

1997年至1999年臺灣地區孩童上呼吸道感染 單純疱疹病毒分析

吳秀玲^{1,*} 王貞仁² 陳宏一³ 呂立群⁴ 陳豪勇¹ 涂醒哲¹

SHIOW-LING WU^{1,*}, JEN-REN WANG², HONG-I CHEN³, LI-CHUN LU⁴, HOUR-YOUNG CHEN¹, SHIING-JER TWU¹

¹ 行政院衛生署疾病管制局，台北市南港區115昆陽街161號

Center for Disease Control, Department of Health, Executive Yuan, Taiwan, R.O.C.
No. 161, Kun-Yang Street, Taipei, Taiwan, R.O.C.

² 國立成功大學附設醫院病毒室、醫學院醫事技術學系

Department of Pathology and Department of Medical Technology, National Cheng Kung University.

³ 三軍總醫院

Tri-Service General Hospital.

⁴ 國軍松山醫院

Armed Forces Sung Shan Hospital.

* 通訊作者Correspondence author. E-mail: slwu@cdc.gov.tw

目標：針對12歲以下病童，分析上呼吸道感染患者的單純疱疹病毒第一型檢出率。提供單純疱疹病毒第一型流行病學的基本資料，以了解台灣單純疱疹第一型病毒檢出率與月份、年齡、性別、及發病日的關係。**方法：**1997年1月1日至1999年6月30日期間，收集臺北、臺中及臺南三地區各級醫療院所，12歲以下病童，上呼吸道感染患者的咽喉拭子檢體。藉由MDCK及H292細胞進行病毒培養並以免疫螢光染色方法鑑定病毒。**結果：**檢體總數3473件，4.6%來自醫學中心，6.7%來自區域醫院，5.0%來自地區醫院，83.7%的檢體來自私人診所；844件病毒陽性檢體中116件為單純疱疹病毒第一型，平均檢出率為3.3%。不同規模醫療院所的檢出率並沒有顯著的差異，但是北、中及南區的檢出率不同。確定病例中，1至3歲的孩童所佔比例最高(5.0%)。單純疱疹病毒第一型全年都可能被分離出來，1998年8月和9月的檢出率分別為22.9%和11.8%較其他月份高。此外，於發病5日內採檢，不同發病日之檢出率並無差異。**結論：**臺灣地區急性上呼吸道感染病童受到單純疱疹病毒第一型感染佔有一定的比例，所以在傳染病防治系統上值得重視。(台灣衛誌 2002；21(5)：380-386)

關鍵詞：單純疱疹病毒第一型、十二歲以下病童、上呼吸道感染、流行病學資料。

Epidemiology of upper respiratory infection due to herpes simplex virus type 1 in children in Taiwan during 1997-1999

Objectives: The purpose of this study was to investigate the relation between isolation rate of herpes simplex virus type 1 (HSV-1) and season, age of the child, gender, and disease day and we intend to provide basic epidemiological information about children with respiratory infection caused by HSV-1. **Methods:** From January 1997 to June 1999, throat swab specimens were collected from children under twelve years with suspected upper respiratory tract infection. Samples were collected from medical centers, area hospitals, local hospitals and private clinics in Taipei, Taichung and Tainan. MDCK and H292 cells line were used for viral isolation; immunofluorescence stain was used to identify HSV-1. **Results:** A total of 3473 specimens were collected during this period. About 83.7% of the isolates were collected from private clinics, 6.7% from area hospitals, 5.0% from local hospitals and 4.6% from medical centers. There were 844 positive viral isolation including 116 cases of HSV-1. The average isolation rate of HSV-1 was 3.3%. Isolation rates of August (22.9%) and September (11.8%) in 1998 were higher than the rest. Isolation rates between the hospitals of different accredited levels were similar. The age distribution of HSV-1 positive cases showed the patients between 1-3 years had the highest incidence rates (5.0%). The isolation rate between first day to fifth day after symptoms begun showed no significant differences. **Conclusions:** These results imply that HSV-1 plays an important role in causing acute respiratory infection in children. Infectious disease surveillance system should pay more attention to HSV-1. (Taiwan J Public Health. 2002;21(5):380-386)

Key words: Herpes simplex virus type 1, children under twelve years, upper respiratory infection, epidemiological information.

