

## 101 年公務人員高考三等 衛生行政試題

等別：三等考試

類科：衛生行政

科目：醫用微生物及免疫學

一、請敘述先天性免疫反應 (innate immunity) 與後天性免疫反應 (adaptive immunity) 之差異、病原菌活化此兩種免疫反應之機轉以及那些細胞是銜接此兩種免疫反應之橋樑。(20 分)

【擬答】

(一)先天性免疫系統(Innate immunity) ←對抗傳染病原的第一道防線

※其包括相當多：

(1)生理上之障礙及各種不同的物理和生化防禦機構，Eq：skin、lysozyme

(2)吞噬細胞(Phagocyte)與 NK cell(Nature Killer cell)

Phagocyte→包括許多 organ 中之 Phagocyte，Eq：Neutrophil、Macrophage(Monocyte)

(3)補體(Complement)為一群血清蛋白，某些做微生物感染時，藉由其表面之構造物可活化補體(替代途徑)

(二)後天性免疫(Adaptive immunity)

當第一道防線被攻破時，則應變性免疫被活化，此種免疫異具特異性(specificity)及記憶性(memory)，此外其尚可加強先天性免疫之活性

※其包括兩種：

(1)抗體(antibody)

由 B lymphocyte 製造，其能特異性的與抗原結合進而活化補體或帶 Foreceptor 之吞噬細胞結合而消滅抗原抗原決定位(antigen determinant；epitope)

→通常一個抗原分子相當大，而單一抗體其只認識抗原之某一特定位，此特定位即稱為抗原決定位，所以每一個抗原上會有許多 epitope，故可讓許多種抗體認識。

(2)T cell

T cell 認識抗原是必須透過抗原呈獻細胞(antigen presenting cell；APC)才能認識抗原，所以其認識之抗原乃是經過 APC 處理切成小片段後再與 MHC 結合而讓 T cell 認識及活化。

\*T cell(幫助性)→分泌 cytokinen 加強免疫反應

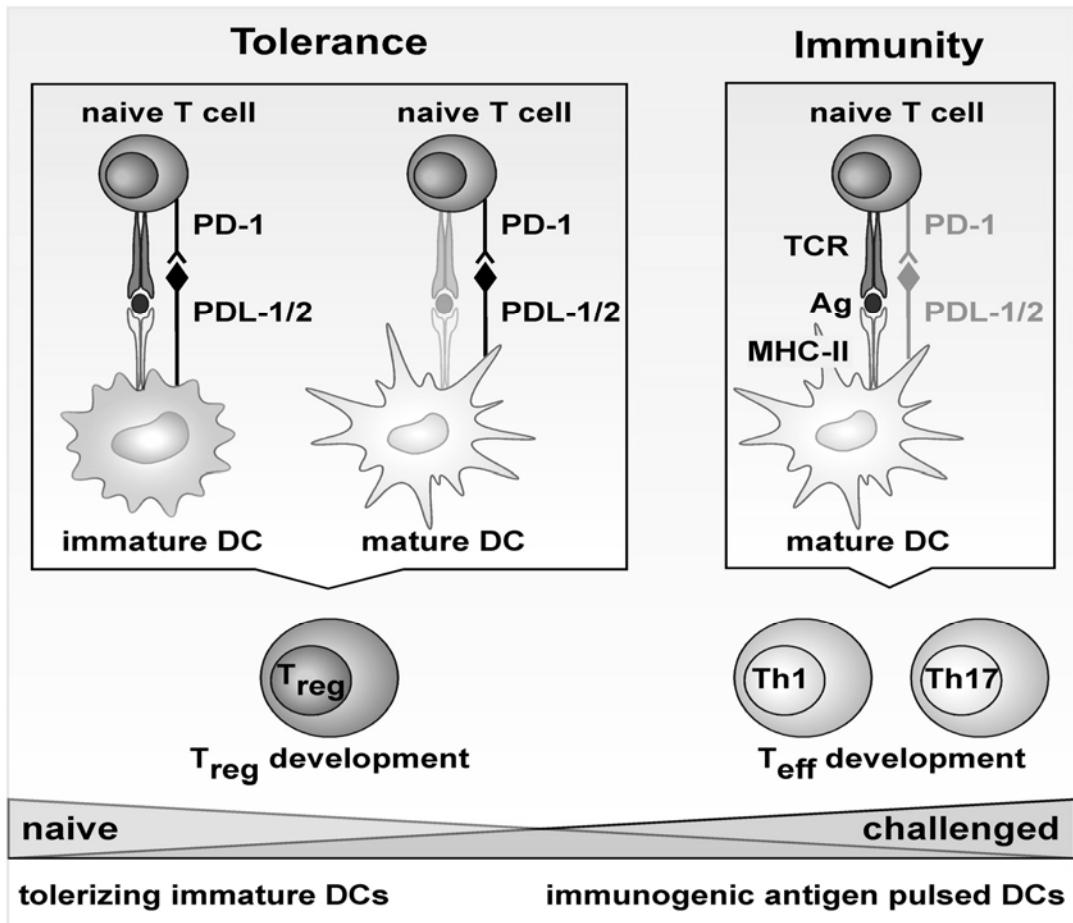
CTL(cytotoxic T lymphocyte)→直接毒殺受感染細胞

\*抗原呈獻細胞(APC)

