



M 痘（猴痘）的免疫致病機制與疫苗研發

蕭孟芳 / 任職於紐西蘭北地旺阿雷醫院

摘要

天花根除後停止牛痘疫苗接種，M 痘成為人類最嚴重的新興痘病毒感染症，M 痘由野生動物傳染人類的地方性人畜共同感染症演變成人傳染人的全球性爆發流行，尤其盛行於男性同性戀及雙性戀族群。M 痘是自癒性病毒感染症，但在免疫缺損的族群會增加重症感染及死亡的風險。M 痘病毒變異株已發展出各種免疫逃脫機制對抗宿主的免疫辨識與攻擊，抑制先天及後天免疫反應，逃避體液免疫及細胞免疫的毒殺，成功適應寄生於人類宿主。了解 M 痘病毒與宿主免疫系統的相互作用，闡明病毒逃脫免疫反應的機制及確認介入的重要標的，有助於設計理想的新一代疫苗，誘發更廣效更強的免疫保護作用，預防或降低全球 M 痘爆發流行的風險。

前言

M 痘 (Mpox)，舊稱猴痘 (Monkeypox)，主要是盛行於中西非野生動物的人畜共同傳染病，由啮齒動物傳染給猴子與人類。M 痘與天花病毒基因有高度的相似性，臨床表徵也與天花類似，但罹病率及致死率比天花低。天花因牛痘接種而於 1980 年根除，從此全球停止牛痘疫苗接種。牛痘疫苗接種產生的交叉反應性抗體對預防 M 痘病毒感染具有間接的保護作用，牛痘疫苗停止接種後，M 痘於 1980 年代在非洲捲土重來，變成威脅人類健康最主要的痘病毒。千禧年之前，M 痘感染的主要對象是非洲大陸的小孩。2003 年，M 痘首次在非洲大陸以外的美國出現爆發流行，確認及疑似 M 痘共有 47 例。2022 年，英國發現第一例境外

移入 M 痘個案。自此，M 痘在非洲大陸以外各地陸續出現報告⁽¹⁾，世界衛生組織雖然於 2022 年 7 月首度宣佈 M 痘爆發為國際關注的突發公共衛生事件，但至 2024 年 8 月 22 日，M 痘在全球 70 多個國家，共有超過 18000 例感染報告，其中有 457 例死亡。而在非洲，至 2024 年 9 月，剛果民主共和國的 M 痘累積病例已接近 3 萬例，死亡超過 1300 例。M 痘由野生動物傳染人類，演變成人傳染人的爆發流行，世界衛生組織於 2024 年 8 月 14 日再度提出警告 M 痘疫情為國際關注的突發公共衛生事件。2023 年以來的 M 痘爆發流行顯示新的疫情，尤其是男性同性戀族群的發病率升高，約有 50% 的 M 痘感染者是愛滋病毒陽性⁽²⁾，愛滋病毒感染者因免疫功能低下而加重 M 痘病毒感染，如果未能採取適當的防疫措施，預計每年將新增數以萬計的新病例。由於 M 痘病毒持續微演化 (microevolution)，已出現不同的病毒變異，在宿主體內發展出各種免疫逃脫 (immune evasion) 機制，適應寄生於人類宿主⁽³⁾。因此，了解 M 痘病毒特殊的免疫反應及其逃脫機制有助於研發新的疫苗，以預防 M 痘爆發大流行。

M 痘基因的演化

M 痘是雙股去氧核糖核酸 (DNA) 病毒，屬於正痘病毒 (Orthopoxvirus) 家族成員，其基因體長約 197 千鹼基 (kb)。依據基因、臨床及流行病學的差異，世界衛生組織將 M 痘病毒分為三個主要分支 (表一)。病毒株分支 I 及分支 IIa 的毒性差異在於開放閱讀區 (ORFs) 序列發生突變。分支 IIb 病毒株與之前爆發的病毒株失去相似性，演化支分析顯示 2022 年爆發流行的 M 痘病毒是分支 IIb 的譜系 B.1，有 46 個單核苷酸多型性 (SNPs)，具有免疫原性的表面糖蛋白 (B21R) 有 3 個非同義單核苷酸多型性 (D209N、P722S、M1741I)，這些突變可

促進病毒傳播及免疫逃脫 (表二)。M 痘病毒突變主要受宿主免疫選擇壓力 (immune selection pressure) 的影響，病毒每複製一次的突變率約為十萬分之一至百萬分之一。宿主細胞內載脂蛋白 B 酵素 APOBEC3 在 M 痘基因體複製時會放大病毒 DNA 聚合酶發生的錯誤而造成病毒突變，藉反轉重複改變 DNA 構造⁽³⁾。研究顯示 90% 的核苷酸改變是由細胞質 APOBEC3 編輯 DNA 所驅動，雖然目前並不知道這種突變作用有何意義，但了解 M 痘基因演化對研究及防治 M 痘是至關重要的。

M 痘病毒分支 IIb 是從致病性較弱的分支 IIa 演變來的，因為牛痘疫苗停止接種已超過 40 年，對抗痘病毒的免疫力逐漸消失，加上環境變遷及人類行為改變，在非洲疫區的 M 痘病例不斷攀升，潛在的危險是比分支 II 致病性及傳播力更強的分支 I 可能會適應於人類而建立感染⁽⁴⁾。於 2023 年在剛果民主共和國的南奇輔省 (South Kivu) 發現新的病毒變種，新命名為分支 Ib (表三)，證據顯示此新的變異病毒持續在人群中傳播，已適應於人類⁽⁵⁾。

感染途徑

動物與人之間的傳染：M 痘在自然界的天然宿主包括松鼠、岡比亞袋鼠、睡鼠及非人靈長類動物。典型 M 痘流行是曾接觸過受感染的野生動物，疫區小孩發病率最高，剛果民主共和國 5-9 歲小孩發病率約為十萬分之十八⁽⁶⁾。2003 年，在美國因接觸受感染寵物草原土撥鼠的排泄物及分泌物而爆發 47 例人類感染 M 痘病毒。研究顯示，這些土撥鼠與從迦納進口的嚙齒動物有密切接觸史。至於人類傳染給寵物的風險雖然低，但亦有文獻報告⁽⁷⁾。