前言

急性呼吸道感染是孩童重要的致死原因，估計公元二千年有一百九十萬個病例，其中百分之七十發生於非洲及東南亞[1]。引起呼吸道感染較常見的病毒，包括流行性感冒病毒(Influenza virus) (流感病毒)、副流感病毒(Parainfluenza virus)、腺病毒(Adenovirus)、呼吸道細胞融合病毒(Respiratory syncytial virus)、腸病毒(Enterovirus)、巨細胞病毒(Cytomegalovirus)和鼻病毒(Rhinovirus)等[2,3,4]；此外，單純疱疹病毒(Herpes simplex virus)亦可能造成急性呼吸道感染之臨床症狀[5,6]。

單純疱疹病毒第一型為疱疹病毒科家族的代表，是人類重要的致病原。它會引起局部的或全球性的感染，四季都可能發生[7]。文獻記載，自呼吸道檢體中培養出單純疱疹病毒的檢出率由0至4.0%不等，顯示出不可輕視的比率[8,9]。擁擠的生活形態及衛生情況不良皆是引起感染的危險因子。有報告指出，單純疱疹病毒第一型的盛行率與社會經濟力具相關連；已開發國家中，社會經濟力較弱家庭中的小孩百分之九十具有單純疱疹病毒第一型(Herpes simplex virus type 1; HSV-1)抗體[10]。

首次感染到單純疱疹病毒第一型通常症狀輕微且不明顯，好發生於孩童期，5歲前絕大部份為初次感染患者。但是大約百分之十的初次感染，會產生較嚴重的症狀，例如持續一星期以上發燒和忽冷忽熱，伴隨有口齦炎，口咽部有疱疹，嚴重的角膜結膜炎，表皮突起，慢性濕疹、腦膜炎，甚至致死。潛伏的單純疱疹病毒第一型若復發通常會造成疱疹唇。免疫系統被抑制的人常會出現復發感染。初次感染及一些復發感染單純疱疹病毒均可能造成嚴重的中樞神經症狀，死亡率可能超過70%[11,12]。所以防治單純疱疹病毒第一型引起孩童呼吸道感染症是非常重要的。

感染不同呼吸道病毒，引起的臨床症狀有時非常相似；此外，一種病毒亦可能造成多種臨床症狀，因此藉由臨床症狀判別受到何種病毒感染是很困難。唯有進行病毒培養鑑定，才能釐清病因為何。

台灣，曾有戴氏等(13)、及林氏(14)分析呼吸道病毒感染情形；另外，高氏等(15)探討單純疱疹病毒檢出率。但是並沒有針對大區域涵蓋北、中及南台灣之不同規模醫院診所的呼吸道單純疱疹病毒第一型感染做過系統分析。

我們於1997年至1999年間於臺灣北、中、南三區建立上呼吸道病毒監視系統，分析呼吸道病毒在台灣引起感染之情形。本文是將所收集資料加以分析討論，我們比較單純疱疹病毒第一型在不同季節、不同年齡、不同規模醫療院所、不同地區及不同發病日病毒檢出率的差異性；藉以瞭解單純疱疹病毒第一型在臺灣十二歲以下孩童急性上呼吸道感染中所扮演的角色並提供單純疱疹病毒第一型引起上呼吸道感染之本土性基本資料。

材料與方法

一、檢體採檢

1. 對象的選擇：參與醫師負責診斷和採檢，檢體採集對象為上呼吸道感染患者，年齡小於12歲，症狀出現到就醫時間不超過5天。
2. 採檢時間：本研究是在1997年1月至1999年6月期間所進行，當時機關的名稱為行政院衛生署預防醫學研究所。於1999年7月1日原衛生署防疫處、檢疫總所和預防醫學研究所三個單位合為疾病管制局。
3. 採檢地點：依據行政院衛生署醫政處提供之八十三年至八十五年度醫院評鑑及教學醫院評鑑合格名單。另外考量地理位置代表性和參考人口密度[16]。選擇出適當的醫院診所，逐一拜訪醫師尋求合作，若無配合意願，則以相近條件的醫院診所取代。計畫進行中，極少數醫院診所因故退出，依照相同原則再另尋其他醫院診所取代。北、中、南區共23家不同規模醫療院所，參加此一監視系統。
4. 採檢方式：每位醫師每週採檢五支以內的檢體，即使流行期也不增加採檢人數。檢體的收集由各實驗室每週派員前往合作醫療院所收集上呼吸道感染患者之咽喉拭子，置於病毒採集液內，以恆溫箱(維持4°C)分別送至疾病管制局病毒性疾病組(負責北部和中部)或成大醫學中心病毒實驗室

