

新冠病毒疫苗 —— 病毒變異株的挑戰

| 蕭孟芳醫師 | 英國倫敦大學熱帶醫學博士

Mutations

舉足輕重的病毒變異

病毒在自然界本來就有能力持續不斷的演化，隨時可產生新的變異株 (variants)。病毒核糖核酸 (RNA) 複製時，核糖核酸基因序列很容易出錯，大多數情況下，這些出錯的複製基因是有缺陷的，無法再複製完成生活史。變異病毒株通常無法繼續複製而被淘汰，對人類是無害的，但若病毒基因刪減 (deletion) 或突變 (mutation) 後，與原生病毒族係分家另起爐灶，錯誤的基因組合產生的突變株也可能使複製變得更快更有效率，傳染性更強，變成大流行的主流病毒株。新冠病毒 (SARS-CoV-2) 也不例外，目前全球已有多個變異病毒株在流行。在每個主要流行區，估計新冠病毒變異的速率是平均每個月產生 1 至 2 個變異，從新冠病毒疫情爆發流行以來，文獻報告已經超過四千個變異株。其中有些變異株在人類宿主適應良好，傳染性高，造成全球性大流行，甚至使感染更容易變成重症，死亡率更高。世界衛生組織對這些造成全球大流行的病毒變異株稱為高關注變異株 (Variant Of Concern)。

世界衛生組織為了避免污名化，將發現病毒的地區或國家為命名的系統，改以希臘字母取代。例如阿爾法 (Alpha)、貝塔 (Beta)、伽瑪 (Gamma)、德爾塔 (Delta) 分別代表英國變異株、南非變異株、巴西變異株、及印度變異株等四種常見的重要變異病毒株 (表一)。本文在討論新冠疫苗與病毒變異株的關係時，將著重於已知的重要變異病毒株分析比較。本文採用世界衛生組織的新命名做有關病毒變異株之論述。

新冠疫苗接種本來是要預防新冠病毒感染或降低重症感染及減少死亡的風險。但在疫苗普遍接種下，人體的免疫反應對病毒形成免疫選擇壓力 (immune selection pressure)，使病毒面臨適者生存或被免疫攻擊而淘汰的生死關頭。病毒具有免疫逃避 (immune escape) 機制，可對抗或逃避疫苗誘發的免疫反應攻擊，病毒可在人體內產生變異以求繁殖生存。目前已發現南非病毒變異株 (貝塔型) 與印度變異株 (德爾塔型) 對新冠疫苗有免疫逃避的現象，最近在英國與日本也發現德爾塔型與貝塔型變異株的混合型變異株，混合變異是否會變成超強病毒株，讓新冠疫苗失效，將是新冠疫苗最大的挑戰。

Significance

新冠病毒棘蛋白與病毒感染力

新冠病毒表面的棘蛋白或稱 S 蛋白 (spike protein) 是病毒感染細胞進入細胞的鑰匙。棘蛋白可分為 S1 次單位 (胺基酸序列為 1 至 687) 及 S2 次單位 (胺基酸序列為 688 至 1273)，胺基酸序列 319 至 541 是與宿主細胞接受器結合區 (receptor binding domain, 簡稱 RBD)，新冠病毒是藉由與細胞表面的人類血管加壓素二型轉化酶 (human angiotensin-converting enzyme 2) 結合而感染細胞。此區域的突變使中和抗體無法阻斷病毒進入細胞。此外，棘蛋白 S1 與棘蛋白 S2 交界的區域與一小部份棘蛋白 S2 側邊延伸的胺基酸序列 613 至 705 也是病毒突變的重要部位 (表一)。棘蛋白基因的變異可改變對應所表現的棘蛋白胺基酸，常見的突變點如 L452R 出現在德爾塔變異株，E484K 出現在阿爾發、貝塔及伽瑪等變異株，而 K417N, E484K, N501Y 等三個突變組合出現在貝塔變異株，K417T, E484K, N501Y 三個突變組合則出現在伽瑪變異株。這些突變點使棘蛋白的分子結構改變，帶電荷改變，抗原性改變，不但使中和抗體失效，而且可能更容易與細胞表面接受器結合，增加感染力與傳染力，提升基本傳染數 (basic reproductive number, 簡稱 R_0)。