人與人之間的傳染：有四種標準傳播方

式，一為直接接觸受污染的物品 / 表面或患者粘膜表皮病灶，其二是面對面時接觸到呼吸道飛沫或受污染的床褥寢具污染物，其三是性傳播，其四為垂直傳播⁽⁸⁾。患者疼痛的口腔潰瘍具有傳染性，病毒可經由唾液及呼吸道飛沫傳播，可在患者的皮膚病灶、唾液、咽喉拭子、尿液及糞便中檢測出 M 痘病毒 DNA。在居家中，與患者同住一個房間或同床，或共用碗盤及杯子均會被感染。感染的危險因子不僅見於在居家與患者共用物品，也見於醫護人員接觸患者使用過的床褥寢具(表四)⁽⁷⁾。在 2022 年的爆發流行之前，由動物傳染人佔主導地位，約佔 72.5%，人與人傳播的比例約為 27.5%。但隨著時間出現變化，人與人之間的傳播變成主要的方式，佔 78%。傳染性較強但毒性較弱的變異 M 痘病毒株可解釋這些流行病學的差異，但性傳播方式也引發擔憂人與人的傳播會變的更有效率⁽⁷⁾。

動物與動物之間的傳播：動物之間的感染可經由親密接觸，如呼吸道飛沫、動物污染的環境及皮膚粘膜擦傷等。非人類靈長目動物攝取感染性動物組織亦是傳染途徑之一。並非所有動物感染 M 痘都會出現臨床症狀及病灶，小動物及嚙齒動物可能是無症狀的病毒帶原者，但非人類靈長目動物感染 M 痘可能會病倒。最常見感染發生在雨林的野生動物之間。

臨床徵候與致病機制

M 痘是自癒性疾病，感染的嚴重程度受許多因素影響，包括病毒株、個體免疫狀態及其所引發的潛在併發症⁽⁹⁾。典型 M 痘潛伏期為 7 至 17 天，病毒感染宿主免疫細胞並藉由淋巴引流在人體內複製繁殖，潛伏期可長達 2 週以上，此期間是為無症狀感染。在皮疹出現前約 1 至 4 天，會有前驅症狀，包括發燒、倦怠及淋巴結腫大。臨床徵候類似天

花，但較不嚴重。淋巴結腫大可見於頸部、下頷骨、頰下三角及鼠蹊部。但淋巴結腫大在天花及其他正痘病毒感染是罕見的，因此淋巴結腫大是 M 痘有別於天花的主要特徵。皮疹呈離心樣式分佈，首先在頭、臉出現，然後逐漸擴散全身。皮疹演變由斑疹、丘疹、水泡、膿皰、結痂等依序出現，典型 M 痘皮疹是單一型態緩慢同步進行，每一階段持續 1-2 天(表五)，整個皮疹病程約為 14-28 天⁽¹⁰⁾，病程發展模式不同於天花及水痘皮疹的多型態快速同時出現。但與天花相似，直至結痂脫落病毒仍具有傳染性，結痂掉落留下疤痕。但 2022 年爆發流行以來的 M 痘皮疹，病灶演化與典型 M 痘有不同的臨床表現，單一型態同步進展只見於 56-64% 的病例，而且皮疹病灶數目少，約只有 2 至 20 個，通常出現在感染接觸部位，如生殖器及肛門⁽¹¹⁾。皮疹的臨床表徵與年齡、免疫狀態與營養狀況有關⁽¹⁰⁾。如果是免疫功能低下的個體，如小孩、老人及免疫缺損者(如愛滋病患者及使用免疫抑制劑者)，較容易變成重症感染。病毒感染免疫妥協患者較可能產生突變，容易適應存活，造成廣泛傳播。

臨床鑑別診斷包括水痘、天花、單純皰疹等(表六)。2022 年爆發的 M 痘大流行顯示致病性降低，感染途徑主要是人與人親密的接觸，尤其是男同性戀或雙性戀的性行為，而非傳統的人畜共同感染模式。目前 M 痘已被視為性病的一種，病毒可見於精液、肛門拭子檢體、呼吸道飛沫及血液中。在性行為中，經由體液及皮膚粘膜接觸而傳染，此亦可解釋為何在擴散全身之前，病灶出現於生殖器、肛門及咽喉等部位。

M 痘是否會演化為感染力較強的人傳染人的擴散，取代已根除天花的地位不得而知。但因是人畜共同感染症，在自然界有動物儲備宿主的存在，可以確定的是幾乎不可能靠疫苗接種將 M 痘根除。

M 痘感染的免疫反應

M 痘病毒成份一但與宿主免疫系統接觸，先天免疫細胞如樹突狀細胞、巨噬細胞及自然殺手細胞就會迅速被活化，啟動一連串的發炎反應，產生炎症細胞素與趨化細胞素如甲型腫瘤壞死因子、間白素 1 及干擾素等，可動員其他免疫細胞到病毒感染的細胞組織。樹突狀細胞是免疫細胞的主要前哨站，在宿主啟動後天免疫反應對抗病毒感染中扮演很關鍵的角色。樹突狀細胞捕抓病毒抗原，游移到淋巴器官，將病毒抗原呈現給 T 細胞。此過程造成輔助型 T 細胞 (CD4+) 及毒殺型 T 細胞 (CD8+) 活化。輔助型 T 細胞活化 B 細胞，促使 B 細胞分化為產生抗體的漿細胞，促進產生具有病毒專一性的中和性抗體，這些抗體可中和病毒，防止病毒沾附進入宿主細胞。中和抗體亦可調理病毒，促使巨噬細胞及中性球吞噬病毒⁽¹²⁾。

毒殺型 T 細胞藉由釋放含有穿孔素及溶解酶的毒殺顆粒，直接鎖定並清除被病毒感染的細胞，抑制病毒在宿主體內擴散。對抗病毒感染的後天免疫反應具有免疫記憶，可提供長期的保護作用，防止再感染。在急性感染過後，具有記憶性的免疫 T 細胞及 B 細胞可提供快速且強力的免疫反應以對付病毒再感染。記憶 T 細胞再度接觸病毒抗原時，可增強免疫細胞的功能，使 T 細胞快速繁殖分化為毒殺型 T 細胞，提供快速的保護作用，防止病毒擴散。儘管宿主具有強大的免疫反應，但 M 痘病毒已發展出不同的免疫逃脫策略可以逃避宿主的免疫攻擊 (表七)，而建立持續性感染⁽¹²⁾。

