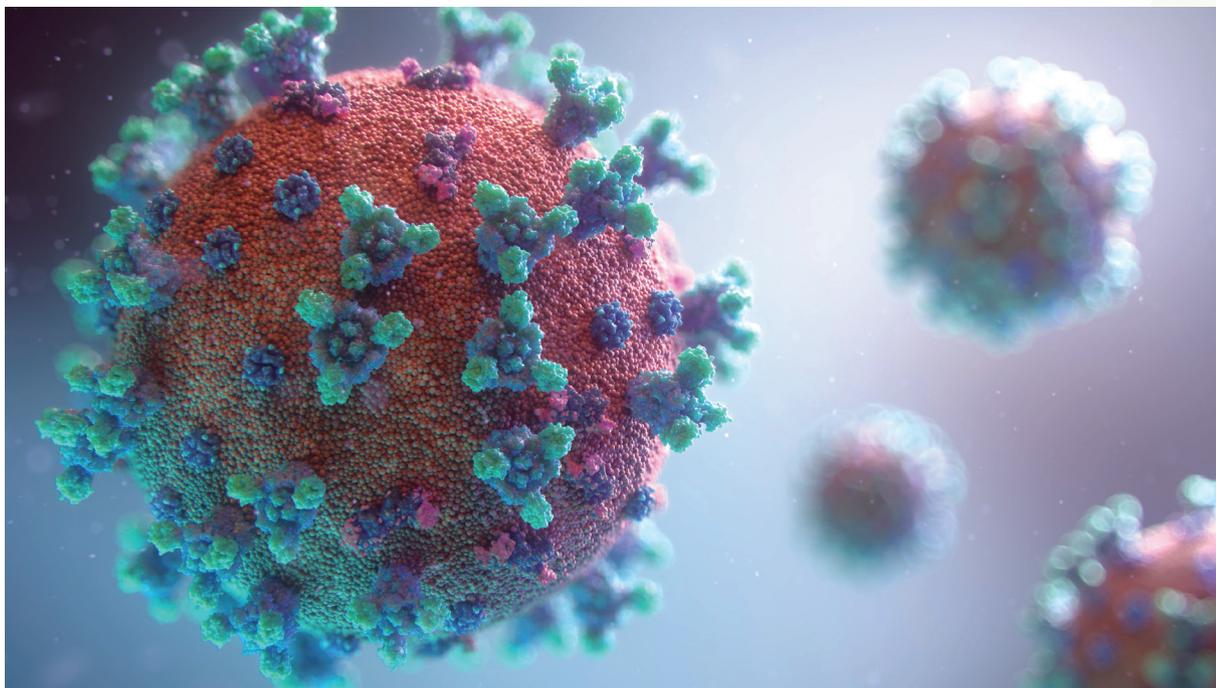


COVID-19疫苗對抗變種病毒 ——現況與未來應變之策略

文·圖/陳慧文



2021年COVID-19變種病毒來勢洶洶，對人類生命的威脅更甚。（取自<https://unsplash.com/photos/rnr8D3FNUNY>）

今年COVID-19的疫情在印度傳出Delta變異株之後，各國也相繼淪陷於Delta變異株的侵襲風暴中，回顧臺灣今年5月的防疫失守，也是因為英國變異株所造成，各地的變異株使得這波新疫情來得又快又猛，所幸目前的三大主流疫苗，包括輝瑞BNT、英國牛津AZ以及莫德納Moderna對於住院重症及死亡都發揮良好的保護效力，但隨著病毒的變異太多、太快，疫苗中和病毒的效力也隨之降低，在此藉由科學的實驗佐證，整理目前主流疫苗對於各種新冠病毒變異株的保護效力，以及未來研發對抗變種病毒疫苗之分析與探討。

COVID-19疫苗對變異株的效力評估

目前主要流行的五個新冠病毒變異株分別為Alpha變異株B.1.1.7（英國株）、Beta變異株B.1.351（南非株）、Gamma變異株B.1.1.28.1（又稱P1，巴西株）、Delta變異株B.1.617.2（印度株），以及Kappa變異株B.1.617.1（印度株），這些變異株所帶有的胺基酸

