



## 新冠肺炎防疫科學線上直播

### 解譯變種病毒及疫苗防疫

2021 年 8 月 18 日

全球新冠肺炎疫情已經由原始武漢株逐漸變異造成全球大流行，先是使病毒傳播力增強的武漢 D614G 及 Alpha 變種株的 N501Y 變異，自 2021 年由於疫苗開始施打後，病毒再度演化成 Beta 及 Gamma 變異株具有 E484K/Q、K417N/T、P681H/R 等會造成免疫識別逃脫及增加病毒量的變異，五月份後 Delta 變異株再度造成新一波流行。本周主題將會解譯新冠肺炎變種病毒，提供單株抗體及疫苗防疫相關之依據。

### 國際 Delta 變種病毒疫情流行

許多國家因持續遭受 Delta 病毒的侵襲，再次發生第四波流行。

- **北美洲疫情**

美國因 Delta 變種病毒影響，各州確診數皆有回升的趨勢，但各州仍因疫苗施打率與防疫措施之差異而造成各區域流行曲線顯著的不同，因此本周將區分成三大區域逐一向大家介紹。(1)東北方州：以紐澤西州為例，由於該州疫苗施打率高，至少一劑施打率已達 68%，搭配即時的政策修正，如全州的室內口罩令、高風險工作者強制接



種疫苗與超前部屬長照機構的防疫計畫等，使得疫情受到良好的控制，僅微幅上升。而在死亡數部分，則因完整接種率高達 60%，民眾具有良好的保護力，因此並無出現反彈的趨勢。(2)美國西岸：以加州作為代表，因近期工作場所群聚不斷，七月即高達 469 起，故確診數仍有小幅度上升。但加州政府也立刻增列其防疫措施，強制規定平時接觸人數較多之高風險工作者(如:公務員與司機等)需接種疫苗或每周進行病毒檢測，望能有效控制 Delta 病毒的擴散。(3)南方州：以佛羅里達之為例，由於疫苗施打率仍然不盡理想，且 NPI 措施執行不佳，近期淪為 Delta 變種病毒的重災區，單日確診數突破 2.5 萬，為全美最高。此外，Delta 病毒於未接種疫苗者間迅速傳播，研究報告指出高達 91%之重症與死亡個案接為未接種疫苗者，使得該州醫療量能將不堪負荷。

由於在美國未接種疫苗人口間迅速流竄散布的 Delta 變異株持續下探年輕族群，加上 12 歲以下孩童無法接種疫苗，並沒有疫苗保護力，使得近期兒童確診數與住院數激增，因此美國 CDC 也呼籲各州持續實施口罩令並讓兒童之親屬加速施打疫苗，已保護目前仍無法接種疫苗之兒童的安全。另外，美國 FDA 也表示將加速臨床試驗的進行，望於年底前確認疫苗於 12 歲以下兒童之安全性。

而加拿大在高疫苗施打率與嚴格的入境政策之下，防守 Delta 變種大流行成功。全國 12 歲以上完整接種率來到 62%，於人口數最高的三個省份(魁北克、安大略、亞



伯特)疫情整體趨緩控制得當，僅有小幅度的增加。加拿大近期也開放加美邊境，要求自美國入境人員須有完整疫苗接種證明與陰性檢測報告才能入境，未來也規劃要求所有入境旅客須有完整疫苗接種證明。

- **歐洲疫情**

歐洲由於暑期觀光潮再臨，南歐旅遊勝地人流指數增加 13% 到 43% 不等，疫情也隨之升高。希臘出現 Delta 變種造成的突破性感染及死亡，防疫升級，針對國內島嶼班級亦須提供陰性檢測證明加落地後抗原快篩，並須維持配戴口罩。西班牙針對入境旅客政策與希臘相似，落地亦增加了現場 PCR 或抗原快篩。義大利則推行疫苗通行證，於餐廳、博物館甚至海邊都須出示才能進入，以遏制疫情擴散。暑期觀光潮造成疫情擴散已不是第一次發生，在更為危險的變種病毒侵襲下，仍須維持較為嚴謹的 NPI 措施。

而在北歐五國，雖然 18 歲以上一劑接種率均高於八成，但也受到 Delta 病毒影響，造成新一波的流行，其中確診者更多以年輕人為主。瑞典雖然是看似唯一確診數沒有上升的國家，但由於瑞典一直採取佛系防疫，因此前期確診數相較其他國家超過 10 倍以上，而近期每日新增確診數約 1000 名與其他國家相近，此外再加上瑞典因暑假導致檢測量大幅下降，才會誤以為瑞典未有新一波流行的錯覺。而冰島雖然一劑及完整疫苗接種率均高達九成，但發現近期本土個案多為疫苗突破性個案且無症狀，由