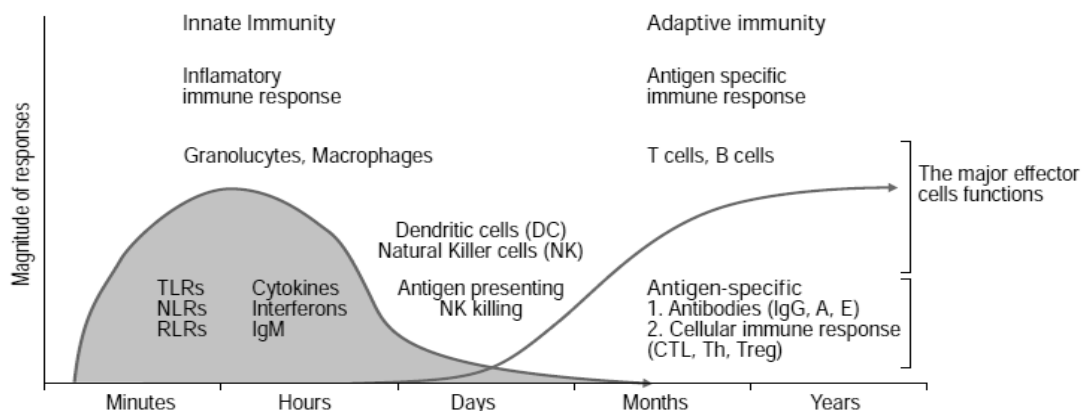
→當外來之抗原進入體內要活化 T lymphocyte 時，須先透過 APC 將抗原吞入後，利用細胞內之酵素將抗原切成小片段(antigen peptide)並且與 APC 之 MHC 分子結合呈獻給 T cell 認識，T cell 藉由其 T cell receptor(TCR)與 APC 上之 MHC & antigen peptide 結合而活化 T cell，體內可當作抗原呈獻細胞相當多，最熟知為 monocyte、dendritic cell。

活化調節性 T 細胞而可導致耐受力(Tolerance)部導致自體免疫疾病的產生

- 2.PD-1 作為共抑制劑(Co-inhibitor)調節 T 細胞、B 細胞反應，除保持對自身組織的免疫耐受外，PD-1 在外來抗原誘導的 T 細胞反應中也起著共同抑制劑的作用



	先天性免疫系統	後天性免疫系統
可溶性因子	Complement CRP	Antibody Lymphocyte 分泌之 cytokine
細胞	Phagocytes (macrophage,neutrophil)	Lymphocytes(T & B cells)
專一性	-	+
記憶性	-	+
初次反應	+	+
再次反應	+	++++
	不因重覆感染而增加抵抗力	抵抗力會因重覆感染而增加



更重要的先天性免有 PAMP 與 PRR(例如 Toll like receptor 4 與 LPS 結合引發 NF-kB 活化進而導致發炎的細胞激素產生例如 TNF)

TLR-3 與病毒的雙股 RNA 結合液可引發產生干擾素

**Table 3.1** Mammalian pattern recognition receptors (PRRs)

Location	Pattern recognition receptors	Natural ligand	Species	
Transmembrane	<b>Toll-like receptors (TLRs)</b>	TLR1 + TLR2	Triacyl lipopeptides	Bacteria
		TLR2	Zyosan	Fungi
		TLR3	dsRNA	Viruses
		TLR4	LPS	Gram-negative bacteria
		TLR5	Flagellin	Bacteria
		TLR6 + TLR2	Diacyl lipopeptides	<i>Mycoplasma</i>
		TLR7	ssRNA	Virus, host
		TLR8	ssRNA	Virus, host
		TLR9	DNA, hemozoin	Bacteria, virus, plasmodium
		TLR10	Not known	Bacteria
		TLR11	Profilin-like protein	<i>Toxoplasma</i> , bacteria
		<b>Scavenger receptors</b> (SR-A, CD36, and CXCL16 etc.)	Apoptotic cells, malaria-infected red blood cells, diacylglycerides	Host, plasmodium
		<b>C-type lectin-like receptors</b> (mannose receptors, dectin-1, DC-SIGN)	Carbohydrates on ligand	Host, bacteria, fungi, parasite
	Intracellular	<b>NOD-like receptors (NLRs)</b>	NOD1 (CARD4)	Peptidoglycan (mDAP)
NOD2 (CARD15)			Peptidoglycan (MDP)	Bacteria
NALP1(1b)			Anthrax toxin	Host, bacteria
NALP3			Bacterial RNA, ATP, uric acid	Bacteria, host
IPAF			Flagellin	Bacteria
CIITA			Not known	
NAIP			Not known	
<b>RIG-like helicases (RLHs)</b>		RIG-I	dsRNA, ssRNA	Viruses
		MDA5	dsRNA, ssRNA	Viruses

CXCL16, transmembrane CXC chemokine 16; DC-SIGN, DC-specific ICAM-3 grabbing nonintegrin; dsRNA, double-stranded RNA; LPS, lipopolysaccharide; SR-A, scavenger receptor-A; ssRNA, single-stranded RNA.