突變，增加了病毒的毒力、傳播能力，並使得疫苗的中和抗體效價下降^[1]，更讓人擔憂的是，這些主要的變異株又繼續衍生出子型變異株，而且各變異株的突變位點高達10到12個位點之多，其中的突變點像K417N、E484K、E484Q和L452R，都是造成中和抗體效價下降的重要突變點，也就是變種病毒用來逃脫人體免疫系統狙擊的方式。

根據《自然》期刊所刊登的輝瑞BNT疫苗對於變異株的中和抗體效價分析，不難發現，即使是完整接受兩劑輝瑞BNT疫苗的人，其所產生的抗體針對變異株的中和能力與原始的病毒株相比，確實有下降，而且在幾株變異株中，對B.1.617.1（Kappa印度株）的中和能力下降最多，只剩原本的三成，其他變異株則都還保有原本六成以上的抗體效價（表1）^[2]。

表1：輝瑞BNT疫苗對於變異株的中和抗體效價比較

變異株代號	原始株 USA- WA 1/2020	Kappa 印度株 B.1.617.1	Delta 印度株 B.1.617.2	Delta 印度株子型 B.1.617.2. v2	印度再變異株 B.1.618	Eta 變異株 B.1.525
中和抗體效價	502	157	355	343	331	320
中和效力(%)	~100%	31.27%	70.72%	68.33%	65.94%	63.75%
中和抗體 下降倍率	-	↓ 3.2倍	↓ 1.4倍	↓ 1.4倍	↓ 1.5倍	↓ 1.5倍

另一方面，莫德納Moderna研究團隊的臨床結果則指出，人體使用莫德納疫苗之後所產生的抗體，對於抵抗目前主要流行的變異株，其中和抗體的效力確實受到影響，各變異株的中和結果與原本單點突變（D614G）的病毒株相比較，中和抗體效力下降從1.2到8.4倍不等（表2）^[3]，這顯示未來勢必須針對變異株開發新一代疫苗，以抵抗新冠病毒在多重位點突變之後所帶來的重大威脅。

表2：莫德納疫苗對於變異株的中和抗體效價比較

變異株代號	單點變異株 D614G	Alpha 英國株 B.1.1.7	eta 南非株子型 B.1.351-v3	Gamma (P.1) 巴西株 B.1.1.28.1	Delta 印度株 B.1.617.2	Eta 變異株 B.1.525
中和抗體效價	1870	1599	222	588	883	450
中和效力(%)	~100%	85.51%	11.87%	31.44%	47.22%	24.06%
中和抗體 下降倍率	-	↓ 1.2倍	↓ 8.4倍	↓ 3.2倍	↓ 2.1倍	↓ 4.2倍

英國格拉斯哥大學同時針對輝瑞BNT以及AZ疫苗對抗變異株的研究發現，這兩種疫苗在分別施打第一劑和第二劑後，對於變異株與原始武漢株相比的中和抗體下降倍率是相當不同。完整接種兩劑AZ疫苗所產生的中和抗體效價，相比於接種兩劑輝瑞BNT疫苗的人，AZ所產生的中和抗體效力稍低，且只接種一劑疫苗的人，在對抗變異株的中和抗體表現也明顯偏低（表3）^[4]，因此，完整接種兩劑疫苗對於抵抗變種病毒的重要性不言而喻。

表3：輝瑞 BNT與AZ疫苗所產生的中和抗體比較

變異株代號	原始株 Wuhan	Kappa 印度株 B.1.617.1	Beta 南非株 B.1.351	Delta 印度株 B.1.617.2
輝瑞BNT第一劑中和抗體效價 （下降倍率）	2500 （-）	617.2 （4.05倍）	196.3 （12.74倍）	1777 （1.41倍）
輝瑞BNT第二劑中和抗體效價 （下降倍率）	11473 （-）	1476 （7.77倍）	1200 （9.56倍）	1015 （11.3倍）
AZ第一劑中和抗體效價 （下降倍率）	637.2 （-）	444.3 （1.43倍）	139.1 （4.58倍）	159.8 （3.99倍）
AZ第二劑中和抗體效價 （下降倍率）	1325 （-）	1914 （0.69倍）	897.1 （1.48倍）	330.1 （4.01倍）