先天免疫逃脫機制

M 痘病毒可調控宿主細胞抗原呈現的訊息活化路徑，破壞免疫細胞辨識抗原的機制及清除被病毒感染的細胞。此外，M 痘病毒蛋白質可干擾細胞素訊息傳遞路徑，破壞宿

主抗病毒反應，促進病毒複製及擴散。M 痘病毒蛋白具有免疫調控作用，干擾宿主先天免疫訊息傳遞路徑，例如阻礙自然殺手細胞產生丙型干擾素及甲型腫瘤壞死因子，無法動員及活化其他免疫細胞圍剿被病毒感染的細胞。M 痘病毒可將蛋白激酶 R 路徑 (protein kinase R pathway) 完全去活化，細胞訊息傳遞基因無法磷酸化，核因子 (NF- κ B) 無法活化，阻斷細胞素及干擾素產生⁽¹³⁾。此外，病毒產生可溶性細胞素誘捕受體 (soluble cytokine decoy receptors) 與細胞素結合，防止宿主細胞素受體活化，無法啟動炎症反應，使先天免疫反應失能 (表七)。病毒分泌的蛋白質，也可擾亂訊息傳遞下游路徑，抑制抗病毒基因的表達，促進病毒複製⁽¹⁴⁾。

補體活化在先天免疫反應中具有趨化作用，動員並放大炎症反應，調理作用促進吞噬作用，以及溶解作用破壞病毒。M 痘病毒可釋出補體控制蛋白 (VCP)，誘發補體 C3 轉化酶快速衰變，並可與 C3 及 C4 結合，阻斷補體正統路徑及替代路徑之活化⁽¹⁴⁾。源自中非的 M 痘病毒分支 I，具有 D14L 基因可製造補體活化抑制劑 (MOPICE)，但 D14L 基因未見於西非的 M 痘病毒分支 IIa，此差異或許可解釋 M 痘病毒不同分支其致病性不同的部份原因 (表二及表八)。法國巴斯德研究所針對感染 M 痘病毒後及接種過疫苗的個體，分析其免疫反應，發現補體活化可強化抗體對 M 痘病毒的中和作用⁽¹⁵⁾。

M 痘病毒可干擾宿主細胞凋亡 (apoptosis)，延長病毒在宿主細胞的存活及複製⁽¹⁶⁾。病毒產生 BCL-2 類蛋白 (BCL-2 like proteins)，干擾凋亡作用的內在固有路徑，抑制細胞凋亡。BCL-2 類蛋白可限制 BCL-2 細胞蛋白功能，防止被病毒感染的細胞啟動凋亡作用 (表七)。此外，病毒可產生絲胺酸蛋白酶抑制劑 (serpins)，干擾細

胞凋亡作用。病毒釋出的腫瘤壞死因子受體 (TNFR) 缺乏訊息傳遞的功能，充當誘捕功能，與腫瘤壞死因子結合，防止發炎反應及細胞凋亡。五種腫瘤壞死因子受體中，其中以細胞素反應修飾蛋白 (cytokine response modifier, 簡稱 Crm)B 及 C 最重要的。M 痘病毒基因體可表現 CrmB，對腫瘤壞死因子具有高度的親和力。病毒分泌誘捕受體如腫瘤壞死因子受體，與宿主細胞的腫瘤壞死因子受體競爭結合腫瘤壞死因子，干擾發炎反應及細胞凋亡作用，有助於病毒在宿主細胞內的存活及複製⁽¹⁶⁾。

後天免疫逃脫機制

痘病毒也發展出許多策略及機制逃脫後天免疫反應 (表八)，特別是破壞組織符合複合體與 T 細胞受體 (MHC-TCR) 的辨識作用，或直接防止 T 細胞活化⁽¹⁴⁾。天花病毒的免疫逃脫機制是經由降低第二類組織符合複合體中病毒抗原肽呈現的載荷量及藉由病毒蛋白 B22 使 T 細胞不反應。而 M 痘病毒的免疫逃脫機制與大多數痘病毒不同，M 痘病毒不直接操控組織符合複合體，但其病毒蛋白 B22 可使 T 細胞不反應 (表八)。此外，M 痘病毒蛋白 M2 可中斷 CD28 信息傳遞，使 T 細胞受體不反應。M 痘病毒感染誘發體液免疫反應活化 B 細胞，產生多樣化的中和抗體，如果病毒對補體活化有抗性，抗體依賴的正統活化路徑受干擾，無法藉補體活化將病毒溶解⁽¹⁴⁾。

免疫缺損個體的 M 痘感染

免疫功能低下的個體包括罹患愛滋病、癌症、器官移植及服用免疫抑制劑者，感染 M 痘病毒將面臨重症及死亡的高風險。病毒擴散造成廣泛的皮疹，導致續發性細菌或黴菌感染、組織壞死及消化系統阻塞。此外，侵犯全身性各器官的併發症會導致呼吸衰竭、腎臟損傷及全身器官衰竭而死亡。免疫功能低下的病人罹患 M 痘感染，若是後天

免疫反應受損，可藉活化先天免疫反應，特別是自然殺手細胞及巨噬細胞，是治療免疫功能低下的病人罹患 M 痘感染的免疫療法之一，可改善療效⁽¹⁶⁾。

牛痘疫苗對抗 M 痘感染

M 痘病毒與天花病毒 (variola virus) 均屬於正痘病毒家族，正痘病毒家族中任何一種病毒，抗原都有高度的相似性。預防天花所用的疫苗並非以天花病毒作為疫苗抗原，而是採用減毒的牛痘病毒 (vaccinia virus)，之所以用牛痘病毒作為疫苗預防天花，是因為牛痘病毒毒性比天花病毒弱且安全。預防天花的傳統牛痘疫苗產生的抗體對 M 痘病毒具有交叉保護作用，效力約為 85%。天花絕跡後，科學家即預測停止接種牛痘疫苗會增加 M 痘病毒的爆發流行，天花根除後所留下的環境生態棲位將被 M 痘所填補，尤其是在 M 痘疫區的非洲。流行病學研究顯示在非洲幾個國家如剛果民主共和國，在過去 30 年，M 痘的發病率增加了 20 倍，這與停止牛痘疫苗接種有直接的關係⁽⁷⁾。另一方面，這也意味著最近 25 年來所開發的新一代牛痘疫苗對 M 痘有保護作用。之所以繼續以牛痘疫苗預防 M 痘，也是因為牛痘病毒毒性比 M 痘病毒弱而且安全有效，牛痘疫苗接種可降低人類罹患 M 痘的風險達 5.2 倍⁽³⁾。目前世界衛生組織批准可使用於對抗 M 痘的牛痘疫苗包括具有複製能力的 ACAM2000、減毒而低複製能力的 LC16m8 以及無複製能力的 JYNNEOS (表九)。其他正在測試的疫苗包括類病毒顆粒疫苗 (VLPs)、重組蛋白、核酸疫苗及奈米顆粒疫苗等⁽¹⁷⁾。表九就上述三種已授權的牛痘疫苗將其優缺點做比較⁽³⁾，JYNNEOS 疫苗適用於小孩、大人、孕婦及各年齡層族群，副作用或不良反應較輕微，疫苗接種處可能出現紅腫熱痛及搔癢，或倦怠、發燒、頭痛、噁心及肌肉疼