基本傳染數的意義

基本傳染數的定義是傳染病在完全易感受人群中，在無任何防疫措施下，一個感染者有能力傳播給幾個人的數目。顯然，基本傳染數與個體感染後具有傳染性的時程 (duration of contagiousness)、個體接觸感染的可能性及接觸率有密切的關係。如果病原體沒有突變，原始株的傳染力會隨著易感人群的減少 (因感染或疫苗接種而獲後天免疫力) 而降低。因此，各種防疫措施的推

動，隨著時間的演變，會反應出病毒在某段時間的有效傳染數 (effective reproductive number, 簡稱 R_t)。有效傳染數若大於 1，表示疫情尚未控制，會繼續流行。有效傳染數若小於 1，則是終止大流行的好兆頭。

基本傳染數在傳染病爆發流行的概念是呈對數增加的，例如當基本傳染數是 3，經過十次的反覆感染後，病例數超過五萬，但基本傳染數若變為 4，同樣次數的反覆感染後，病例數可超過百萬，兩者可相差 18 倍。

社區疫苗接種安全覆蓋率 - 可產生群體免疫力 (herd immunity) 的疫苗接種率，與基本傳染數有關 (表一)，計算公式為 $(R_0-1)/R_0$ 。如果原始病毒株的基本傳染數為 3，則疫苗覆蓋率為 67%。阿爾法變異株的基本傳染數為 4.9，則疫苗覆蓋率為 80%。德爾塔變異株的基本傳染數為 7，則疫苗覆蓋率為 86%。對付傳染性越強的病毒株所需要的疫苗覆蓋率越高。

新冠病毒高關注變異株

阿爾法變異株 (B.1.1.7)

包括 3 個胺基酸刪減及 10 個胺基酸的多點突變 (表一)。S1 次單位蛋白第 614 個胺基酸由帶負電荷的天冬胺酸 (aspartic acid) 點突變成不帶電荷的甘胺酸 (glycine)。在 2020 年 3 月前，從流行區分離 D614G 的變異株不到 10%，但 3 個月後，分離率超過 75%。研究顯示此變異株比原始病毒株有較強的感染力與傳播力，雖然從病人鼻咽可檢測到較高量的病毒，但不會增加疾病的嚴重度，也不影響疫苗抗體的中和作用，顯示此點突變對疫苗的效力並不構成威脅。此點突變存在於在阿爾法、貝塔、伽瑪、德爾塔等變異株。

Mutant

第 501 個胺基酸突變點 (N501Y) 由天冬醯胺酸 (asparagine) 變成帶有苯環結構的酪胺酸 (tyrosine)，使病毒棘蛋白與宿主細胞接受器的親和力增加。阿爾法變異株於 2020 年 9 月在英國出現，2021 年 2 月在英國廣泛流行，佔新感染的 95%。目前已經擴散至 125 個國家。此變異株可增強感染宿主細胞的能力，加速病毒的擴散。原始病毒株 (武漢病毒株) 的基本傳染數是 3，但阿爾法變異株的基本傳染數為 4.9。雖然此變異株會提高基本傳染數，但無證據顯示會增加臨床重症及免疫逃避現象。

貝塔變異株 (B.1.351)

包括一串胺基酸刪減及 9 個胺基酸的多點突變 (表一)，其中第 484 個胺基酸突變點 (E484K) 由不帶電荷的麩胺酸 (glutamic acid) 變成帶正電的離胺酸 (lysine)。此外，第 417 個胺基酸突變點 (K417N/T) 由帶正電荷的離胺酸變成不帶電荷有極性的天冬醯胺酸或酥胺酸 (threonine)，使棘蛋白與中和抗體的親和力下降。此變異株於 2020 年 5 月在南非出現，同年 12 月大流行。某些單株抗體、病人恢復期血清及疫苗接種 (嬌生、牛津 AZ 或輝瑞 BNT) 免疫血清對此病毒株的中和作用明顯下降 (表二)。貝塔變異株可對免疫反應有逃避作用。

伽瑪型變異株 (P.1)

此變異株是 B.1.1.28 族系的分支，其變異特徵是細胞接受器結合的主要區域之突變，且與貝塔變異株一樣具有 K417N/T、E484K、N501Y 三個點突變 (表一)。於 2020 年 11 月流行於巴西北部，與貝塔變異株一樣，伽瑪變異株可能對疫苗接種及過去感染者的血清有逃避作用。