由於每個試驗團隊所使用的研究方法不同，因此無法直接比較其中和抗體數值，但參酌以上的科學驗證結果，可以得知目前的三大主流疫苗對於變種病毒所呈現相對於原始病毒株的保護效力。根據美國疾病管制中心的報導，目前Delta變異株病毒對於接種兩劑疫苗的人已造成突破性的感染（breakthrough infection），所幸已接種疫苗的人仍有較少的機會發生重症，但確診Delta病毒的人還是會持續傳播病毒，所以在佩戴口罩與保持社交距離的防疫政策上仍須持續維持。

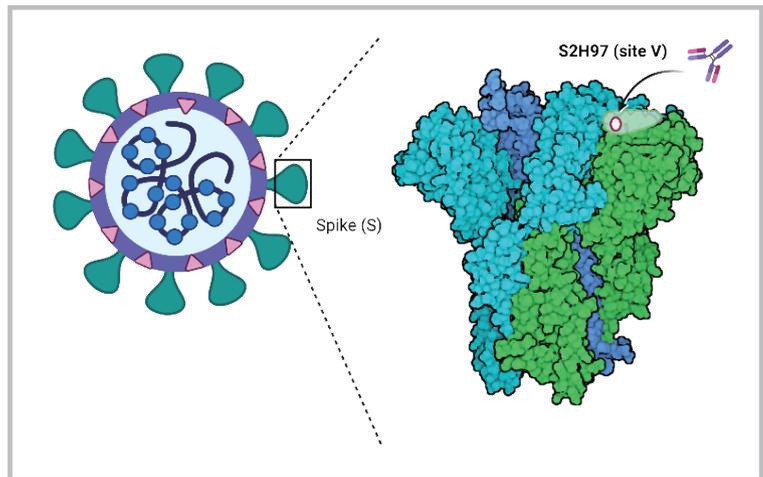
對抗變種病毒的應變策略

◆從康復病人的血清獲得超級抗體之啟發



開發抗變種病毒是新世代疫苗的核心策略。圖為美國CDC科學家從病人的血清做抗體檢測。（取自 <https://unsplash.com/photos/PY6Piyqc2LM>）

今（2021）年7月份的《自然》期刊揭露了來自美國研究團隊的重大發現，在康復病人的血清裡確實存在所謂的超級抗體（super antibody S2H97），這樣的抗體出現可以有效對抗變異株，防止變異株逃脫宿主的中和抗體，此外，這個超級抗體具有較廣的中和力價表現、較高的交叉保護能力，可以抵抗相近的其他冠狀病毒^[5]，這也顯示如果能促使人體產生這類的抗體，儘管病毒變異，也可以具有良好的保護效力。S2H97這類抗體的誘發位點是屬於病毒棘蛋白上較為隱秘（cryptic）的抗原決定位（如圖）^[5]，這表示研究與受體ACE2（angiotensin-converting enzyme 2）結合的病毒棘蛋白受體結合區（receptor binding domain, RBD）之結構仍是關鍵點，這類的結構資訊可提供目前研發疫苗抵抗變種病毒的重大突破，不論是新式的核酸疫苗、或是傳統的次單位重組蛋白疫苗，針對病毒棘蛋白質結構進行抗原設計，仍是開發抗變種病毒的新世代疫苗的核心策略之一。