二、請敘述主要組織相容性複合物 (major histocompatibility complex, MHC) 之特性，並比較它們的類別與差異。若個體間主要組織相容性複合物相似度愈高，則可減少器官移植之排斥現象，所以群體間其差異越小越好。請就主要組織相容性複合物之功能，以免疫學之觀點說明以上之論述是否合理，並詳細敘述理由。(20 分)

【擬答】

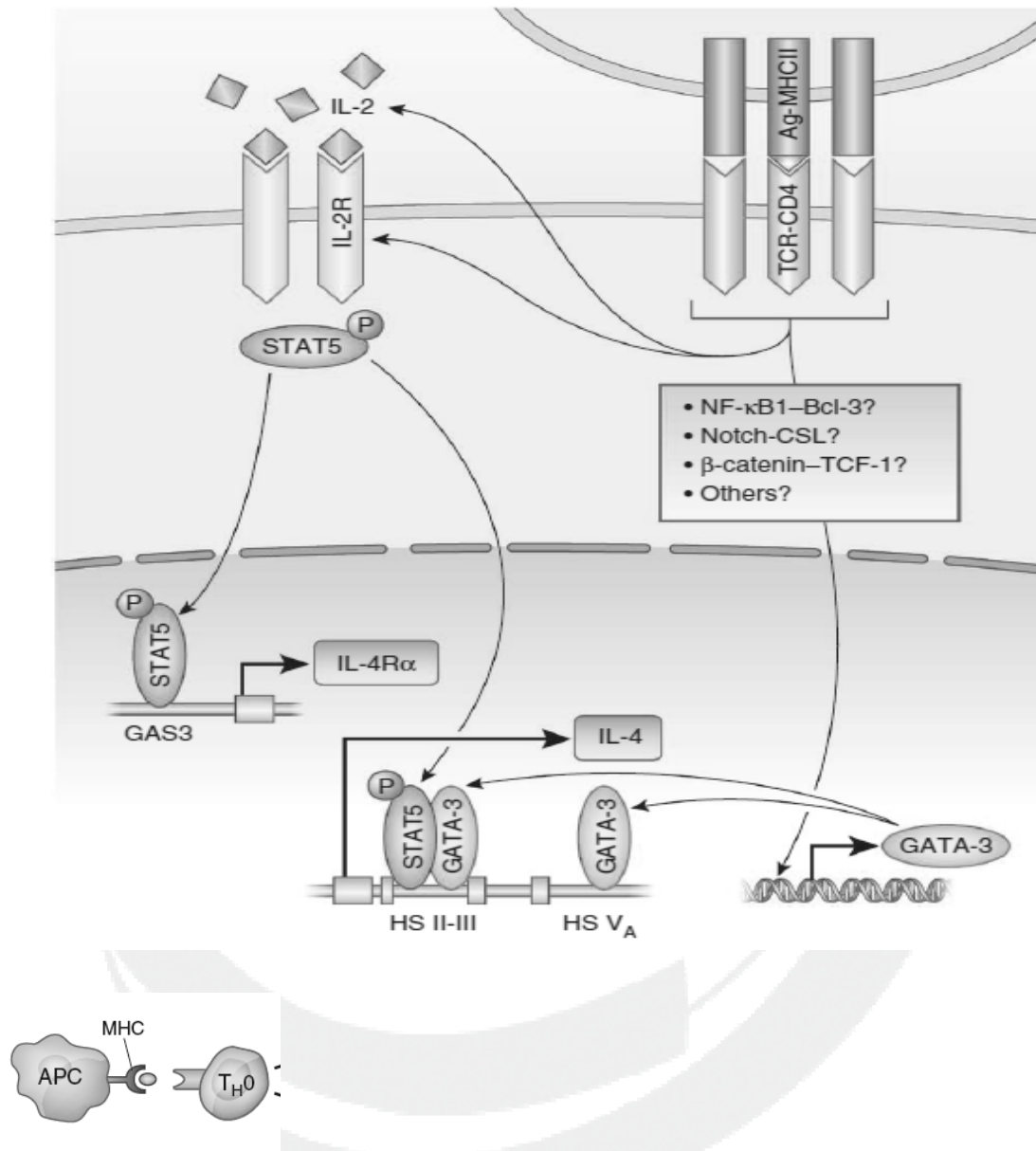
主要組織相容性複合物相似度愈小，則可增加器官移植之排斥現象

因為 T cell 就被 APC 利用 MHC 將抗原 peptide 給 T 細胞接受器(TCR).這樣就會活化 T cell 而導致形成活化 T cell 進而成為有功能的 Effector T cell 而導致排次.例如下表

排斥的型態	需要時數	原因
超急性	數分至數小時	已形成的抗捐贈者抗體及補體
加速的	數天	致敏的 T 細胞再活化
急性	數天至數週	T 細胞初次被活化
慢性	數月至數年	原因不明：抗體、免疫複合體、緩慢的細胞反應、疾病 復發

HLA(MHC)

MHC class I	MHC class II
A、B、C	DP、DQ、DR
HLA-class I	HLA-class II
表現在所有核的細胞	表現在 APC(樹狀突細胞、吞噬細胞及 B cell)
內生性抗原呈現(例如病毒感染細胞)	外源性抗原呈現
呈現抗原給 Tc (CD3 <sup>+</sup> TCR、CD8 <sup>+</sup> )	呈現抗原給 Th (CD3 <sup>+</sup> TCR、CD4 <sup>+</sup> )
由一條α鏈組成 + β2 微球蛋白構成其結構	由一條α鏈組成 + β鏈組成構成其結構