德爾塔型變異株 (B.1.617.2)

此變異株包括 2 個胺基酸刪減及 7 個胺基酸的多點突變，其中一個重要的新突變點 L452R (表一)，是第 452 個胺基酸由非極性

的白胺酸 (leucine) 變成極性且帶正電的精胺酸 (arginine)。德爾塔變異株於 2020 年 10 月首次在印度出現，同年 12 月開始在印度流行並擴散全球。傳染力比阿爾法變異株高 60%，基本傳染數可高達 7。在英國流行的病毒，從 2021 年 6 月開始幾乎都是此病毒變異株。在美國德爾塔病毒株的傳播也很嚇人，於 2021 年 6 至 7 月不到一個月內，從 10% 上升超過 60%，並在 50 歲以下未接種疫苗的族群迅速擴散。此變異株將取代阿爾法變異株，成為全球流行的主要病毒株，至 2021 年 8 月 4 日止，全球已有 135 個國家發現此變異株。

歐洲在 2021 年 3 月發現德爾塔型變異株多出一個突變點 K417N，稱為德爾塔型多變株 (Delta plus)，或稱 AY.1 或 B.1.617.2.1。此多出來的突變點 K417N 最早出現在貝塔型變異株，咸信與病毒的免疫逃避有關，使疫苗的效力降低。新冠病毒將持續產生變異，越南衛生部門已發現阿爾法變異株與德爾塔變異株的混合變異株。

須留意變異株

須留意變異株 (Variants Of Interest)，是指已有證據說明這些變異株的基因特性與流行病學分佈，或有體外實驗證據顯示病毒變異株可能會影響傳播、疾病嚴重度或免疫反應。須留意變異株包括伊布希倫變異株 (Epsilon) 如 B.1.427 及 B.1.429 於 2020 年 3 月在美國發現。捷塔變異株 (Zeta) 如 P.2 於 2020 年 4 月在巴西發現。葉塔變異株 (Eta) 如 B.1.525 於 2020 年 12 月在西非奈及利亞出現。矽塔變異株 (Theta) 如 P3 及 B.1.616 在菲律賓於 2021 年 1 月發現。加拍變異株 (Kappa) 如 B.1.617.1 於 2020 年 10 月在印度發現。

世界衛生組織 2021 年 6 月 14 日發佈拉姆達 (Lambda) 變異株為全球須留意變異株，拉姆達變異株 C.37 於 2020 年 8 月在秘魯出現，秘

Vaccination

魯自今年四月以來，拉姆達變異株佔 82%，秘魯新冠病毒死亡率 9.4% 是全球最高死亡率國家之一。目前已在 30 個國家出現，大多出現在拉丁美洲，在阿根廷有 37%，在智利是 32%，並遠至英國，目前至少已經有 8 例報告。拉姆達變異株帶有兩個重要突變點 L452Q 及 F490S，可能可以逃避某些單株抗體的中和作用，但初步研究顯示信使核糖核酸疫苗誘發的抗體與病人恢復期的血清對拉姆達變異株仍有中和作用。英國已將拉姆達變異株列為調查中的變異株 (Variant Under Investigation)，其幾個突變點被高度懷疑可能會增強其傳染力。

曾感染新冠病毒者需要再疫苗接種嗎？

美國洛克斐洛大學研究團隊發現感染新冠病毒一年後，抗新冠病毒抗體持續存在，而疫苗接種可提升疫反應。曾感染新冠病毒但沒有再接受疫苗注射者，與其半年前比較，其對抗原病毒株的專一性抗體濃度與中和抗體效價沒有改變，但對抗阿爾法型 (B.1.1.7)、貝塔型 (B1.351)、艾奧塔型 (B1.526)、伽瑪型 (P1) 等變異株的中和作用下降，尤其對貝塔型的中和作用降低最明顯。曾感染新冠病毒但至少接受一劑疫苗注射者，與曾感染新冠病毒但未接受疫苗注射者比較，接受疫苗接種者有較高的專一性抗體且抗體中和作用增加 50 倍。而且，疫苗接種者產生抗體中和變異株的效價比中和原始病毒株的效價還高。