於冰島提供四個廠牌疫苗給民眾施打，觀察後續發生突破性感染的比例由高至低為嬌生疫苗、牛津疫苗、輝瑞疫苗及莫德納疫苗，發現此波疫情感染多為 20-39 歲年輕人，此年齡層有七成施打嬌生疫苗，因此將提供施打嬌生疫苗的民眾施打 mRNA 疫苗加強劑，以預防 Delta 變種病毒。

- **亞洲疫情**

在亞洲地區，日本、南韓及越南等國受 Delta 病毒影響疫情持續擴大，尤其日本一直以來有疫苗施打混亂情形，近期重症者又有年輕化的趨勢，緊急事態宣言延長至九月中，東京奧運後東京都政府通令縮小疫調範圍，對象僅限和患者同住的家人，以及確診者出現的學校、醫療機構及高齡者設施等處，死亡數也因此趨緩；南韓近期因光復節假期檢測量減少，受 Delta 株影響正面臨第四波疫情，單日破 2 千人確診，政府呼籲盡量減少外出，另因莫德納疫苗不足接種間隔時間拉長為 6 周；越南疫苗施打率低，疫情仍持續升溫，多地實施封城措施，工廠停擺嚴重影響紡織業及經濟。東南亞地區疫情仍處嚴峻，施打疫苗品牌以科興居多；泰國單日確診急遽上升達 2 萬 3 千人，當地除面臨醫療崩盤的問題外，疫苗施打城鄉差距極大，政府呼籲加速老人、孕婦和有慢性疾病疫苗施打，並持續給予醫療人員追加施打 BNT 疫苗；菲律賓疫苗施打率仍低(施打一劑僅 13%)，且 8 月出現 Lambda 秘魯株，疫情節節上升；馬來西亞疫苗



施打率達 52%，然主要還是以科興為主，政府允許完成疫苗施打民眾州內旅遊及餐廳內用，然而當地近期皆為 Delta 株感染個案，疫情恐持續升溫。

### 新冠肺炎變種病毒棘蛋白解譯

新冠肺炎病毒表面約有 24-40 個棘蛋白，每個棘蛋白由 1273 個胺基酸構成，了解變異點上的特性，疫苗及單株抗體治療便能針對該變異點做進一步的改善。從最原始的武漢株病毒開始演變，(1)先由 D614G 發生變異點，使結合位置較為突出而強化傳播力(在 Alpha、Beta、Gamma 及 Delta 株均有此變異)；(2)隨後 N501Y 變異使結合能力增加更容易進入宿主細胞，而傳播力增強(在 Alpha、Beta 及 Gamma 株均有此變異)；(3)除了前述兩個變異點，Alpha 株更在 NTD 69-70 位置缺失，使棘蛋白偵測失敗率增加且(4) P681H/R 變異提高結合效率，更容易進入宿主細胞進行複製，使病毒量增加(在 Alpha 及 Delta 株均有此變異)；(5)隨著疫苗開始施打，E484K 及 K417N/T 因而產生免疫識別逃脫，使中和抗體保護力大幅下降(在 Beta 及 Gamma 株均有此變異)；(6)雖然 Delta 株無 E484K 及 K417N/T 變異點，但相近位置的變異點 L452R 使結合能力增加易進入宿主細胞而傳播力增強，且 T478K 強化免疫辨識逃脫，使中和抗體保護力大幅下降(Delphine Planas et al., Nature, 2021)。



COVID-19 變異種之不同突變點，可能使棘蛋白之 RBD 向上狀態的程度不同，如瑞士刀一般展開程度有所不同，影響與宿主細胞之 ACE2 結合能力及免疫識別情形；Cluster 5、Alpha 英國株及 K417N-E484K-N501Y 三把刀變異分別 RBD 向上程度為 55%、65% 及 85%，其中 Alpha 株與 ACE2 結合能力最強，而 K417N-E484K-N501Y 三刀變異則易使病毒產生免疫識別逃脫情形，影響疫苗效益(Gobeil SM, et al. Science. 2021)。

對單株抗體效益影響在(1)面對 Alpha 株時，僅 Etesivimab 中和力減弱；(2)面對 Beta 株時，Bamlanivimab 及 Etesivimab 無中和保護力、Casirivimab 中和力減弱，但 Imdevimab 保護力不受影響；(3)面對 Alpha 株時，僅 Bamlanivimab 因 L452R 變異點始而無中和保護力，但其他仍不受影響。而在疫苗效益方面，未施打疫苗的康復者及僅施打一劑輝瑞或牛津疫苗者，Beta 及 Delta 株抗體無法被偵測，但若康復者施打一劑加強劑或無感染者施打兩劑疫苗後，抗體保護力大幅上升(Delphine Planas et al., Nature, 2021)。