痛等身體症狀。ACAM2000 疫苗不適用於嬰兒、孕婦及免疫功能低下的個體，只適用於 18 歲以上 (含) 的成人，不良反應比較嚴重，可能增加心肌炎及心肌病變的風險。JYNNEOS 疫苗接種費用為每人 115 美元，ACAM2000 疫苗接種費用是每人為 139 美元⁽³⁾。

整體評估而言，JYNNEOS 疫苗優於 ACAM2000 疫苗⁽³⁾，JYNNEOS 疫苗產生中和抗體的平均效價為 153.5，ACAM2000 疫苗產生中和抗體的平均效價為 79.3。最近的流行病學研究顯示 JYNNEOS 疫苗對抗 M 痘的保護效力與抗體效價有密切的關聯，且延後第二劑疫苗接種可提供更持久的保護作用⁽¹⁸⁾。在非洲疫區針對高危險群個體的試驗，發現單劑量 JYNNEOS 疫苗皮下接種，預防 M 痘感染的效力達 86%⁽¹⁹⁾。加拿大的研究則顯示接種一劑 JYNNEOS 疫苗預防 M 痘感染是中等有效，效力為 58%⁽²⁰⁾。至於日本研發的牛痘疫苗 LC16m8 在 M 痘爆發流行期間的資料有限，其保護效力未明⁽²¹⁾。

M 痘疫苗研發的考量

研發 M 痘疫苗需要回答三個重要問題⁽³⁾，第三代疫苗對預防地方性爆發流行與全球大流行不同病毒株的效力與保護期如何？最理想的接種途徑及劑量與次數為何？過去 (至少 40 多年前) 預防天花的牛痘接種對現今 M 痘病毒的影響如何？

疫苗研發最基本的概念是需要了解不同疫苗誘發免疫反應的機制，必須考慮不同的配方會導致特異性 B 細胞或是 T 細胞媒介免疫反應。同樣的，疫苗接種的途徑及個人的免疫能力都會影響疫苗的免疫反應。M 痘於 2022 年爆發流行的主要途徑是經由粘膜感染，特別是男同性戀或雙性戀性行為。因此，疫苗誘發粘膜免疫力可能是必要的，

但目前已被授權使用的疫苗是否能誘發粘膜免疫不得而知。另一個問題是，感染 M 痘病毒者接受疫苗接種是否會因免疫選擇壓力而出現新的病毒變異株，目前不清楚活疫苗或減毒的疫苗，疫苗病毒基因有多大的頻率會與 M 痘病毒基因重組，或經同源或非同源重組做基因交換。

設計新的且較安全的疫苗，需避開病毒逃脫機制而強化宿主主要的免疫防禦機制，也必須了解哪一些突變造成 M 痘病毒更容易在人群中傳播，並探討這些突變如何影響疫苗反應。此外，疫苗的效力、安全性、細胞毒殺作用、抗原反應性及與疫苗相關的副作用，這些問題對易受傷害的族群必須釐清⁽²²⁾。

疫苗設計必須考慮疫苗平台 (活或死的病毒、病毒蛋白質、病毒媒介或病毒核酸)、抗原選擇、接種方案 (劑量與次數)、接種方式 (皮下、皮內、劃痕、肌肉內或口服)。疫苗平台的選擇會牽涉到使用何種佐劑、病毒抗原的免疫原性及疫苗產生何種保護作用。細胞內成熟病毒的膜成份與細胞外包膜病毒的差異對病毒在細胞與細胞之間的擴散有密切的關係，疫苗產生的免疫反應必須足以對付病毒生活史不同階段的感染性。

牛痘疫苗研發的進展

第一代牛痘疫苗：自十五世紀以來，人們試圖故意讓健康的人接觸少量來自天花皮膚瘡的傳染性物質來預防天花，此種做法稱為「人痘接種」(variolation)。1796 年，英國醫生詹納 (Edward Jenner) 從一位感染牛痘的擠牛奶女工皮膚病灶取得樣品，接種在一位男童。後來再以取自天花病人皮膚病灶的物質以劃痕方式感染該男孩，成功地防止天花感染，這是現代疫苗接種的濫觴。自詹納發現牛痘病毒可以預防天花以後，在人

體與動物經過無數代的重複接種，出現許多不同的牛痘病毒分離株。來自紐約市健康局的病毒株 (NYCBH)，是最常使用的牛痘病毒株之一，作為第一代牛痘疫苗預防天花，疫苗商品名稱為 Dryvax⁽²³⁾。另外有安卡拉、哥本哈根、及柏林等牛痘病毒株，廣泛使用於歐洲、中國及蘇聯。接種方式都是在皮膚劃痕接種 (scarification)，病毒會在局部繁殖並出現皮膚反應。疫苗免疫反應產生對抗牛痘病毒的中和抗體，並產生特異性的 CD4 及 CD8 細胞。無論是體液免疫或細胞免疫都可持續數十年對抗天花病毒及其他正痘病毒屬病毒，保護個體免於痘病毒感染。世界衛生組織及各國衛生當局的大力推廣接種第一代牛痘疫苗預防天花，終於在 1980 年 5 月 8 日宣佈天花從地球根除。從此，牛痘疫苗也全面停止接種。

第二代牛痘疫苗：與罹患天花的風險相比，第一代牛痘疫苗是安全的。但接種第一代牛痘疫苗仍有許多嚴重的副作用，從輕微的症狀 (如輕度皮疹、倦怠及發燒)，到重症發病 (如牛痘濕疹、進行性牛痘及牛痘疫苗接種後腦炎)。這些缺點促使疫苗的製備從動物體內接種轉為使用體外細胞組織培養，是為第二代疫苗。代表性疫苗為 ACAM2000，源自 Dryvax 的分離病毒株，為仍具有複製能力的牛痘疫苗⁽²³⁾。研究顯示第二代牛痘疫苗的免疫原性與效力都和第一代相似，也同樣有嚴重不良反應的問題，尤其是有濕疹、免疫不全及其他狀況者是禁忌。因此，第三代疫苗的研發是篩選出高度減毒或無複製能力的病毒株，但仍具有相同的免疫原性及保護效力。