北美與英國的研究也發現曾感染新冠病毒者，接受一劑信使核糖核酸疫苗注射可以增強對抗變異株的免疫反應，此現象稱為“混合免疫力” (hybrid immunity)。法國研究發現曾感染新冠病毒的醫護人員但未再接受疫苗注射者，與其一年前比較，雖然 88% 的參與者都有抗體可以中和阿爾法型變異株，但卻只有 47% 的參與者有抗體可以中和德爾塔型與貝塔型變異株。曾感染新冠病毒的醫護人員接受一劑疫苗注射者 (牛

津 AZ、輝瑞 BNT 或莫德納)，對照與感染過但未再接受疫苗注射的同事比較，其中和抗體對抗阿爾法型、貝塔型、及德爾塔型變異株的效價明顯上升。感染後恢復期的人接種疫苗可以增強體液 (抗體) 免疫反應中和阿爾塔型變異株。

不曾感染新冠病毒者在接種第二劑輝瑞 BNT 疫苗後 12 週，淋巴結的生發中心充滿大量產生抗棘蛋白的 B 細胞，產生的抗體不僅可以辨認病毒棘蛋白特異區域，而且對季節性的感冒病毒 (betacoronaviruses) 有交叉反應。顯示信使核糖核酸疫苗可以誘發相當持久且廣效的免疫反應。除非病毒變異株可以逃避免疫反應，目前是不需要加強注射第三針。法國的研究顯示未曾感染新冠病毒者接受第二劑疫苗後 8 至 16 週，產生高效價的中和抗體，可以中和阿爾法型、貝塔型及德爾塔型等變異株。雖然病毒變異株對大部分曾感染新冠病毒復原者不會造成重症，但接受疫苗注射顯然可以提升抗病毒免疫反應，具有多一層的保護作用。

新冠疫苗之調整

變異病毒不僅會影響現有的分子診斷 (抗原快篩或核酸檢測)，而且會影響對現有冠狀疫苗的效力 (表二)。監測變異病毒流行病學及病毒基因分析，可降低新興變異病毒株對診斷準確性及疫苗效力的挑戰與威脅。因此，將現有的疫苗加以調整或改變，以阻斷新興變異病毒流行的策略勢在必行，但這並非新奇的想法。事實上，流感病毒的突變比新冠病毒還快，世界衛生組織在全球設有監控地點，可從病人身上採樣並作病毒基因分析，以確定哪一型病毒的致病力高以及評估病毒的傳播力。同時，臨床研究也探討先前季節性接種過流感疫苗的血清對新興病毒株的中和作用。世界衛生組織每年兩次召開專家會議討論並決定哪些新的病毒株需列入新的流感疫苗清單。流感疫苗之製造是採用傳統的滅活 (inacti-

Strategy

vated) 疫苗技術，亦即將所選擇的病毒株在雞胚培養，然後純化滅活。此種流感疫苗是將流感病毒基因破壞，使病毒無法感染細胞也無法複製，但其抗原仍然可誘發免疫反應。目前許多國家開發的新冠疫苗是滅活疫苗，面對病毒的快速變異，將來新冠滅活疫苗之調整也會遵循流感疫苗一樣，根據流行病學研究、病毒基因定序、病毒感染力及致病嚴重度，針對重要的變異病毒株調整疫苗的製備。

次單位 (subunit) 蛋白質疫苗之調整也是要了解變異病毒棘蛋白基因之突變，選殖棘蛋白突變基因重要的片段，植入酵母菌或大腸桿菌基因中，大量培養以收取並純化所需的次單位棘蛋白。由於棘蛋白結構是半穩定狀態 (metastable)，不易重組製造，在棘蛋白結構加上 6 個脯胺酸 (proline)，變成六脯棘蛋白 (HexaPro)，不僅更穩定，產量也可增加 10 倍。此外，將棘蛋白接受器結合區 (RBD) 陳列在蛋白質奈米顆粒上，形成棘蛋白接受器結合區蛋白質奈米顆粒 (RBD-NP)，並使用佐劑 AS03，可刺激強且持久的中和抗體免疫反應，其免疫原性與高度穩定的六脯棘蛋白一樣好。

信使核糖核酸 (mRNA) 疫苗如輝瑞 BNT 疫苗及莫德納疫苗之調整，則需要調整去氧核糖核酸 (DNA) 模板的密碼。將核糖核酸藉奈米微脂囊直接送入細胞內製造所需蛋白質抗原的技術是首次應用在人類疫苗製備，如何調整信使核糖核酸以改變疫苗，也從來沒有試過，但與製備滅活病毒及次單元蛋白質相比，這個步驟相對簡單快速，可產生各種不同的信使核糖核酸，不僅可以覆蓋目前已知的變異病毒株，也可以覆蓋未來所預測的變異病毒株。