投稿日期：91年4月24日

接受日期：92年1月7日

(負責南部)進行病毒鑑定。

二、病毒分離

患者咽喉拭子經過振盪，去除棉棒，離心(1500g)15分鐘，取沉澱物於顯微鏡下觀察到二個細胞以上，檢體才可使用。離心後取0.2毫升之上清液分別接種於MDCK (Madin Darby Canine Kidney Cell)及H292 (ATCC CRL-1848)細胞試管中。37°C下吸附90分鐘後，加入1毫升 RPMI[含2%胎牛血清、抗生素(Penicillin, Streptomycin, Fungizone)和20 mM Glutamate]培養液或DMEM培養液；接種24、48小時後觀察細胞病變，而後每48小時觀察一次直到第10天為止，若細胞發生病變則將細胞刮下，以螢光抗體染色，鑑定病毒；細胞如果於接種檢體後10天仍未發生細胞病變現象，則仍將細胞從細胞培養試管壁刮下，做螢光抗體檢測，以判定是否有病毒存在。

三、病毒鑑別

1. 直接螢光抗體檢測法

主要是應用單純疱疹病毒檢驗試劑組(Chemicon 3290及3291i)用以鑑定單純疱疹病毒及其型別。方法簡述如下：於安全操作箱內，將刮下細胞固定於21孔螢光玻片中，玻片放於熱板上烘乾，放冷後，再置於-20°C丙酮中十分鐘用以固定細胞，吹乾，滴上帶有螢光物質的單純疱疹病毒抗體，於37°C恆溫箱再放置30分鐘，經磷酸緩衝液(phosphate buffered saline; PBS)清洗，吹乾，滴上標定液，蓋上蓋玻片，於螢光顯微鏡下觀察結果。

2. 間接螢光抗體檢測法

應用呼吸道病毒螢光抗體檢驗試劑組(Chemicon 3105)，鑑定A型流感病毒、B型流感病毒、腺病毒、副流感病毒第一、二、三型、細胞融合病毒。方法與直接螢光抗體檢測法類似，在細胞固定於21孔螢光玻片上，先滴上呼吸道病毒綜合單株抗體或各個單株抗體(一級抗體)，於37°C恆溫箱放置30分鐘後，再經PBS清洗，吹乾，再滴上帶有螢光物質的抗上呼吸道病毒綜合單株抗體或各個單株抗體之抗體(二級抗體)，反應後，經清洗，吹乾，滴上標定液，蓋上蓋玻片，於螢光顯微鏡下觀察結果。

四、資料分析

本統計是採用SAS統計軟體。比較單純疱疹第一型病毒於不同規模醫院、不同年齡層、不同地區、不同性別、不同發病日及不同採檢日檢出率的差異性。採用卡方檢定(χ^2 test)，當期望值小於5時，用Fisher's exact檢定。P值小於0.05時視為統計學上有意義的差別。

結 果

一、上呼吸道病毒分離概況

1997年1月至1999年6月期間，共計在台北、台中和台南地區收集3473件年齡小於十二歲疑似上呼吸道感染患者之咽喉拭子檢體。經由病毒培養診斷，其中844件病毒培養陽性，包括201件A型流感病毒、152件腺病毒、116件單純疱疹病毒第一型、176件B型流感病毒、111件腸病毒、39件副流感病毒第一型、25件副流感病毒第二型、38件副流感病毒第三型及8件呼吸道融合病毒；單一病例分離出二種以上的病毒有22件。單純疱疹第一型佔所有病毒培養陽性之13.7%，佔總樣本數的3.3%；單純疱疹病毒第一型與其他病毒混合感染合計有9件，分別和A型流感病毒4件、腸病毒2件、B型流感病毒1件、副流感病毒第二型1件及呼吸道融合病毒1件。