第三代牛痘疫苗：將親代牛痘病毒株在另一種細胞培養，經過多次的繼代培養後，病毒基因體會出現大量的缺陷與隨機突變，產生減毒牛痘病毒株，這些毒性減弱的病毒

株大多數無法在人類細胞內複製繁殖。代表性的疫苗有源自李斯特株 (Lister clone) 的牛痘疫苗 LC16m8 與修飾過的牛痘病毒安卡拉株 (Modified Vaccinia virus Ankara，簡稱 MVA)⁽²³⁾。LC16m8 疫苗於 1970 年代在日本有超過十萬個嬰兒接種過而無嚴重的不良反應，但日本於 1976 年停止牛痘疫苗接種，LC16m8 疫苗無法測試對天花是否有保護作用⁽²³⁾。此外，LC16m8 疫苗不建議用於免疫受抑制的個體、異位皮膚炎患者及孕婦⁽²¹⁾。而 MVA 是最常用的第三代牛痘疫苗之一，此病毒株在雞胚纖維母細胞中經過 572 次的繼代培養而篩選出，1977 年在德國有超過十二萬人接種而無嚴重不良反應。MVA 經過修飾，將親代基因體左右兩端與宿主相互作用及逃脫宿主免疫反應有關的基因刪除，被修飾過後的 MVA 無法在哺乳類細胞 (包括人類細胞) 複製繁殖⁽²³⁾。雖然 MVA 不曾直接在人體試驗以評估其對抗天花的效力，但許多臨床試驗證實其安全性與免疫原性，且 MVA 已被測試過對抗其他正痘病毒 (如 M 痘病毒) 有保護作用。在 M 痘爆發流行期間，MVA-BN(JYNNEOS) 可減少 M 痘罹病機率達 62-85%，且可降低曝露後感染 M 痘風險達 20%⁽²¹⁾。MVA 被視為牛痘疫苗的「黃金標準」，有希望作為疫苗載體 (vaccine vector)，預防其他感染症如愛茲病、瘧疾、結核病、依波拉、茲卡、屈公熱、西尼羅河熱及癌症等等許多疾病。

第四代牛痘疫苗：不同於透過不斷繼代培養以篩選出有缺陷或突變株的減毒第三代牛痘疫苗，第四代疫苗是在牛痘基因體選定基因做定點刪除或中斷。以紐約牛痘病毒株 (NYVAC) 為例，刪除與宿主相互作用有關的基因，基因無法轉譯，無法產生病毒晚期蛋白質，在哺乳類細胞及人類細胞無法複製繁殖⁽²³⁾。NYVAC 是一理想的抗原表現載體，可發展對抗不同的傳染病。NYVAC 尚

未測試對天花病毒是否有效，但已知具有好的安全性與高免疫原性。

藉由信使核糖核酸疫苗 (mRNA vaccine) 技術的發展，新的多抗原 (多價) 疫苗在動物試驗已經證明可以有效預防致命性的正痘病毒感染。其他平台的疫苗如核酸疫苗、重組蛋白疫苗及胜肽合成疫苗都未開始臨床人體試驗⁽³⁾。信使核糖核酸疫苗比去氧核糖核酸疫苗 (DNA vaccine) 安全，信使核糖核酸疫苗是暫時性的信息攜帶者，不會與宿主基因作用，不會改變宿主細胞的基因表達。多價的信使核糖核酸疫苗可誘發免疫反應中和不同的病毒變異株，此對抗新興快速演化的病毒特別重要⁽¹⁷⁾。美國與德國合作的研究團隊評估四價及三價信使核糖核酸疫苗 (分別是 BNT166a 及 BNT166c) 預防小鼠及獼猴感染 M 痘病毒的保護作用，發現四價信使核糖核酸疫苗可以百分之百預防獼猴死於 M 痘病毒分支 I 感染並可抑制致死劑量病毒感染所產生的病變⁽²⁴⁾。應用信使核糖核酸疫苗技術，可開發高免疫原性、安全、方便且可量產的第四代牛痘疫苗。

結語

M 痘已經演化出許多免疫逃脫機制對抗宿主免疫反應而成功感染宿主細胞。M 痘

可表現各種蛋白質干擾宿主的抗病毒機制，如核因子 kB 訊息傳遞路徑、細胞素的製造、補體及炎症體活化、趨化細胞素結合作用及細胞凋亡作用。這些蛋白質調節先天免疫因子的表現與功能，包括干擾素、間白素、腫瘤壞死因子及類鐸 (Toll-like) 受體。病毒蛋白干擾發炎反應及細胞凋亡作用，有助於病毒在宿主細胞內存活與複製。

M 痘破壞先天免疫細胞的動員與活化，如自然殺手細胞。藉由抑制或改變這些先天免疫反應，M 痘病毒在宿主細胞組織及器官內可增強複製及感染，導致全身性發炎、組織傷害及器官衰竭。在後天免疫反應方面，M 痘病毒對 T 細胞具有獨特的抑制能力，而重塑宿主的免疫狀態。M 痘病毒外套抗原可挑戰宿主抗體的中和作用與補體系統的活化。了解 M 痘對抗宿主的免疫防衛機制，有助於研發更理想的疫苗預防 M 痘爆發流行。第三代疫苗如 MVA-BN，是高度減毒無法複製的牛痘病毒株，雖然副作用較少，但因病毒無法繁殖，其免疫原性較差。研發第四代疫苗的策略，除了定點刪除與宿主作用或免疫逃脫有關的基因外，亦可設計將核酸疫苗與重組蛋白結合而具有加成作用，而多價信使核糖核酸疫苗可表現多個病毒抗原，提供更廣效及更強的保護作用。

表一：傳統 M 痘病毒株與 2022/2023 年大流行變異株之比較

M 痘病毒	分支 I	分支 IIa	分支 IIb
發現年代	1970 年代	1970 年代	2022/2023
地理分佈	中非 剛果民主共和國 (DRC) 中非共和國 (CAR) 喀麥隆、南蘇丹、加彭	西非 奈及利亞、賴比瑞亞、 獅子山、象牙海岸、喀 麥隆	全球 歐洲、北美、南美、中 東、太平洋地區
病毒株	中非 M 痘病毒	西非 M 痘病毒	西非 M 痘病毒變異株
流行病學特徵	地方性 散發性 爆發	地方性 散發性 爆發	全球性 大流行 無前驅症狀

