到鄧教授於新藥研究之啟發，因此陸續加入臺北醫學大學醫學科技學院副院長潘秀玲教授與臺灣大學藥學系楊家榮教授實驗室，進行新藥研發與開發，執行新穎性小分子 HDAC6 抑制劑 MPT0G211 臨床前試驗、癌症與神經退化性疾病藥毒理動物模式之建立，並參與國際生技醫療投資大會與國際藥廠募資會議，協助團隊推廣技術，亦於去年與團隊接受美國柏克萊加州大學培訓計畫，而此技術已獲得國家新創獎與未來科技獎之肯定。

趙博士目前仍持續研究 eIF4E binding protein 1 於癌症中之重要性，並針對其蛋白開發小分子藥物，以治療相關癌症。另一方面，將以大數據分析神經膠質母細胞瘤之重要致病因子並結合電腦計算模式、化學智能合成，研發新穎性藥物以突破現今神經膠質母細胞瘤之治療困境，期許能將基礎研究轉譯至臨床應用。



**【學術會議、演講與活動】**

1. 世界藥理學會WCP 2023  
將在2-7 July 2023 於 Glasgow, Scotland, UK舉辦。
2. 臺灣粒線體醫學暨研究學會 TSMRM 2022 年會  
將邀請大阪大學的Naotada Ishihara 教授, 中央研究院袁小玲教授, 浙江大學管敏鑫教授及 Univ. of Cambridge Dr. Patrick Yu-Wei-Man發表演說  
會議地點: 佛光山佛光樓國際會議廳 (高雄/ 線上)  
會議時間: 2022/10/15  
投稿時間: 2022/06/06-2022/09/15  
投稿方式: 請註明: 作者姓名、機構、論文主題及摘要內容,  
寄至:taiwanmit06@gmail.com  
報名時間: 2022/06/06-2022/10/07  
報名連結: <https://forms.gle/r4DBqYAhkoueroC47>
3. 2022大數據時代神經罕見疾病之診斷與治療國際學術研討會暨台灣神經罕見疾病學會年會  
本次議題「Big Data and Neurological Rare Diseases」邀請到美國約翰霍普金斯大學醫學院的Jeffrey D. Rothstein (ALS研究中心)教授、病理學系Chuan-Hsiang Huang(黃傳翔)教授與英國倫敦大學瑪麗王后學院Arianna Tucciu(神經遺傳學)博士發表演說; 國內則有林恭平醫師、蔡金吾教授、蔡世峯教授、郭沛恩院士等 重量級專家學者提供台灣神經罕病診斷治療的最新研究發展及經驗分享。  
會議地點: 臺北榮民總醫院東院區致德樓(醫學研究大樓)(112台北市北投區石牌路二段322號)  
會議時間: 111/07/31(星期日)  
投稿時間: 即日起至2022年6月30日截止。  
投稿檔案: 請寄icbnrdpaper@snerdtaiwan.org  
報名時間: 即日起至111/06/30 (早鳥報名)  
111/06/30之後 採現場報名  
會議網址: <https://reurl.cc/VDX6pY>
4. 2022第37屆生物夏令營  
會議地點: 花蓮遠雄悅來大飯店  
會議時間: 111/08/11-13  
報名時間: 111/5/25-6/30

會議網址: <https://biology-retreat.com/>

5. 2022年免疫學會夏季醫學會延至8月21日假台大國際會議中心舉行

會議網址: <http://www.immunology.org.tw/activity/index.asp?/641.html>

6. 第14屆國際細胞生物學聯合會暨第九屆亞太細胞生物學組織-聯合會  
(2022 ICCB & APOCB)

國際細胞生物學聯合會和亞太細胞生物學組織，為促進世界各國細胞生物學和細胞生物學學會的研究，匯集全球最新進展，特別是關注細胞和分子生物學的特殊功能，邀請來自世界各地的知名演講者參與並在活動期間展示重要發現。

會議地點：中央研究院人文社會科學館

會議時間：111/11/07-111/11/11

投稿時間：即日起至111/07/07止

報名時間：即日起至111/08/22(早鳥報名)

即日起至111/10/07(一般報名)

會議網址: <https://2022iccb-apocb.cscmb.org.tw/>

7. 2020唐獎生技醫藥獎得主查爾斯.迪納雷羅教授(Charles Dinarello)今年4月於世界最大國際生醫盛會-實驗生物學國際組織大會，以視訊發表演講主題 " IL-1 as the master cytokine for inflammatory Diseases " 演講影片, 已於線上公開發布在唐獎官網及Youtube頻道上(<http://youtu.be/nlzdv0GtYic>), 歡迎對此主題有興趣的會員上網收看.

8. 「2022 台灣毒理學家資格認證考試」即日起開放報名

報名期間：即日起至2022年8月15日止

考試日期：2022年9月3日(六)，相關資訊請上 <http://totoxicology.org.tw>

9. 第十屆亞洲自由基學會研討會 (10th Biennial Meeting of the Society for Free Radical Research-Asia) (<http://www.sfrr2022.co.kr>) 訂於2022/11/4-2022/11/6召開，研討會地點為韓國首爾。

【第十一屆藥理簡訊編輯委員】(依照姓名筆劃排序)

王湘翠 (陽明) 吳文彬 (輔大) 吳宗圃 (長庚) 吳青錫 (台大) 吳炳男 (高醫)  
洪浩淵 (國防) 陳炳焜 (成大) 陳俊翰 (北醫) 賴志嘉 (慈濟) 謝文聰 (中國醫)  
關宇翔 (中山) 鍾鏡湖 (馬偕)

召集人 林泰元 (台大)

\*\*\*\*\*

台灣藥理學會 The Pharmacological Society in Taiwan

理事長: 林琬琬 教授

秘書長: 林泰元 副教授

秘書處聯絡人: 黃婷茵

電話: 0966-528529 ; 02-23123456 轉 88324

Line ID: [tpharmacol](#); 傳真: 02-23915297

學會會址: 10051 台北市中正區仁愛路一段1號11樓

聯絡地址: 10051 台北市中正區仁愛路一段1號11樓

電子信箱: [tpharmacol@gmail.com](mailto:tpharmacol@gmail.com)

學會網址: <http://www.pharmacology.org.tw/>

\*\*\*\*\*