調整及優化非複製腺病毒載體 (non-replicating adenovirus vector) 的技術雖然也是空前，但理論上仍是可行。牛津 AZ 疫苗將黑猩猩

的感冒腺病毒加以弱化改造，對人類無害，稱為 ChAdOx1 作為疫苗載體，內植入一段製造棘蛋白的基因密碼。在腺病毒載體內植入各種變異株的棘蛋白片段基因，就可以調整非複製腺病毒載體疫苗以對抗不同的病毒變異株。但應用非複製腺病毒當疫苗載體有一個潛在的問題是人體會產生抗腺病毒載體免疫反應 (anti-vector immunity)，當第二次疫苗接種時，如果疫苗載體是同一種腺病毒，則疫苗可能被人體的續發免疫反應攻擊破壞，降低疫苗的有效性。因此腺病毒載體疫苗之調整必須考慮不同的腺病毒作為新疫苗載體，避免抗腺病毒載體抗體的中和與破壞。

上述各種新冠疫苗之調整，將來可能每年都得隨病毒變異，推陳出新，才能與病毒變異並駕齊驅。這種疫苗調整並不需要大規模的臨床試驗，只需要做些小規模的研究，以確認修飾過的抗原是否可以誘發與原始疫苗類似的抗體反應，即所謂的免疫橋接試驗 (immune bridge test)，就可申請緊急使用授權 (Emergency Use Authorization，簡稱 EUA)。但評估疫苗效力的終點 (endpoint) 主要是看是否可以阻斷病毒傳染，降低致病嚴重度及減少死亡率 (表二)，因此後續的臨床分析與評估也是必須的。

新冠疫苗應用的策略

現有疫苗快速全面性的接種

雖然疫苗接種已在歐美全面展開，但完成兩劑接種地區的比率差異很大，美國南部許多州年輕人的接種率不到 10%。低收入及少數族裔的社區也因缺乏疫苗接種，而成為感染的高風險族群。在一個開放的社會如美國，社交距離不易維持，戴口罩意願不高的情況下，即使疫苗接種率高的地區，2021 年底前可能也會出現德爾塔變異株突破性感染 (breakthrough infections)，社區會提高

警戒甚至封鎖，造成生活不便，但因疫苗普遍接種會使住院率及死亡率大幅下降。因此全面提升現有疫苗接種率是刻不容緩的。

英國政府的研究報告顯示施打兩劑疫苗（輝瑞 BNT 或牛津 AZ 疫苗）對付阿爾法變異株及德爾塔變異株的保護作用分別是 87% 及 81%。但若只施打一劑，保護作用分別只有 51% 及 33%，換句話說，與接種兩劑疫苗相比，只接種一劑疫苗，對付這兩個變異病毒株的保護力分別下降 40% 及 60%。此外，只施打一劑疫苗者，對抗德爾塔變異株比對抗阿爾法變異株下降 35%。雖然以色列報告指出完成兩劑輝瑞 BNT 疫苗接種對抗德爾塔型變異株的效力只有 64%，但英國最新的研究報告顯示完成兩劑輝瑞 BNT 疫苗接種的保護作用，對抗阿爾法型變異株為 94%，對抗德爾塔型變異株為 88%。完成兩劑牛津 AZ 疫苗接種者，對抗阿爾法型與德爾塔型的效力分別只有 75% 及 67%。世界衛生組織定義疫苗具有保護作用的門檻是 50%，只要疫苗對抗變異株還有某種程度的有效性 (>50%)，都值得接種。因此，使用現有疫苗緊急全面性的接種是防止變異株病毒擴散最好的選擇。

提升現有疫苗免疫原性

研究報告指出新冠病毒變異如果沒有造成棘蛋白結構太大的改變，目前的信使核糖核酸疫苗無需追加第三劑，兩劑疫苗接種其抗新冠病毒的免疫力即可維持多年，甚至是終身免疫。但許多學者認為追加第三劑疫苗或混打疫苗可提升疫苗的免疫原性。嬌生原本是一劑接種，但已開始在臨床三期追加一劑，莫德納疫苗也計畫追加第三劑疫苗，以確保中和性抗體的效價不會下降。輝瑞 BNT 疫苗初步臨床試驗顯示第三劑加強針