M 痘病毒	分支 I	分支 IIa	分支 IIb
主要感染對象	小孩	大人	大人
主要傳播途徑	野生動物、人、污染物品 / 飛沫	動物、人、污染物品 / 飛沫	人與人性接觸
傳播	人畜共同感染 - 接觸感染性動物 - 儲備宿主 (啮齒類動物)、中間宿主或意外宿主 (猴子或非洲猩猩)、或外來寵物 (土撥鼠) 人與人之間傳播少見	人畜共同感染 - 接觸感染性動物 - 儲備宿主 (啮齒類動物)、中間宿主或意外宿主 (猴子或非洲猩猩)、或外來寵物 (土撥鼠) 無人與人之間的感染	完全經由人與人親密接觸
擴散	罕見院內感染 主要是家族內感染	罕見院內感染 主要是家族內感染	大多數是經由性行為傳播，主要是男同志多重伴侶親密性行為感染
致病性 病例死亡率	致病性強 / 重症 高達 10%	致病性較弱 約 1%	致病性弱 0.025%

表二：M 痘不同分支對人類及小鼠的傳染性及毒性

M 痘分支	動物儲備宿主	人畜共同傳染	人與人傳染	對人致病毒性	對動物致病毒性 (CAST/EiJ 小鼠)
分支 I	++++	++	++	++++	++++
分支 IIa	++++	++	+	++	++
分支 IIb B.1	?	?	++++	+	+

表三：M 痘病毒最新分支及其族系

分支	族系	分離株	主要傳播途徑
Ia		薩伊 /96-1-16、薩伊 /1979-005、剛果民主共和國 /1985, 2006, 2007, 2008、加彭 /1998	野生動物與人
Ib		剛果民主共和國 /2023	人與人
IIa		美國 /2003、獅子山 / 賴比瑞亞 /1970	動物與人
IIb	IIb-A	奈及利亞 /2017-18	人與人 男性同性戀或雙性戀
	IIb-A.2	美國 /2021-2022	人與人 男性同性戀或雙性戀
	IIb-A.1	奈及利亞 /2018、以色列 /2018、新加坡 / 2019、英國 /2018-2019	人與人 男性同性戀或雙性戀

分支	族系	分離株	主要傳播途徑
	IIb-A1.1	美國 /2021	人與人 男性同性戀或雙性戀
	IIb-B.1	多國爆發流行 /2022-2023	人與人 男性同性戀或雙性戀

表四：M 痘病毒感染的風險因子

M 痘風險因子	說明
親密的身體接觸	長時間直接與 M 痘病患皮膚接觸。
曝露於呼吸道分泌物	靠近來自 M 痘病患咳嗽或打噴嚏的飛沫。
接觸污染物	接觸 M 痘病患使用過的床褥用品、毛巾或衣服。
免疫系統妥協	免疫系統弱化，對 M 痘病毒感受性較高。重症愛滋病患者感染 M 痘，症狀會較嚴重，死亡率較高。
動物傳染	與 M 痘感染的動物接觸，包括咬傷、抓傷及處置。
性接觸	與 M 痘患者發生性行為，經由皮膚粘膜及精液傳播。
醫療照護	醫護人員或醫院病人接觸 M 痘病患。
前往疫區	在 M 痘疫區的居民或到訪旅客有增加暴露的風險。
共享生活空間	與 M 痘患者居住在同一屋簷下，近距離相處會促進傳播。
參與大型集會	參加人群擁擠的活動會增加暴露感染 M 痘的風險。
處理感染動物的產品	不安全的處理或食用 M 痘感染動物的產品會感染病毒。
垂直感染	懷孕婦女感染 M 痘病毒，經由子宮及胎盤感染胎兒。
缺發疫苗	未接受牛痘疫苗接種的個體有較高的風險被感染。

表五：典型 M 痘感染的皮膚表徵病程

維持時間	臨床表現
1 至 3 天	前驅症狀 - 發燒、倦怠、淋巴結腫大。
24 小時	皮膚症狀 - 最早的病灶是口腔及舌頭出現粘膜疹 (enanthem)。
48 小時	斑疹 (macula) 擴散至手臂、腳、手掌及腳底。
6 至 7 天	丘疹 (papule) 及水泡 (vesicle) 擴散至口腔黏膜、生殖器及結膜。
2 週	膿疱 (pustule) 充滿不透明液體，堅硬且固著在皮膚上
1 週	乾燥最終結痂脫落

表六：比較 M 痘、天花、水痘及單純皰疹的臨床表徵

疾病	M 痘 (Mpx)	天花 (Smallpox)	水痘 (Chickenpox)	單純皰疹 (Herpes simplex)
病毒	正痘病毒	正痘病毒	帶狀皰疹病毒	帶狀皰疹病毒
潛伏期 (天)	7-17	7-17	10-21	2-14
前驅期 (天)	1-4	1-4	0-2	未知
發病期 (天)	14-28	14-35	4-7	10-14
前驅熱	中度	重度	無或輕度	無或輕度
發燒	中度	重度	輕度	無或輕度
倦怠	中度	中度	輕度	無或輕度
頭痛	中度	重度	輕度	無或輕度
淋巴結腫大	中度	無	無	無或輕度
出疹前發燒時間 (天)	1-3	2-4	1-2	未知
皮疹最早出現部位	臉	舌頭、口腔	胸、背、臉	嘴唇、口腔
皮疹分佈	離心分佈 (主要是陰莖 / 肛門 / 直腸 / 口 / 咽喉) 常見於手掌及腳底	離心分佈 (出現順序由口 / 咽 / 臉 / 前臂 / 軀幹 / 腿) 常見於手掌及腳底	向心分佈 (出現順序由臉 / 頭皮 / 軀幹), 未見於手掌及腳底	常見於嘴唇周圍及生殖器粘膜器官包括眼睛 / 陰道 / 子宮 / 口腔
皮疹型態	單一或多型態、硬且深、界線清楚、臍狀	多型態、硬且深、界線清楚、臍狀	多型態、表淺、邊緣不規則	表淺、成群水泡聚集
皮疹進展	緩慢 (斑疹、丘疹、水泡、膿皰、結痂) 單一出現或多階段同時進行疼痛、搔癢	快速 (斑疹、丘疹、水泡、膿皰、結痂) 多階段同時進行	快速 (水泡、膿皰、結痂) 多階段同時進行疼痛、搔癢	不會全身性水泡罕見變成疼痛性潰瘍
感染期	從前驅症狀開始持續至最後的結痂脫落	口腔喉嚨出現皮疹, 發病第一週感染性最強, 持續至最後的結痂脫落	從皮疹出現前 1-2 天直到水泡結痂結束 (約皮疹出現後 5-6 天), 帶狀皰疹水泡期直至水泡結痂結束	無症狀脫落沒有皮膚病灶
死亡率	1-10%	10-50%	罕見	罕見 除非是腦炎腦膜炎或新生兒或免疫缺損