避免排斥的方法在器官移植前得進行 HLA-typing :

例如血清法如下

亦可用分子檢驗例如焦磷酸法系列分析或 Sanger 雙去氧核甘酸序列分析

HLA-typing

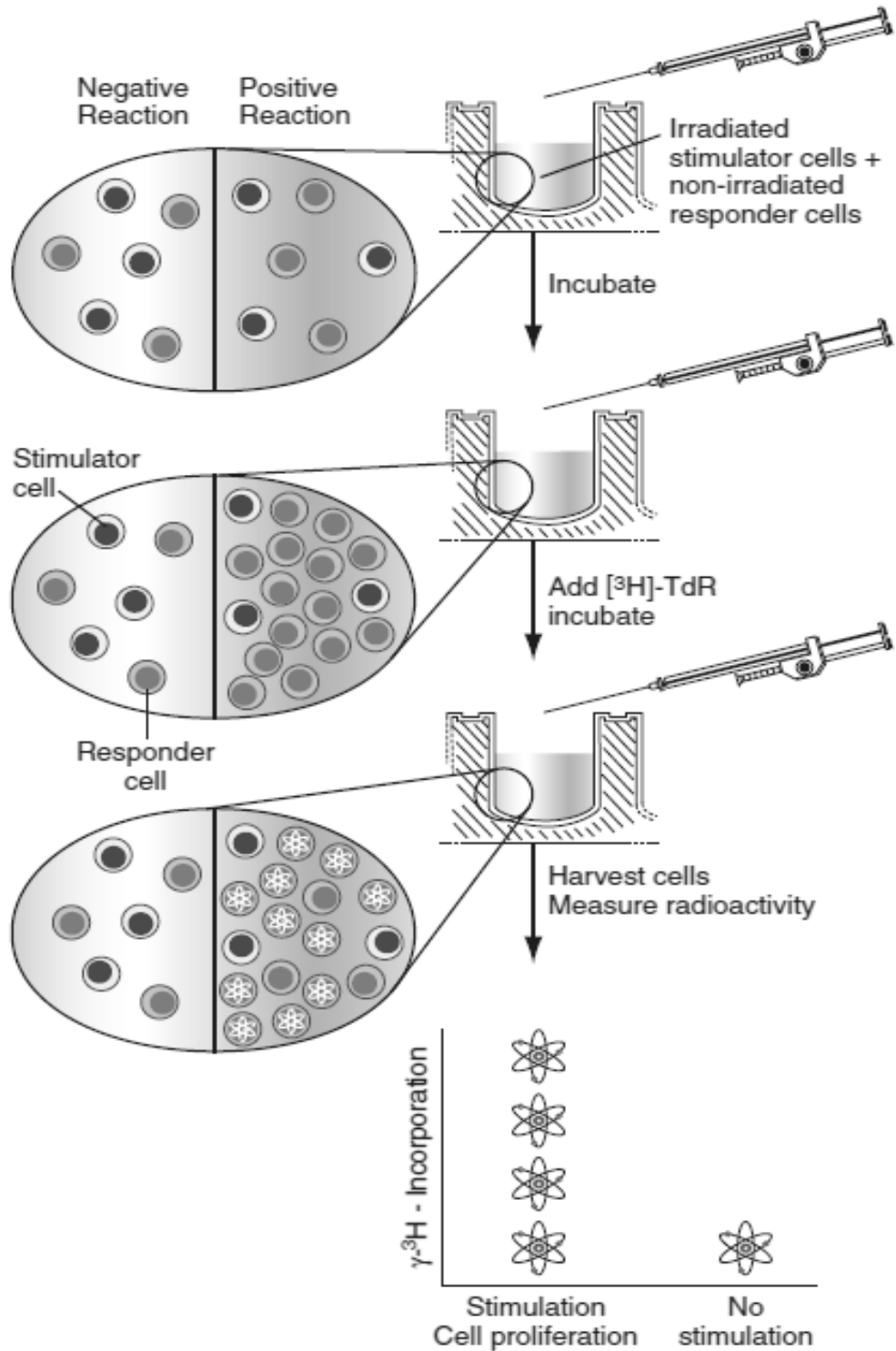
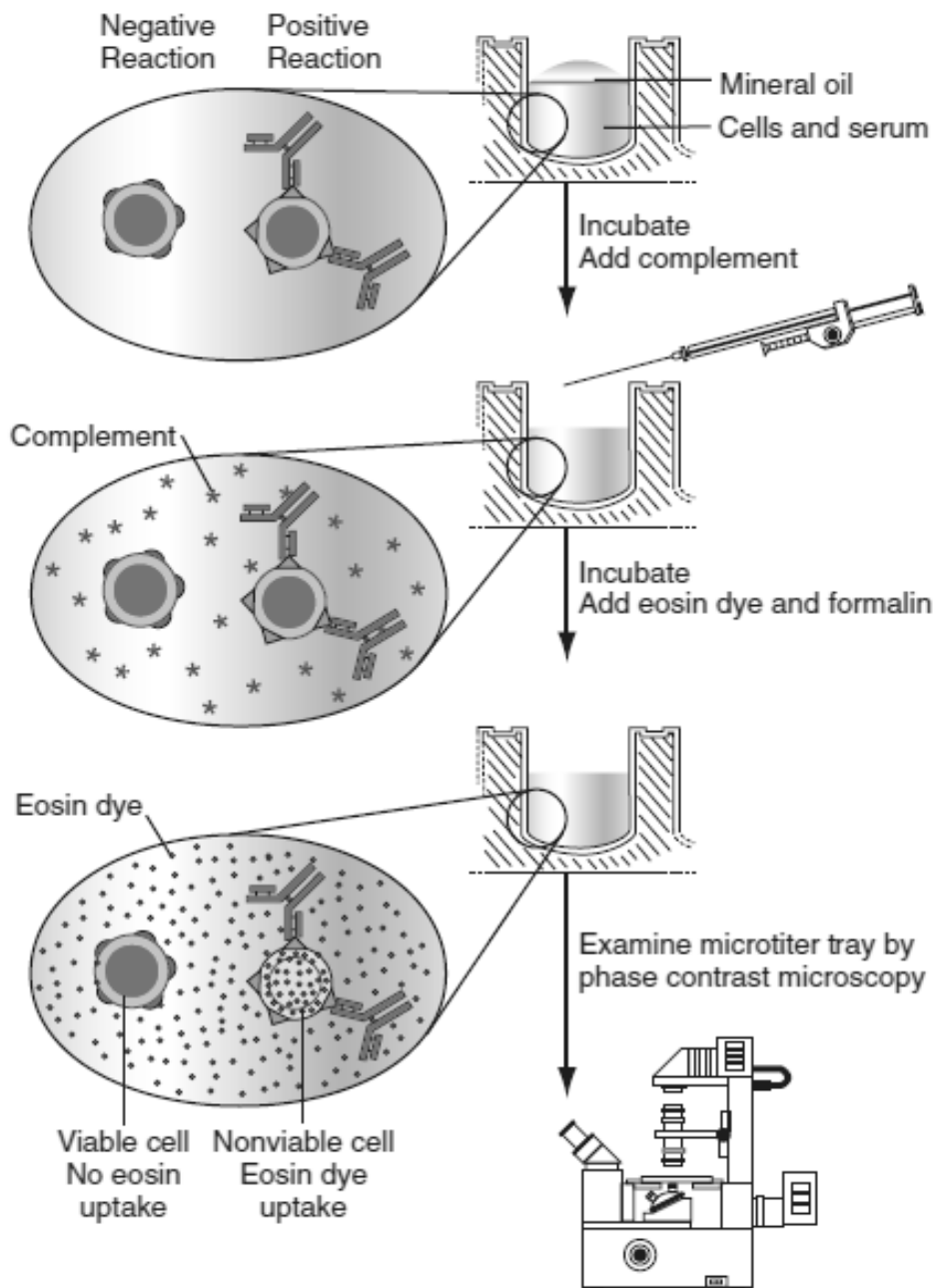