二、單純疱疹病毒第一型在不同醫院類別、不同地區、不同年齡及不同性別之檢出率

不同醫院類別的單純疱疹病毒第一型的檢出率列於表一；私人診所檢出率為3.6%，醫學中心檢出率為2.5%，區域醫院為2.5%，而以地區醫院1.2%為最低。經卡方檢定結果顯示，不同醫院類別之單純疱疹病毒第一型的檢出率沒有顯著差別($p=0.28$)。不同的科別，小兒科檢出率為3.4%，而耳鼻喉科檢出率為2.8%。

依照檢體的來源，分析單純疱疹病毒第一型在北、中、南分布的情形列於表一，南部的檢出率最高為4.7%，其次是中部為2.8%，北部為2.2%。

依患者之年齡(1歲以下、1~3歲、4~7歲及8~12歲)及性別，分析單純疱疹病毒第一型的檢出率列於表一。結果顯示1~3歲

表一 單純疱疹病毒第一型檢出率在不同醫院類別、不同地區、不同年齡層及性別之分佈

	檢體數	單純疱疹病毒 第一型陽性數	檢出率(%) [†]	95%信賴區間	P值
醫院類別					
醫學中心	159	4	2.5	0.80～6.70	0.28
區域醫院	238	6	2.5	1.02～5.64	
地區醫院	170	2	1.2	0.21～4.66	
診所	2906	104	3.6	2.97～4.36	
地區					
北	1403	31	2.2	1.45～3.02	<0.001
中	387	11	2.8	1.49～5.08	
南	1567	74	4.7	3.57～5.65	
年齡					
<1	288	4	1.4	0.45～3.77	<0.001
1～3	1597	80	5.0	4.01～6.22	
4～7	1101	27	2.5	1.69～3.65	
8～12	487	5	1.0	0.36～2.49	
性別					
男	1869	51	2.7	2.03～3.57	0.03
女	1604	65	4.1	3.21～5.22	

[†] 檢出率=單純疱疹病毒第一型陽性數/檢體數。

P<0.05視為具有統計學上有意義的差別。

孩童檢出單純疱疹病毒第一型比例最高(5.0%)，其次是4~7歲和1歲以下孩童；男、女的檢出率也不同。

三、單純疱疹病毒第一型在不同年份與月份之檢出率

單純疱疹病毒第一型的檢出率，按照年份與月份呈現於圖一。單純疱疹病毒第一型整年都可能被檢測出。比較不同年份之檢出率，1997年、1998年及1999年上半年的平均檢出率依序是1.4%、3.7%及4.1%。比較不同季節，2、3、4月的平均檢出率是3.0%，5、6、7月的平均檢出率是2.3%，8、9、10月的平均檢出率是6.2%，11、12、1月的平均檢出率是2.8%。單月則以1998年8月份的平均檢出率最高22.9%。