可以提升中和抗體效價 5 倍至 10 倍，因此，以色列政府已開始為高危險人群接種第三劑輝瑞 BNT 疫苗，以維持有效的中和抗體效價。輝瑞已向食品藥物管理局申請緊急使用授權第三劑加強注射，美國疾病管制局及食品藥物管理局先前曾一度聯合聲明尚無此需要，但後來發現已接種兩劑信使核糖核酸疫苗者，6 個月後的疫苗效力從 95% 下降為 84%，美國政府現已考慮 65 歲以上或免疫有缺陷的高風險族群接受第三劑信使核糖核酸疫苗注射。食品藥物管理局會先批准第三劑疫苗緊急使用授權，疾病管制局再修正疫苗接種政策與建議，預計輝瑞 BNT 第三劑疫苗可望在 2021 年底前獲得正式批准上市使用。

俄國在烏克蘭開始臨床測試衛星五號 (Sputnik V) 與牛津 AZ 疫苗的組合實驗。牛津大學則啟動一項 850 個志願者的臨床混打試驗，使用輝瑞 BNT 與牛津 AZ 兩種疫苗共四種不同的組合 (BNT/BNT, BNT/AZ, AZ/BNT, AZ/AZ)。結果發現四組的中和 IgG 抗體濃度以兩劑輝瑞 BNT 最高，高於牛津 AZ/ 輝瑞 BNT 的組合，而輝瑞 BNT/ 牛津 AZ 組合的抗體濃度則為兩劑都是輝瑞 BNT 的七分之一。兩劑都是牛津 AZ 的抗體濃度最低，只有輝瑞 BNT/ 牛津 AZ 組合的五分之一。牛津 AZ/ 輝瑞 BNT 混打的組合，不僅增強抗體濃度，可阻斷病毒感染細胞，而且 T 細胞活性也大為提升，可攻擊被病毒感染的細胞，這在牛津 AZ/ 輝瑞 BNT 的組合甚至比兩劑都是接種輝瑞 BNT 還強。

瑞典針對 88 個在兩三個月前已經接種第一劑牛津 AZ 疫苗的醫護人員，將第二劑疫苗接種分成兩組，一組 51 人是打莫德納疫苗，另一組 37 人是打牛津 AZ 疫苗。分別在第 1 天、第 7 至 10 天、及第 30 天，分析牛津 AZ 疫苗混打莫德納疫苗的抗體反應。結果顯示第 7 至 10 天，牛津 AZ 疫苗混打莫德納疫苗組的專一性抗體 IgG 增加 115 倍至 125 倍，中和抗體增加 20 倍。

Epilogue

而兩劑都是接種牛津 AZ 疫苗組的專一性抗體 IgG 只上升 5 倍，中和抗體只增加 2 倍。第 30 天，兩組中和抗體濃度雖都有增加，但幅度不大，分別是第 7 至 10 天的 1.7 倍與 1.6 倍，至於兩組專一性抗體 IgG 的差異還是與第 7 至 10 天相似。此研究結果證實牛津 AZ/ 莫德納疫苗混打可以明顯提升專一性抗體免疫反應，建議如果兩劑都接種牛津 AZ 疫苗者，第三劑加強針可改打莫德納疫苗以補強疫苗接種的免疫反應。

英國公共衛生局建議第一劑施打牛津 AZ 疫苗者，第二劑可以施打輝瑞 BNT 或默德納疫苗。英國政府並計劃在 2021 年 9 月針對數百萬的老年及免疫力較弱的人開始接種新冠疫苗第三劑加強針。

美國國家衛生研究院也開始測試已完成三種疫苗接種的 150 個成人（嬌生一劑、輝瑞 BNT 或默德納各兩劑），在 3 至 4 個月後追加一劑不同款疫苗，評估疫苗的效力。同時也招募尚未接種的成人參與另一組試驗，使用莫德納兩劑後，在 12 至 20 週後分別追加嬌生、輝瑞 BNT 或默德納作為第三劑疫苗接種，評估疫苗的免疫反應與效力。