表七：M 痘的免疫致病機制及其免疫逃脫

M 痘的免疫致病機制	說明
病毒蛋白質抑制細胞凋亡	抗細胞凋亡作用，操控細胞死亡路徑，延長被病毒感染細胞的生存而促進病毒複製繁殖及擴散。
病毒基因干擾宿主細胞訊息傳遞	宿主細胞內的模式識別受體無法辨識病毒雙股核糖核酸，抑制細胞訊息傳遞。
防止 T 細胞的毒殺作用	下調第一類主要組織符合複合體抗原的表現，或抑制共刺激因子的表現，且抑制病毒抗原的呈現，干擾 T 細胞活化及抑制自然殺手細胞活性，無法發揮細胞毒殺作用以清除被病毒感染的細胞，讓病毒建立持續性感染。
阻斷或抑制干擾素作用	阻斷干擾素結合或抑制干擾素產生，防止細胞內訊息傳遞。
干擾補體活化	病毒釋出補體控制蛋白，是一種可溶性細胞素誘餌受體，防止細胞素與受體相互作用，抑制免疫反應。亦可作為一種免疫調節劑，與補體 C3b 及 C4b 結合，抑制補體活性，無法將病毒溶解。
病毒蛋白質影響炎症分子	病毒釋出蛋白質鎖定炎症因子及其受體，抑制炎症細胞動員與活化。
病毒分泌免疫調節劑	病毒產生間白素 18 結合蛋白，抑制自然殺手細胞的毒殺作用，也可壓抑干擾素產生而抑制 T 細胞的毒殺作用。

表八：免疫系統調控天花與 M 痘免疫反應的相似性與差異性

免疫系統成員	天花病毒	M 痘病毒分支 I	M 痘病毒分支 II
血液單核球	增殖	增殖並減緩細胞凋亡	增殖
自然殺手細胞	顯著擴充	顯著擴充且抑制干擾素的產生	顯著擴充且抑制干擾素的產生
核因子 kB 訊息傳遞路徑	與 F14 蛋白偽裝成核因子 kBp65 次單元	與 F14 蛋白偽裝成核因子 kBp65 次單元	與 F14 蛋白偽裝成核因子 kBp65 次單元
半胱天冬酶 (Caspase-1 DNA-PK)	病毒蛋白 SPI-2 及 CrmA 抑制半胱天冬酶 (細胞凋亡及炎症反應所需) 病毒蛋白 C4 及 C16 與 Ku 異二聚體結合，抑制宿主細胞基因修補	病毒蛋白 SPI-2 及 CrmA 抑制半胱天冬酶 (細胞凋亡及炎症反應所需) 病毒蛋白 C4 及 C16 與 Ku 異二聚體結合，抑制宿主細胞基因修補	病毒蛋白 SPI-2 及 CrmA 抑制半胱天冬酶 (細胞凋亡及炎症反應所需) 病毒蛋白 C4 及 C16 與 Ku 異二聚體結合，抑制宿主細胞基因修補
干擾素	病毒蛋白 E3 及 K3 抑制干擾素蛋白激酶	病毒蛋白 F3 抑制干擾素蛋白激酶	病毒蛋白 F3 抑制干擾素蛋白激酶
補體系統	病毒蛋白 VCP 促使 C3 轉化酶衰變，並阻斷補體 C3 及 C4 活化。	病毒補體酵素抑制劑 (MOVICE) 阻斷補體 C3 及 C4 活化	缺乏病毒補體酵素抑制劑 (MOVICE)
細胞媒介免疫	減少第二類組織符合複合體中病毒抗原的載荷量，病毒蛋白 B22 使 T 細胞不反應	不直接操控組織符合複合體，病毒蛋白 B22 使 T 細胞不反應。病毒蛋白 M2 中斷 CD28 信息傳遞，使 T 細胞受體不反應。	不直接操控組織符合複合體，病毒蛋白 B22 使 T 細胞不反應。病毒蛋白 M2 中斷 CD28 信息傳遞，使 T 細胞受體不反應。

表九：預防 M 痘感染的三種牛痘疫苗比較

疫苗	LC16m8	JYNNEOS (MVA-BN)	ACAM2000
製備方法	第三代疫苗 減毒活疫苗 牛痘病毒 Lister 株在兔腎細胞培養	第三代疫苗 減毒活疫苗 牛痘病毒安卡拉 MVA-Bavarian Nordic 株 (MVA-BN) 在雞胚胎纖維母細胞培養 (修飾過的牛痘病毒)	第二代疫苗 活的牛痘病毒 牛痘病毒 NYCBH 株在綠猴腎細胞 (Vero cells) 培養
病毒複製能力	複製能力弱	無複製能力	具有複製能力
適用族群	小孩及各年齡層大人 不適用於免疫功能低下的病人	適用於 18 歲 (含) 以上成人、 免疫缺損病人亦可接種、孕婦 及哺乳婦女延後接種	18-64 歲大人 不適用於免疫功能低下的病人
預防天花 (批准時間)	日本 1975	歐盟 IMVANEX/2013 加拿大 IMVAMUNE/2013 美國 JYNNEOS/2019	美國 2007
預防 M 痘 (批准時間)	日本 2022	歐盟 IMVANEX/2022 加拿大 IMVAMUNE/2020 美國 JYNNEOS/2019 台灣 JYNNEOS/2023	美國 2022
預防 M 痘	未知	適合用於暴露前及暴露後的預防	取代牛痘疫苗 Dryvax 曝露後的預防 (接觸 M 痘病人 4 天內)
保存	冷凍乾燥一般冷藏	冷凍乾燥一般冷藏	冷凍乾燥一般冷藏
接種方法及劑數	劃痕接種 – 1 劑	皮下、皮內接種或肌肉內注射 – 2 劑 / 間隔 4 週	劃痕接種 – 1 劑
副作用	接種位置出現皮膚反應 (紅腫熱痛癢)	接種位置出現皮膚反應 (紅腫熱痛癢) / 發燒、噁心、頭痛及肌肉痛。 沒有意外或自體接種反應的風險 / 複製能力不足，意外或垂直傳播的風險低。	接種位置出現皮膚反應 (紅腫熱痛癢)。 有意外或自體接種反應的風險 (心肌炎或心包膜炎)，且會形成牛痘及濕疹 / 具有複製潛力傳播的風險。
禁忌	異位性皮膚炎 / 對疫苗成份過敏者 / 免疫受抑制個體 / 孕婦	異位性皮膚炎 / 對疫苗成份過敏者	異位性皮膚炎 / 對疫苗成份過敏者 / 免疫功能低下的個體 / 孕婦及哺乳婦女 / 潛在心臟疾病 (心冠病 / 心肌病變)
效力	日本臨床試驗顯示安全性與免疫原性良好	預防 M 痘效力為 85% 中和抗體平均效價 153.5	與第一代 Dryvax 疫苗效力相似 中和抗體平均效價 79.3