Figure 45-8 The one-way mixed lymphocyte culture assay (MLC). Irradiated



**Figure 45-11** Principle of microlymphocytotoxicity by dye exclusion. Cells and serum are incubated together in the wells of a microtiter tray. Mineral oil at the top of the wells prevents fluid evaporation. Complement is added, and a second incubation is performed. The cells are washed, eosin is added, and the cells are fixed with formalin. Cells that fixed antibody and were killed through the action of complement take up eosin and appear dark and nonrefractive under a phase-contrast microscope. In contrast, living cells are refractive and are easily identified by phase-contrast microscopy. Variations of the microlymphocytotoxicity assay are used for human leukocyte antigen (HLA) typing, HLA crossmatch, and detection of anti-HLA antibodies. (Reprinted with permission from Riley RS, Mahin EJ, Ross W. *Clinical applications of flow cytometry*. New York: Igaku-Shoin Medical Publishers; 1993.)

三、請敘述螺旋菌 (Spirochetes) 之特徵、主要引起人類疾病之三大病原菌、傳染途徑、所引起之疾病與實驗室診斷。(20 分)

【擬答】

(一)螺旋菌 Spirochetes

1. 特性

- (1)長短不一(長 3 $\mu$ m~500 $\mu$ m)，菌體彎曲
- (2)具彈性軸絲(axial filament)，收縮使菌體轉動
- (3)細胞壁構造似 G(-)
- (4)二分裂法繁殖
- (5)染色及觀察
  - ①Wright 或 Giemsa 染色
  - ②負染色
  - ③雷氏或方氏鍍金法
  - ④暗視野映光法

2. 分類

(1)密螺旋屬 *Treponema*：梅毒螺旋體 *Treponema pallidum*

(A)重要性質

- (a)具 6~14 個緊密螺旋，有運動性
- (b)無法以人工培養，需接種在兔子睪丸上繁殖
- (c)易被乾燥、熱、蒸餾水、肥皂殺死

(B)梅毒抗原

- (a)抗螺旋菌抗體(antitreponemal antibody)可結合補體，使菌體不能運動 TPHA
- (b)反應素(reagin)：無特異性 VDRL、RPR

(C)致病性及臨床發現

- (a)人類是唯一宿主，經性交傳染或血液
- (b)先天性梅毒：經胎盤(梅毒第二期孕婦)
- (c)後天性梅毒：
  - ①初期：硬性下疳(hard chancre)
  - ②第二期：濕疣(cardyloma)
  - ③第三期：梅毒瘤，神經性梅毒