### 不同變種病毒之疫苗有效性評估

由於各變種病毒之變異點的不同，使各變異株傳播能力增加與產生免疫識別逃脫可能等，進而造成疫苗效益下降，故加拿大最新研究分別針對四大天王之變種病毒



(VOC)來評估輝瑞、Moderna 與 AZ 三種疫苗對於預防症狀性感染及住院死亡等之疫苗效益。該研究結果說明三種疫苗即使僅施打一劑，仍能有效提供良好的保護力。對於台灣而言，單劑的 AZ 與 Moderna 在面對 Delta 病毒下，預防症狀性感染的效益達到 67% 與 72%，而在預防住院與死亡部分，則高達 88% 與 96%。另外，針對先前於台灣盛行的 Alpha 病毒各疫苗皆有更好的保護力，因此，台灣若能持續施打疫苗並維持社交距離與配戴口罩等 NPI 措施，就能不受到變種病毒的影響。(NASREEN, Sharifa, et al., Preprint, 2021.)

### 免疫持續力與疫苗突破性感染

由於疫苗被視為緩解疫情的解方，但免疫持續力仍無定論，且許多國家開始出現打完 2 劑疫苗後仍染疫的「疫苗突破性感染」(Vaccine breakthrough) 個案。對此，以色列最新研究發現，完整接種 2 劑輝瑞疫苗後間隔 146 天以上者較間隔 146 天內者，個體感染風險顯著增加，於 18 至 39 歲年輕族群中疫苗突破性感染比例由 1.2% 上升至 2%，且其風險倍數隨年齡別而持續上升。(Ariel, et al., Preprint, 2021.)

### mRNA 疫苗對抗變種病毒



由於不同品牌疫苗施打對於不同特性的族群以及對抗不同變種病毒成效也有所不同。此研究利用加拿大安大略省長照機構的居民及醫療人員在施打兩劑莫德納或輝瑞疫苗 2-4 週後的血清抗體針對不同變種病毒進行中和抗體濃度評估，發現不論是長照居民或醫療人員莫德納中和抗體濃度皆比輝瑞高，且在遇到變種病毒後兩種疫苗中和抗體濃度皆有減弱的現象。除此之外，對於野生株長照居民中和抗體濃度低於醫療人員 4.8-6.3 倍，對於 Beta 變種病毒則為 7.9 倍，顯示健康狀態較差者產生的中和抗體濃度較低，尤其在遇到變種病毒時更為明顯，因此對於此族群應該持續監測其免疫反應，在必要時提供疫苗加強劑施打(Kento T. Abe et al., medRxiv, 2021)。

而在美國明尼蘇達州 2021 年 1 至 7 月對於莫德納及輝瑞疫苗在第四期上市後的監測可以發現兩種疫苗對於對抗 Delta 變種病毒效益有所不同。針對施打莫德納、輝瑞以及未施打疫苗三族群進行年齡、性別以及疫苗接種時間進行配對以消除其基本特性上不同，並追蹤後續感染 COVID-19 發生率可發現無施打疫苗者發生率遠高於施打疫苗者，而施打輝瑞疫苗後產生 COVID-19 發生率高於莫德納疫苗施打者。進一步評估莫德納及輝瑞疫苗在不同時期的保護力，發現在 Alpha 變種病毒盛行期間兩種疫苗對於預防感染效益約有 80%，然而在 Delta 病毒盛行期輝瑞疫苗效益下降至 42%，顯著低於莫德納 76%(Arjun Puranik et al., medRxiv, 2021)。

除了探討不同品牌疫苗及不同族群之間對於變種病毒的效益之外，疫苗隨時間的保護力是否能持久也為疫苗評估一大重點。此研究利用以施打莫德納疫苗者之血清抗





體評估施打後至六個月內疫苗對於變種病毒隨時間保護力變化。可看出不論是在中和抗體濃度、與 ACE2 競爭力或是 RBD 結合力，其能力在施打疫苗兩週後為高峰，隨後有下降之趨勢，但至六個月仍有保護力。在對於不同變種病毒的表現下可發現莫德納疫苗對於 Beta 變種病毒不論是在中和抗體濃度、與 ACE2 競爭力或是 RBD 結合力反應皆較差(Amarendra Pegul et al., *Science*, 2021)。

### COVID-19 藥物治療及疫苗科學實證

#### (1) 藥物治療

- 吸入性類固醇

老年人及慢性病患者感染新冠肺炎容易出現嚴重的併發症，英國研究納入 65 歲以上老年人及 50 歲以上患有慢性病，且為新冠肺炎症狀個案，隨機分派至一般照護或併用吸入性類固醇 budesonide 組，研究發現，併用吸入性類固醇 budesonide 組，症狀較快消失(快 2.94 天)，且優異性試驗也證明，使用吸入性類固醇 budesonide 較好；除此之外，併用吸入性類固醇 budesonide 可降低 2% 住院或死亡率，但未達優異性試驗標準。(Ly-Mee Yu, et al. *The Lancet*, 2021.)