參考文獻

- Wang, Y., Leng, P., & Zhou, H. (2023). Global transmission of monkeypox virus - A potential threat under the Covid-19 pandemic. *Frontiers in Immunology*, 14, 1174223, <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1174223>
- Li, et al., (2023). The land-scape of immune response to monkeypox virus. *eBioMedicine*, 87, 104424, <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.104424>
- Andrei, G., & Snoeck, R. (2023). Differences in pathogenicity among the pox virus clades: impact on drug discovery and vaccine development. *Trends in Pharmacological Sciences*, 44, 10, 719-739, <https://doi.org/10.1016/j.tips.2023.08.003>
- Alcami, A. (2023). Pathogenesis of the circulating pox virus and its adaptation to humans. *Proceedings of the National Academy Sciences*, 120, 13, e2301662120, <https://doi.org/10.1073/pnas.23-1662120>
- Vakaniaki, E. H., et al. (2024). Sustained human outbreak of a new MPXV clade I lineage in eastern Democratic Republic of the Congo. *Nature Medicine*, <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03130-3>
- Clemente, N.S., et al., (2024). Paediatric, maternal, and congenital pox: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Global Health*, 12, e572-588, [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(23\)00607-1](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(23)00607-1)
- Duarte, P. M., et al., (2024). Unveiling the global surge of Mpox (Monkeypox): A comprehensive review of current evidence. *The Microbe*, 4, 100141, <https://doi.org/10.1016/j.microb.2024.100141>
- Schwartz, D.A., et al. (2023). Congenital Mpox syndrome (Clade I) in stillborn fetus after placental infection and intrauterine transmission, Democratic Republic of the Congo, 2008. *Emerging Infectious Diseases*, 29(11), 2198-2202, <https://doi.org/10.3201/eid2911.230606>
- Lu, J., et al. (2023). Mpox (formerly monkeypox): pathogenesis, prevention and treatment. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 8, 458, <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01675-2>
- Piparva, K.G., et al. (2024). Monkeypox: From emerging trends to therapeutic concerns. *Cureus*, 16(4), e58866, <https://doi.org/10.7759/cureus.58866>
- Maronese, C.L., (2023). Mpox: an updated review of dermatological manifestations in the current outbreak. *British Journal of Dermatology*, 189, 260-270, <https://doi.org/10.1093/bjd/ljad151>
- Branda, F., et al. (2024). Mpox: An overview of pathogenesis, diagnosis, and public health implications. *Journal of Clinical Medicine*, 13, 2234, <https://doi.org/10.3390/jcm13082234>
- Azari, P.P., et al. (2024). Monkeypox (Mpox) vs. Innate immune responses: Insights into evasion mechanisms and potential therapeutic strategies. *Cytokine*, 183, 156751, <https://doi.org/10.1016/j.cyt.2024.156751>
- Fang, D., et al. (2024). The unique immune evasion mechanisms of the pox and their implication for developing new vaccines and immunotherapies. *Virologica Sinica*, <https://doi.org/10.1016/j.virs.2024.08.008>
- Hubert, M. (2023). Complement-dependent mpox-virus-neutralizing antibodies in infected and vaccinated individuals. *Cell Host and Microbe*, 31, 937-948, <https://doi.org/10.1016/j.chom.2023.05.001>
- Parnian, R., et al. (2024). Innate immune response to Monkeypox virus infection: Mechanisms and immune escape. *Journal of Innate Immunity*, 16, 413-424, <https://doi.org/10.1159/000540815>
- Garcia-Atutxa, I., et al. (2024). Advancements in monkeypox vaccines development: a critical review of emerging technologies. *Frontiers in Immunology*, 15, 1456060, <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1456060>
- Berry, M.T., et al. (2024). Predicting vaccine effectiveness for pox. *Nature Communications*, 15, 3856, <https://doi.org/10.1038/s41467-024-48180-w>
- Sagy, Y.W., et al. (2023). Real-world effectiveness of a single dose of mpox vaccine in males. *Nature Medicine*, 29, 748-752, <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02229-3>
- Navarro, C., et al. (2024). Effectiveness of modified vaccine Ankara-Bavarian Nordic vaccine against mpox infection: emulation of a target trial. *British Medical Journal*, 386, e078243, <https://doi.org/10.1136/bmj-2023-078243>
- Grabenstein, J.D., & Hacker, A. (2024). Vaccines against mpox: MVA-BN and LC16m8. *Expert Review of Vaccines*, 23(1), 796-811, <https://doi.org/10.1080/14760584.2024.2397006>
- Saadh, M.J., et al. (2023). Progress and prospects on vaccine development against monkey infection. *Microbial Pathogenesis*, 180, 106156, <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2023.106156>
- Perdiguerro, B., et al. (2023). Highly attenuated poxvirus-based vaccines against emerging viral diseases. *Journal of Molecular Biology*, 435, 168173, <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2023.168173>
- Zuiani, A., et al. (2024). A multivalent mRNA monkeypox virus vaccine (BNT166) protects mice and macaques from orthopoxvirus disease. *Cell*, 187, 1363-1373, <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.01.017>



作者

蕭孟芳 醫師

陽明大學醫學院 熱帶醫學研究所教授

國防醫學院 預防醫學研究所教授兼所長

國防醫學院 醫學系熱帶醫學及寄生蟲學科教授兼主任

國防醫學院 醫學系

英國倫敦大學衛生及熱帶醫學院 臨床熱帶醫學碩士

英國倫敦大學衛生及熱帶醫學院 感染症免疫學哲學博士