(2)疏螺旋屬 *Borrelia*：回歸熱，萊姆病

*Borrelia burgdorferi sensu strict*

Lyme disease resembles syphilis in that manifestations occur in several stages. These have been characterized as (1) localized rash, (2) early dissemination to multiple organ systems, and (3) a late disseminated stage often including arthritic symptoms

(3)鉤端螺旋屬 *Leptospira*：老鼠尿液糞便造成、病人會黃疸



四、請敘述人類疱疹病毒 (human herpesviruses) 之分類、基因結構之特性、個別所引起之人類疾病與抗病毒藥物之作用機轉。(20分)

【擬答】

(一) 疱疹病毒科的分類

人類疱疹病毒至少有 8 型與人類相關，可以分成

- (1) α 疱疹病毒：HSV、VZV
- (2) β 疱疹病毒：CMV、HHV6、HHV7
- (3) γ 疱疹病毒：EB virus、HHV-8

也可以分成 1~8 型，分別為：

Subfamily	HHV Designation	Common Name
<i>Alphaherpesvirinae</i>	HHV-1	Herpes simplex-1 (HSV-1)
	HHV-2	Herpes simplex-2 (HSV-2)
	HHV-3	Varicella-zoster virus (VZV)
<i>Betaherpesvirinae</i>	HHV-5	Cytomegalovirus (CMV)
	HHV-6A, -6B	—
	HHV-7	—
<i>Gammapherpesvirinae</i>	HHV-4	Epstein-Barr virus (EBV)
	HHV-8	Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV)

型	第一型	第二型	第三型	第四型	第五型	第六型	第七型	第八型
病毒名稱	單純疱疹病毒 herpes simplex type1	單純疱疹病毒 herpes simplex type2	水痘-帶狀疱疹 Varicella-zoster virus	EB 病毒 Epstein-Barr virus	巨細胞病毒 cytomegalovirus	嗜淋巴球疱疹 Herpes lymphotropic virus	人類疱疹病毒	人類疱疹病毒
縮寫	HSV-1	HSV-2	VZV	EB virus	CMV	HHV6	HHV7	HHV8
分類	α			γ	β			γ
感染細胞	黏膜上皮細胞	黏膜上皮細胞	黏膜上皮細胞	B 淋巴球	單核球 淋巴球	T 淋巴球	T 淋巴球	?
主要疾病	口角疱疹	生殖器疱疹	水痘和帶狀疱疹	與鼻咽癌有關 嗜異性抗體陽性 單核球增多症	移植和先天感染	嬰兒玫瑰疹 由 HIV 病人中分離出 此病毒		於卡波西氏瘤中發現

表-人類疱疹病毒引起之疾病與相關的腫瘤

病毒名 縮寫	主要的疾病	少見的疾病	相關的腫瘤
HSV-1	<u>唇疱疹</u> 、齦炎性口炎、咽炎、扁桃腺炎、角膜炎	濕疹性疱疹、 <u>腦炎</u> 、肝炎、急性疱疹性鼻炎、創傷性疱疹	無
HSV-2	<u>生殖器疱疹</u>	新生兒疱疹、唇疱疹、口腔炎、創傷性疱疹	外陰部癌 子宮頸癌
VZV	<u>水痘</u> 、 <u>帶狀疱疹</u>	肺炎、腦炎	無
CMV	新生兒細胞巨大性包涵體病、新生兒畸形症	間質性肺炎、肝炎、溶血性貧血、 <u>輸血性</u>	無
EBV	傳染性單核球增多病	<u>傳染性單核球增多症</u>	<u>鼻咽癌</u> 、Burkitt's lymphoma 伯奇氏淋巴瘤
<b>HHV-8</b>	卡波西氏瘤		