至於只接種牛津 AZ 疫苗的研究報告發現，隔 45 週再打第二劑的效果更好。若需第三劑接種，與第二劑間隔的時間是 6 個月。牛津 AZ 疫苗原來的建議是第一劑與第二劑相隔 8 週至 12 週。因此，如果兩劑都用牛津 AZ 疫苗，兩劑接種時間間隔可長達 10 個月。

第二代疫苗的開發

新一代新冠疫苗的開發，例如多價疫苗以控制病毒變異株的擴散，尤其應考慮把病毒核蛋白 (nucleoprotein) 納入疫苗標的，相對於棘蛋白，病毒核蛋白比較不易受免疫選擇壓力影響產生突變。嬌生開始研發二價疫苗對抗變異株，莫德納針對新興的貝塔變異株 (B.1.351) 開發一

款加強版疫苗 (mRNA-1273.351)。葛蘭氏藥廠 (GSK) 與德國療疫公司 (CureVac) 攜手聯合開發新一代的多價信使核糖核酸疫苗。諾瓦瓦克斯 (Novavax) 疫苗對原始病毒株效力為 96%，雖然對阿爾法變異株的效力只減少 10%，但對貝塔變異株明顯變差，約只有原始病毒株效力的一半（表二）。該公司已針對貝塔病毒株量身定做另一款疫苗進行臨床試驗。輝瑞 BNT 已開發一款針對德爾塔變異株的新疫苗，預計 2021 年 8 月開始臨床試驗。未來新一代疫苗將如雨後春筍冒出，讓全球新冠病毒防疫露出一道曙光。

結語

現有新冠疫苗需要釐清疫苗實際保護作用可以持續多久，並評估不同款疫苗混打及理想的兩劑間隔時間或第三劑追加疫苗對變異病毒株的有效性。新興的病毒變異株可能可以逃避現有新冠疫苗的免疫攻擊，甚至突變產生適應力更強的變異病毒株。調整及修飾新冠疫苗以對抗病毒變異是未來新一代疫苗發展的方向，因此，全球疫情監測以確認新興病毒株的蹤跡及病毒基因定序，才能提供完整的流行病學資訊，使人類在與新冠病毒共存中，能保持領先病毒一步，開發有效的疫苗，減少重症及住院，降低死亡率。即使疫苗無法根除 (eradication) 新冠病毒，但在局部地區或某些國家達到無本土感染病例的清除 (elimination) 是可能的，唯有阻斷新冠病毒爆發流行，才能恢復常態生活及自由旅行。

表一：新冠病毒變異株之命名與基本傳染數

世界衛生組織命名	阿爾法變異株 (Alpha)	貝塔變異株 (Beta)	伽瑪變異株 (Gamma)	德爾塔變異株 (Delta)
科學命名 (基因族系)	B.1.1.7	B.1.351	P.1	B.1.617.2
發現國家	英國	南非	巴西	印度
棘蛋白胺基酸重要突變點 (粗體為重要的突變點)	69-70del, 144del, E484K , S494P, N501Y , A570D, D614G , P681H , T716I, S982A, D1118H, K1191N	241-244del, D80A, D215G, R246I, K417N , E484K , N501Y , D614G , A701V	L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T , E484K , N501Y , D614G , H655Y , T1027I	156del, 157del, T19R, R158G, L452R , T478K , D614G , P681R , D950N
免疫逃避	-	++++	++	++++
傳染力	+++	++	+++	++++
基本傳染數 (R0)	4.9	4.7	4.7-4.9	7
疫苗覆蓋率	80%	77%	77-80%	86%
疾病嚴重度	住院風險增加 30-70%	住院風險增加 3.6 倍	住院風險增加 2.6 倍	住院風險比阿爾法變異株增加 2.6 倍
死亡率	增加 60-70%	未知	未知	未知
流行國家數	125	85	43	135

粗體字是重要的突變點

表二：各種新冠疫苗對抗病毒變異株的抗體效價與效力

新冠疫苗	原始病毒株	阿爾法	貝塔	伽瑪	德爾塔
輝瑞 BNT	95%	94% (92-95%)	62%	93%(90-95%)	88% (85-90% 英國) 64% (以色列)
莫德納	94%	90-95%	62%	未知	88%
嬌生	72%(66-72%)	75%(68-79%)	55%(47-64%)	抗體效價降低	67% (61-72%)
牛津 AZ	74%(70-79%)	66%(70-80%)	10-11%	未知	60%
科興	50%	50%	抗體效價降低	抗體效價降低	未知
諾瓦瓦克斯	96%	86%	49%(43-55%)	未知	未知