四、單純疱疹病毒第一型在不同發病日之檢出率

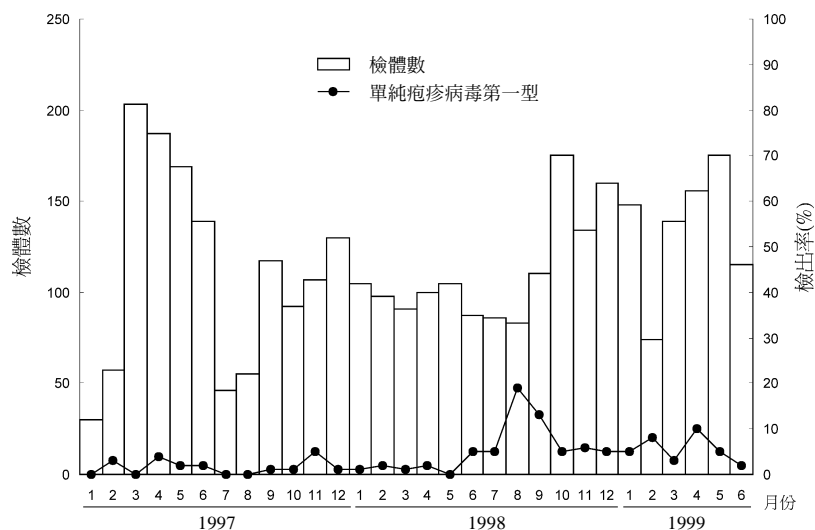
圖二依據不同的發病日分析病毒檢出率，結果顯示不同發病日並不影響單純疱疹

病毒第一型檢出率(P>0.05)。送檢的檢體數主要是集中於發病二日內，佔總檢體數的77.1%。

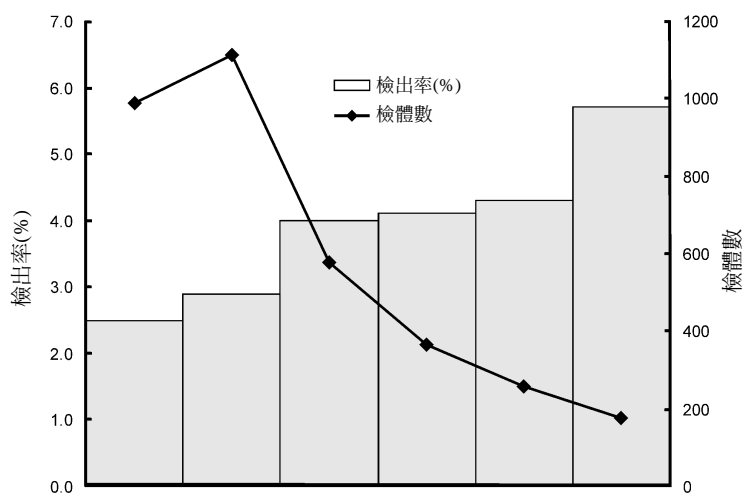
討 論

本實驗的呼吸道感染患者，除了分離出單純疱疹病毒第一型外，包括其他致病原，例如腸病毒、腺病毒、流感病毒、呼吸道融合病毒、副流感病毒。實驗結果，與以前發表文獻報告相符[17,18]。

1964年戴氏等[13]針對台北地區分析呼吸道病毒，262件大學在生校生咽喉拭子檢體中，共分離出4件單純疱疹病毒，檢出率為1.5%；高氏等[15]，由1980年開始，連續十年追蹤單純疱疹病毒，收集10,167件疑似病毒感染病人的檢體，檢出率為3%；林氏[14]，由1998年開始，為期二年，研究大台北地區呼吸道病毒分佈情況，收集1100件10歲以下孩童疑似急性上呼吸道感染病童的咽喉拭子共分離出28件單純疱疹病毒，檢出率



圖一 單純疱疹病毒第一型檢出率每月的分佈



發病日註	<24小時	1	2	3	4	5
檢體數	987	1112	577	365	256	176
HSV-1陽性數	25	32	23	15	11	10
檢出率(%)	2.5	2.9	4.0	4.1	4.3	5.7
95%信賴區間	1.65~3.73	2.03~4.11	2.61~6.03	2.39~6.83	2.28~7.77	2.92~10.53

P=0.164

註：小於24小時：表示發病與採檢同一日，1：表示發病後隔1日採檢，2：表示發病後隔2日採檢，3：表示發病後隔3日後採檢，4：表示發病後隔4日採檢，5：表示發病後隔5日採檢。

圖二 單純疱疹病毒第一型檢出率和發病日的相關性

為2.6%。本研究自咽喉拭子所得單純疱疹病毒第一型平均檢出率為3.3%，與高氏、林氏等人分析相近。本研究所選擇的年齡層雖與高氏、林氏不完全相同，但所獲得的平均檢出率與高氏、林氏相近，說明台灣地區單純疱疹病毒感染率近幾十年來可能沒有明顯變化。

表一結果顯示，不同醫院類別，單純疱疹病毒第一型的檢出率並沒有顯著差異性，說明本實驗的採檢方式、採檢的對象、檢體運送和檢驗的方法是恰當的，不會因為醫院規模不同而影響檢出率。圖二顯示，發病5日內單純疱疹病毒第一型檢出率沒有顯著的差異，說明方法中限定採檢的對象為症狀出現到就醫時間不超過5天是適合的。