- 單株抗體混合療法



雖然現今已經有許多體外試驗利用病毒中和能力驗證不同病毒株下的單株抗體效益，但體內試驗的結果仍不清楚。此研究利用具有 D614G 及 N501Y 變異的美國華盛頓株製造具有不同位點變異的嵌合病毒株，分別對五家(阿斯利康、Vir 生物科技、再生元、艾伯維及禮來)單株抗體治療效益進行評估，可發現 E484 位點具有變異的病毒株確實會造成部分單株抗體僅具有部分中和能力或是完全失去中和能力。而利用小鼠所進行的體內試驗，則是藉由檢測感染後不同部位的病毒量來進行效益評估。以肺部病毒量為例，四家單株抗體的雞尾酒療法皆證實能預防變種病毒株(此研究未進行禮來雞尾酒療法對於預防感染的效益分析)，而在治療上則可發現禮來雞尾酒療法對於 B.1.351 變異株無效。(Chen et al, Nature, 2021)

## (2) 新冠肺炎疫苗

- **青少年疫苗效益**

2021 年 4 月至 6 月，約有千分之 9 的青少年感染新冠肺炎，雖然感染後多為輕症，但因感染 Covid-19 住院的青少年，約有 1/3 住進重症照護病房，也有少數出現嚴重的症狀，像是多系統炎症症候群；美國這篇研究發現青少年(12-17 歲)接種莫德納疫苗具有可接受的安全性；且能達到與青年人(18-25 歲)相似的免疫反應，可用來預防新冠肺炎感染。(Kashif Ali, et al. NEJM, 2021)

- **混打疫苗載體搭配 mRNA**



德國研究指出先打 AZ 再打 BNT 後相較兩劑 AZ 與兩劑 BNT 具有較高之中和抗體保護力，雖然於 Beta 變種病毒(南非株)抗體濃度均下降，但仍具疫苗抗體保護力。而在 IgG 抗體與抗體與抗原結合能力(Avidity)部分也屬 AZ+BNT 組別為最佳。另外，在安全性評估方面，德國研究指出 AZ+BNT 組出現較多局部不良反應但多為輕中度，且在全身不良反應部分 AZ+BNT 組也較兩劑輝瑞來得低(HILLUS, et al., Lancet, 2021.)。疫苗混打研究總整理如下表：

國家	人數	混打疫苗組	比較組	結果
西班牙	663	AZ/BNT	AZ	AZ/BNT 中和抗體濃度較高
德國	380 (60歲以下 醫護人員)	AZ/BNT	BNT/BNT	AZ/BNT 出現局部不良反應但多為輕中度，且IgG 親和力及T細胞反應較高
德國	133 (60歲以下 醫護人員)	AZ/BNT	AZ/AZ BNT/BNT	AZ/BNT 對武漢株保護力與 BNT/BNT 相當 對英國株、南非株及巴西株保護力高於 BNT/BNT，對四種變種株均優於 AZ/AZ
英國	463	AZ/BNT BNT/AZ	AZ/AZ BNT/BNT	混打疫苗不良反應比例較高但無嚴重不良反應 且IgG及中和抗體反應均高於AZ/AZ
瑞典	88 (65歲以下 醫護人員)	AZ/莫德納	AZ/AZ	AZ/莫德納中和抗體濃度較高， 且對南非株有相同結果

我們將在 2021 年 8 月 18 日(三) 09:00 am – 10:00 am 以線上直播方式與媒體朋友、全球民眾及專業人士共享。也歡迎大家



新冠肺炎科學防疫

<https://www.realscience.top/>



本週線上直播說明會，歡迎各位舊雨新知透過[新冠肺炎科學防疫網站專頁](https://www.realscience.top/)觀賞直播！

新冠肺炎科學防疫園地連結: <https://www.realscience.top>

Youtube 影片連結: <https://reurl.cc/gWjyOp>

漢聲廣播電台連結: <https://reurl.cc/nojdev>



講者：

陳秀熙教授/英國劍橋大學博士

陳立昇教授/臺北醫學大學

賴昭智醫師、任小萱博士、張維容博士、古玫生、范僑芸、范僑芯、倪韻筑

聯絡人：

陳艾琳小姐 電話: (02)33668033

E-mail: [ailinchen2019@gmail.com](mailto:ailinchen2019@gmail.com)

任小萱博士 電話: (02)33668033

E-mail: [shanjen8419@gmail.com](mailto:shanjen8419@gmail.com)