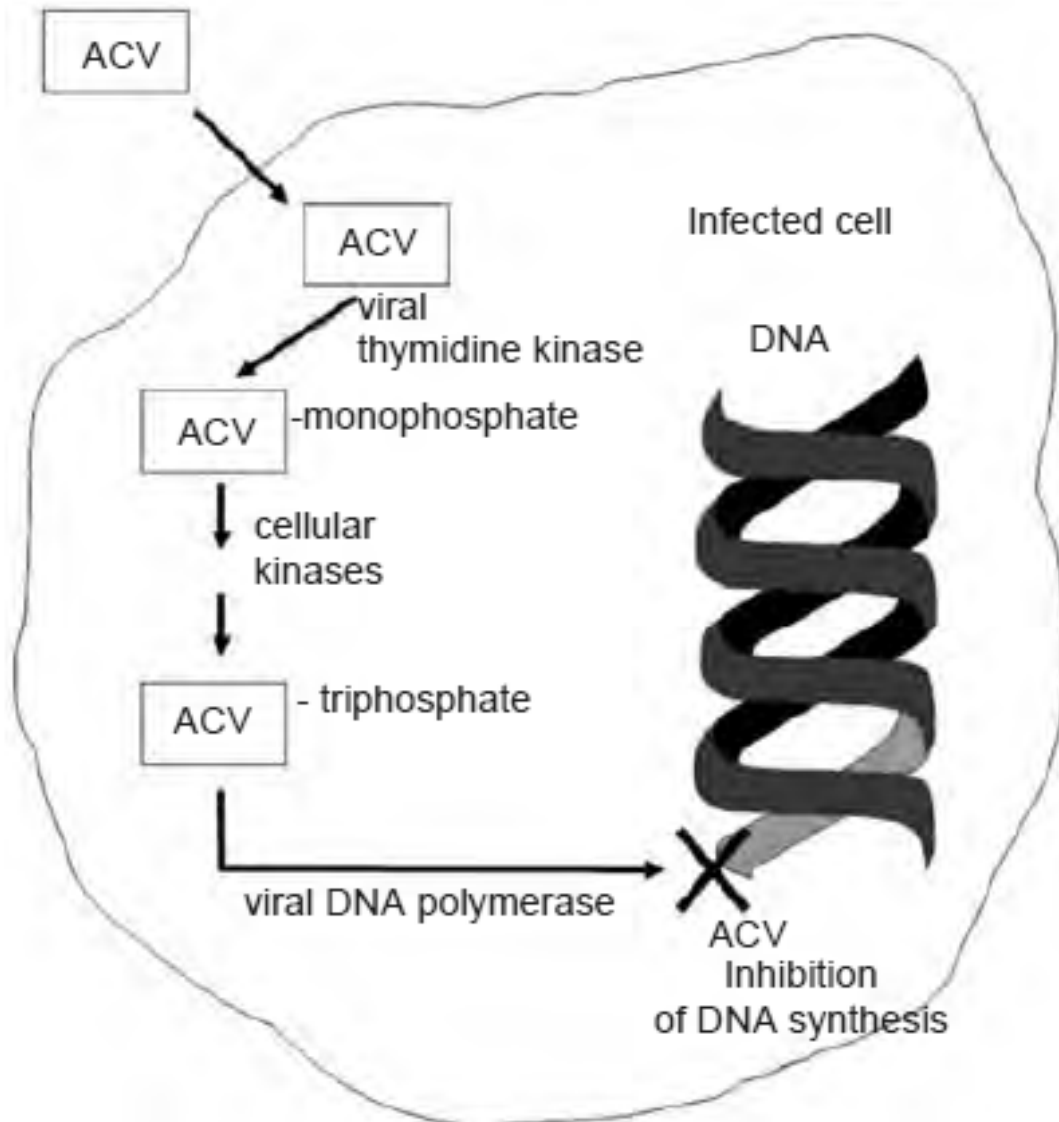
(二)其基因體是 Linear double-stranded DNA，由二十面體之病毒核心，Tegument 及 Lipoprotein 組成之套膜依序圍繞著，Virion 不含 DNA polymerase.

(三)在細胞核內複製，會有細胞核內包涵體形成，其套膜是由於在核膜 Budding 而來

Table 13.1 Auxiliary HSV DNA replication genes

Gene	Alternate abbreviation	Major function	Essential for DNA replication in cultured cells?
UL23	TK	Thymidine kinase	No
UL39	RR1	Large subunit of ribonucleotide reductase	No
UL40	RR2	Small subunit of ribonucleotide reductase	No
UL2	UNG	Uracil-DNA glycosylase	No
UL50	dUTPase	Deoxyuridine triphosphatase	No
UL12	Alkaline exonuclease	Putative viral recombinase subunit	No