不同地區(北、中、南)單純疱疹病毒第一型的檢出率是有差別；另外，依照年齡來分，1~3歲的孩童感染單純疱疹病毒第一型的比率最高，並隨著年齡增加而遞減(表一)。這與流感病毒感染的年齡層以3~7歲最高不同[19,20]，顯示不同的病毒感染不同的年齡族群。曾有研究報告針對18,730個門診的孩童，以臨床診斷配合病毒學檢驗，歷經十年的調查發現其中百分之十三有口腔疱疹病毒感染，其中年齡一至二歲受到感染患者，佔確定病例的一半，而且隨者年齡增加，檢出病毒的頻率減少，並且不受性別的影響[21]。

另外，表一的結果顯示，男性與女性的單純疱疹病毒第一型檢出率表現出不同。部份疾病的發生率及發病的嚴重程度會因性別不同而有差異。例如，全身紅斑性狼瘡、風濕性關節炎及重症肌無力好發於女性；相對的，部份肝臟腫大發於男性[22,23]。造成此種差異的原因，被認為可能是因性賀爾蒙的差異所造成，但尚未有明確的解答[24]。相同的，性別造成單純疱疹病毒第一型感染的差異性需要做更詳細的探討。

單純疱疹病毒第一型全年都能被分離出(圖一)，和林氏[14]於台北地區分離結果相同；不同月份的單純疱疹病毒第一型檢出率以1998年的8、9月的檢出率比其他月份高出很多。推測可能原因有二，(一)1998年的8、9月有一波單純疱疹病毒第一型的流行，(二)1998年時值腸病毒流行期[25,26]，一般情形，臨床醫師並不會採檢單純疱疹病毒第一型之感染患者，進行病毒之培養；此一時期

可能會為了避免誤診或應家屬要求而採檢，故造成此時期檢出率的增加。事實上，1998年6月份腸病毒第一波流行起，由圖一可見單純疱疹病毒第一型之檢出率即有增加的趨勢。因為我們所分析的結果是短期的，要能真正了解單純疱疹病毒第一型在台灣的季节流行趨勢，需進一步的作更長期的監視，再加以分析。

所有的單純疱疹病毒第一型陽性檢體當中，有9個病例同時受到另一種病毒的感染。實驗結果顯示，與單純疱疹病毒第一型發生共同感染的病毒包括克沙奇病毒、腸病毒、流行性感感冒病毒、副流行性感感冒病毒第一、二、三型及呼吸道細胞融合病毒。同時感染二種或多種病毒是常見的，尤其是免疫功能被抑制的人[27]。因此急性上呼吸道感染有可能是由兩種以上的病毒所引起，但是彼此間的相關性無法判定，所以在感染症之診斷上應配合臨床上的表徵。

綜合而言，分析台灣地區急性上呼吸道感染孩童受到病毒感染情況顯示，眾多引起孩童急性上呼吸道感染的病毒中，除了流感病毒、副流感病毒第一、二及三型、腺病毒、呼吸道細胞融合病毒等常見之呼吸道病毒外，單純疱疹病毒第一型感染的比率亦不容忽視。所以單純疱疹病毒第一型，在傳染病防治系統上值得重視。

致 謝

特別感謝衛生署的經費支援，使本計劃得以實施。感謝台大醫院、中山醫院、台北市立陽明醫院、佑民綜合醫院、光田醫院、成功大學醫學院附設醫院、奇美醫院、新樓醫院協助；台北市的吳啓東醫師、鄭景德醫師、吳潤修醫師、鐘南穆醫師，台中的許守道醫師、陳成福醫師、曾志堅醫師、陳宗獻醫師、陳左任醫師、陳宏猷醫師，臺南的劉清泉醫師、王世敏醫師、林黑潮醫師、李朝泰醫師、王仁水醫師、楊宏義醫師及陳俊達醫師協助採集檢體才使本計劃得以順利完成。邱乾順、楊琮燕、王國治、陳季幸及蘇永瑞先生的幫忙，一併致上最深的謝意。