病毒棘蛋白上誘發超級抗體S2H97的抗原決定位（site V）

◆美國國家衛生研究院在獼猴的T細胞剔除研究

針對COVID-19的研究，有學者指出重症的出現與患者本身的T細胞數量較少有關，然而美國國家衛生研究院的獼猴研究模型中發現^[6]，事先將T細胞剔除（不論是CD8+、CD4+，或是兩者皆剔除）的獼猴，在初次感染新冠病毒後仍然可以產生有效的抗體抵抗第二次的感染，這顯示由B細胞所產生的抗體是提供獼猴主要保護力的關鍵角色。在自然期刊所發表的另一組研究團隊Katherine McMahan也呼應^[7]，有效的中和抗體是讓感染的獼猴康復的主因，而T細胞所啟動的細胞免疫是在抗體主導的體液免疫低下的情況時，才由細胞免疫來支持宿主的保護力。

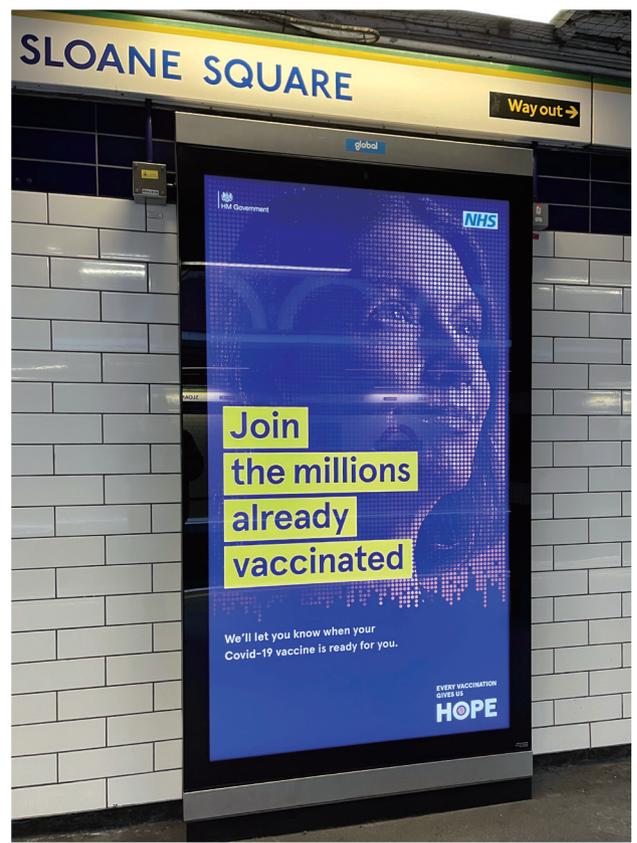
◆細胞免疫的關鍵角色

一連串的科學研究論證，讓人不免想起免疫學的學派當初還曾為了細胞免疫和體液免疫（抗體）的論點爭論不休，直到後來科學家確認兩個免疫系統都是存在於人體的，終

於揭開免疫學的神秘面紗，免疫學的研究也才有飛快的進展，雖然T細胞剔除的獼猴實驗模型顯示抗體是主要提供保護免受新冠病毒感染的主因，但人體的T細胞，尤其是在淋巴系統裡的輔助型T細胞仍然扮演著促進B細胞成熟與分化的關鍵角色，對疫苗的開發而言，以病毒棘蛋白作為抗原的策略來促進抗體的生成，絕對是首要且有利於抵抗新冠病毒的入侵，然而相對於抗體的生成，個體本身T細胞的健康與否，也是影響抗體生成的因素之一。近期的研究顯示，施打第一劑AZ疫苗之所以能夠在長達45週後再接種第二劑，主要是因為AZ疫苗可以刺激人體產生持久性的T細胞免疫反應，而這樣的T細胞可以提供較寬廣的疫苗保護力^[8]，有利於應變未來更多的變種病毒，因此，人體唯有同時擁有健全的抗體與細胞免疫系統，才能讓疫苗這個抵抗新冠病毒的武器發揮到最佳的狀態。