※抗病毒藥物



**Figure 6.4** Mode of action of aciclovir.

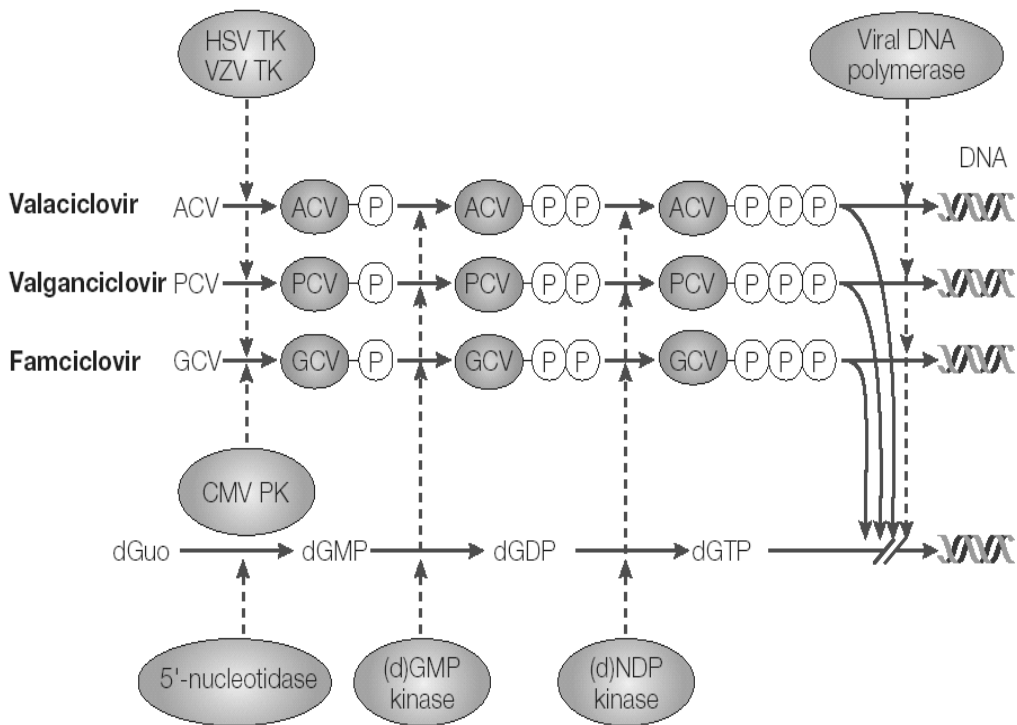


Figure 2 | **The mechanism of action of acyclic nucleoside analogues.** Examples of these compounds include acyclovir and its oral prodrug valaciclovir, penciclovir and its oral prodrug famciclovir, and ganciclovir and its oral prodrug valganciclovir. These acyclic nucleoside analogues require phosphorylation by the viral thymidine kinase (TK) to exert their antiviral activity for HSV and VZV (valaciclovir and famciclovir) and a protein kinase (PK; UL97) for CMV (valganciclovir).

五、請敘述引起子宮頸癌之病毒的分型依據、致癌之機轉與引起其他之相關疾病。目前核准上市之疫苗嘉喜 (Gardasil) 是利用何種抗原所製備而成？其主要預防那些亞型病毒之感染？(20分)

【擬答】

表一：人類乳突病毒疫苗之比較

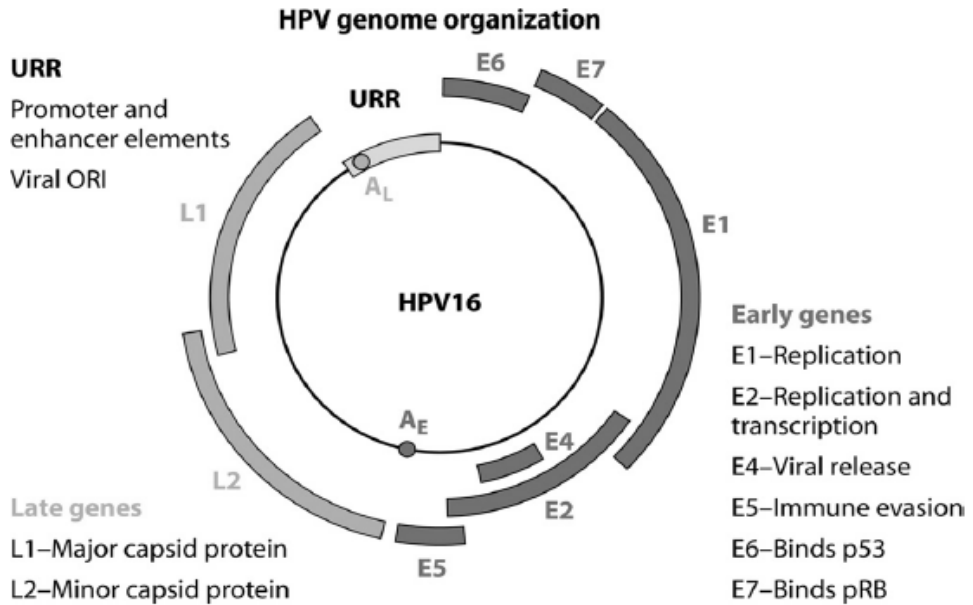
商品名稱	Gardasil™	Cervarix™
疫苗種類	四價(HPV-6, 11, 16, 18)	二價(HPV-16,18)
劑量與注射方式	0.5ml，肌肉注射	0.5ml，肌肉注射
建議接種時間	第 0, 2 及 6 個月	第 0, 1 及 6 個月
成分	20 $\mu$ g HPV-6 40 $\mu$ g HPV-11 40 $\mu$ g HPV-16 20 $\mu$ g HPV-18	20 $\mu$ g HPV-16 20 $\mu$ g HPV-18
佐劑	Alum: 225 $\mu$ g Aluminum Hydroxyphosphate Sulfate	AS04: 500 $\mu$ g Aluminum Hydroxide 50 $\mu$ g MPL (3-deacylated Monophosphoryl Lipid A)
嚴重不良反應	未觀察到嚴重副作用	未觀察到嚴重副作用
疫苗/自然感染抗體濃度比	10-20 倍	50-80 倍
保護年限	五年以上	五年以上

(一) HPV types 5, 6, 8, 16, 18, 11, 31, 33, 35 與一些腫瘤、子宮頸癌有關：

1. 輕度細胞異生子宮頸病變(尖型濕疣)：6 型及 11 型，發生局限外生殖器及肛門四周的鱗狀上皮
2. 惡性子宮頸病變(原位癌或侵襲性癌)：16、18、31、33

(二) 皮膚疣：通常由 HPV-1~HPV-4 所引起，感染角質化的表皮。

(三) HPV 基因：E1、E2 促進病毒複製，當 HPV DNA 嵌入人類 DNA 時，E1 與 E2 被去活化，使 E6 和 E7 活化：E6 與 P53 蛋白，E7 與 RB 結合形成複合物造成細胞突變。



- ◆E1 : Viral replication; maintains episome
- ◆E2 : Transcriptional regulation, co-factor for viral replication
- ◆E4 : Disrupts cytokeratins
- ◆E5 : Interacts with growth factor receptors
- ◆E6 : Transforming protein; p53 degradation
- ◆E7 : Transforming protein; Rb binding