參考文獻

1. Brian WG, Eleanor G, Gynthia BP et al. Estimates of world-wide distribution of child deaths from acute respiratory infections. *Lancet Infect Dis* 2002;**2**:25-32.
2. Chew FT, Doraisingham S, Ling AE et al. Seasonal trends of viral respiratory tract infections in the tropics. *Epidemiol Infect* 1998;**121**:121-8.
3. de Arruda EN, Hayden FG, McAuliffe J F et al. Acute respiratory viral infections in ambulatory children of urban northeast Brazil. *J Infect Dis* 1991;**164**:252-8.
4. Denny FW, Clyde WA. Acute lower respiratory tract infections in nonhospitalized children. *J Pediatr* 1986;**108**:635-46.
5. Olson LC, Lexomboon U, Sithisarn P et al. The etiology of respiratory tract infections in a tropical country. *Am J Epidemiol* 1973;**97**:34-43.
6. Hazlett DTG, Bell TM, Tukei PM et al. Viral etiology and epidemiology of acute respiratory infections in children in Nairobi, Kenya. *Am J Trop Med Hyg* 1988;**39**:632-40.
7. Murray PR, Rosenthal KS, Kobaysahi GS et al. *Medical Microbiology* Mosby, Inc. 1997:419-39.
8. Glezen WP, Paredes A, Taber LH. Influenza in children. *JAMA* 1980;**243**:1345-9.
9. Glezen WP, Greenberg SB, Atmar RL et al. Impact of respiratory virus infections on persons with chronic underlying conditions. *JAMA* 2000;**283**:499-505.
10. Riley LE. Herpes simplex virus. *Semin Perinatol* 1998;**22**:284-92.
11. Anonymous. Herpes simplex anogenital herpesviral infections. In: Benenson AS ed. *Control of communicable diseases manual* (16th edition). USA: United book, 1995:233-6.
12. Steiner I. Human herpes viruses latent infection in nervous system. *Immunol Rev* 1996;**155**:157-73.
13. Tai FH, Ma CC. Virus isolation and identification from throats of patients with respiratory diseases, in Taipei, 1964. *Chin Med J* 1966;**13**:56-67.
14. 林奏延：台北地區呼吸道病毒之監視。中華感染醫誌 1995；**6**：41-4。
15. Kao CL, Lee CN, Lee WL et al. Isolation and typing of herpes simplex virus from clinical specimens collected at National Taiwan University Hospital, 1981-1990. *Chinese J Microbiol Immunol* 1991;**24**:255-63.
16. 行政院衛生署：衛生統計(二)生命統計。台北：行政院衛生署，1996。
17. Monto AS, Cavallaro JJ. The Tecumseh study of respiratory illness. II Patterns of occurrence of infection with respiratory pathogens, 1965-1969. *Am J Epidemiol* 1971;**94**:280-9.
18. Lina B, Valette M, Foray S et al. Surveillance of community-acquired viral infections due to respiratory viruses in Rhone-Alpes (France) during winter 1994 to 1995. *J Clin Microbiol* 1996;**34**:3007-11.
19. Tseng RK, Chen HY, Hong CB. Influenza virus infections in Taiwan from 1979 to 1995. *Jpn J Med Sci Biol* 1996;**49**:77-93.
20. 曾仁谷、陳豪勇、洪其璧：1983年至1993年間台北地區流行性感冒病毒之病毒株分佈狀況。中華衛誌 1996；**15**：27-39。
21. Whitley RJ. Herpes simplex virus infections. In Glaser R and Jones JF Ed. *Herpesvirus infection*. USA: Marcel Dekker INC Press, 1994:1-57.
22. Ansar Ahmed S, Penhale WJ, Talal N. Sex hormones, immune responses, and autoimmune disease. *Am J Pathol* 1985;**121**:531-51.
23. Homo-Delarche F, Fitzpatrick F, Christeff N et al. Sex steroids, glucocorticoids, stress and autoimmunity. *J Steroid Biochem Molec Biol* 1991;**40**:619-37.
24. Barna M, Komatsu T, Bi Z et al. Sex difference in susceptibility to viral infection of the central nervous system. *J Neuroimmunol* 1996;**67**:31-9.
25. Ho M, Chen ER, Hsu KU et al. An epidemic of enterovirus 71 infection in Taiwan. *New Engl J Med* 1999;**341**:929-33.
26. Wang JR, Tasi HP, Chen PF et al. An outbreak of enterovirus 71 infection in Taiwan, 1998. II. Laboratory diagnosis and genetic analysis. *J Clin Virol* 2000;**17**:91-9.
27. Fong CKY, Landary ML. Advantages of multiple cell culture systems for detection of mixed-virus infections. *J Virol Meth* 1991;**33**:283-90.