疫苗混打的觀點

由於全球疫苗的供需失衡，有些國家採用疫苗混打的策略，目前已知的AZ和輝瑞BNT的疫苗混打^[9]，在第一劑施打AZ疫苗，第二劑施打輝瑞BNT疫苗所產生的抗體，比兩劑都施打AZ的抗體效果來得好，這結果讓人興奮，也讓科學家想嘗試更多疫苗組合的臨床試驗。計畫性的疫苗混打不僅有利於刺激T細胞（例如AZ疫苗）與B細胞（例如輝瑞BNT疫苗）的全面性免疫效應，亦縮短只有單一疫苗種類注射的等待期、有助於全民疫苗施打的覆蓋率。今年4月牛津大學也提出施行莫德納Moderna（核酸疫苗）和諾瓦瓦克斯Novavax（重組蛋白疫苗）混打的臨床研究^[10]，期待有更多令人驚豔的混打結果，讓臺灣在疫苗覆蓋的策略上，可以有更多彈性的時間與空間。相信未來新冠病毒的抗疫之路，臺灣依然可以有亮眼的表現。（本期專題策畫／生命科學系鄭貽生教授&醫學院婦產科施景中教授）



2020年12月8日英國人接種了第一劑COVID-19疫苗，世界各國無不全力鼓吹人民打疫苗，藉提高覆蓋率，降低感染風險及重症之可能。（取自<https://unsplash.com/photos/UUXpjf4YcQ>）

參考文獻：

- [1] Philip R. Krause, M.D., Thomas R. Fleming, Ph.D., Ira M. Longini, Ph.D., Richard Peto, F.R.S., et al., *SARS-CoV-2 Variants and Vaccines*. *n engl j med*, 2021. 385: p. 179-186.
- [2] Liu, J., et al., *BNT162b2-elicited neutralization of B.1.617 and other SARS-CoV-2 variants*. *Nature*, 2021.
- [3] Choi, A., et al., *Serum Neutralizing Activity of mRNA-1273 against SARS-CoV-2 Variants*. *bioRxiv*, 2021.
- [4] Davis, C., et al., *Reduced neutralisation of the Delta (B.1.617.2) SARS-CoV-2 variant of concern following vaccination*. *medRxiv*, 2021.
- [5] Starr, T.N., et al., *SARS-CoV-2 RBD antibodies that maximize breadth and resistance to escape*. *Nature*, 2021.
- [6] Hasenkrug, K.J., et al., *Recovery from Acute SARS-CoV-2 Infection and Development of Anamnestic Immune Responses in T Cell-Depleted Rhesus Macaques*. *mBio*, 2021: p. z e0150321.
- [7] McMahan, K., et al., *Correlates of protection against SARS-CoV-2 in rhesus macaques*. *Nature*, 2021. 590 (7847) : p. 630-634.
- [8] Swanson, P.A., et al., *T-cell mediated immunity after AZD1222 vaccination: A polyfunctional spike-specific Th1 response with a diverse TCR repertoire*. *medRxiv*, 2021.
- [9] Shaw, R.H., et al., *Heterologous prime-boost COVID-19 vaccination: initial reactogenicity data*. *The Lancet*, 2021. 397 (10289) : p. 2043-2046.
- [10] *University of Oxford includes Novavax's Covid-19 vaccine in study*. 2021. <https://www.ox.ac.uk/news/2021-05-11-novavax-covid-19-vaccine-study>.



陳慧文小檔案

現任：臺灣大學獸醫學系副教授（2018-）。

學歷：中興大學獸醫學士（2001）、碩士（2005），臺灣大學獸醫學博士（2010）。

經歷：農委會動植物防疫檢疫局新竹分局技士、美國加州大學聖地牙哥分校博士後研究、美國加州拉霍亞免疫研究所博士後研究、臺灣大學獸醫學系助理教授、中研院生醫所訪問學者、東京大學獸醫學系客座副教授。

榮譽：科技部優秀年輕學者計畫、國衛院年輕學者研究發展獎助、臺大教學優良教師、臺大學術績效獎勵、臺大教研人員彈性加給、臺大深耕型計畫獎助、多次指導實驗室成員獲得中華民國獸醫學會論文優等獎。

授課：獸醫病毒學、獸醫免疫學、禽病學、病毒之感染與免疫專題討論。

研究：病毒傳染病之流行病學、疫苗與抗病毒藥物研發。

網頁：winnichen.net