表格內所示百分比是完成兩劑疫苗接種的效力 (efficacy)，即臨床試驗中降低新冠病毒感染的風險；抗體效價 (antibody titer) 是指實驗室將免疫血清稀釋，可抑制 50% 或 90% 病毒生長的稀釋倍數。兩者都不代表真實世界全面疫苗接種的有效性 (effectiveness)。原始病毒株是指武漢病毒株。

參考資料：

Abbasi, J. (2021). Study suggests lasting immunity after Covid-19, with a big boost from vaccination. *Journal of American Medical Association*, <https://doi.org/10.1001/jama.2021.11717>

Arunachalam, P.S., Walls, A.C., & Golden, N. (2021). Adjuvanting a subunit Covid-19 vaccine to induce protective immunity. *Nature*, 594, 253-258, <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03530-2>

Barros-Martins, J., Hammerschmidt, S.I., & Cossmann, A. (2021). Humoral and cellular immune response against SARS-CoV-2 variants following heterologous and homologous ChAdOx1 nCoV-19/BNT162b2 vaccination. *medRxiv*, <https://doi.org/10.1101/2021.06.01.21258172>

Bernal, J.L., Andrews, N., & Gower, C. (2021). Effectiveness of the Pfizer-BioNTech and Oxford-Astrazeneca vaccines on covid-19 related symptoms, hospital admissions, and mortality in older adults in England: Test negative case-control study. *British Medical Journal*, 373, n1088, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n1088>

Bernal, J.L., Andrews, N., & Gower, C. (2021). Effectiveness of Covid-19 vaccines against the B.1.617.2 (Delta) variant. *New England Journal of Medicine*, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2108891>

Bian, L., Gao, F., & Zhang, J. (2021). Effects of SARS-CoV-2 variants on vaccine efficacy and response strategies. *Expert Review of Vaccines*, <https://doi.org/10.1080/14760584.2021.1903879>

Callaway, E. (2021). Mix-and-match Covid vaccines trigger potent immune response. *Nature*, 593, 491, <https://doi.org/10.1038/d41586-021-01359-3>

Callaway, E. (2021). Delta coronavirus variant: scientists brace for impact. *Nature*, 595, 17-18, <https://doi.org/10.1038/d41586-021-01696-3>

Centers for Diseases Control and Prevention. (2021). SARS-CoV-2 variant classifications and definitions. 2021 June 23, <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-info.html>

Darby, A.C., & Hiscox, J.A. (2021). Covid-19: Variants and vaccination. *British Medical Journal*, 372, n771, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n771>

Davies, N.G., Abbott, S., & Barnard, R.C. (2021). Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. *Science*, <https://doi.org/10.1126/science.eabg3055>

Delamater, P.L., Street, E.J., & Leslie T.F. (2019). Complexity of the basic reproduction number (R0). *Emerging Infectious Disease*, 25(1), 1-4, <https://doi.org/10.3201/eid2501.171901>

De Oliveira, T. (2021). New SARS-CoV-2 variants clinical, public health, and vaccine implications. *New England Journal of Medicine*, 384, 19, 1866-1868.

Emery, K.R.W., Golubchik, T., & Aley, P.K. (2021). Efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine against SARS-CoV-2 variant of concern 202012/01 (B.1.1.7): an

exploratory analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*, 397(10282), 1351-1362.

Galloway, S.E., Paul, P., & MacCannell, D.R. (2021). Emergence of SARS-CoV-2 B.1.1.7 lineage - United States, December 29, 2020 - January 12, 2021. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 70 (3):95-99.

Garcia-Beltran, W.F., Lam, E.C., & Denis, K.S. (2021). Multiple SARS-CoV-2 variants escape neutralization by vaccine-induced humoral immunity. *Cell*, 184(9), 2372-2383, e9, <https://doi.org/10.1016/j.cee.2021.03.013>

Gupta, R.K. (2021). Will SARS-CoV-2 variants of concern affect the promise of vaccines? *Nature Reviews Immunology*, 21, 340-341, <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00560-9>

Harvey, W.T., Carabelli, A.M., & Jackson, B. (2021). SARS-CoV-2 variants, spike mutations and immune escape. *Nature Reviews Microbiology*, 19, 409-424, <https://doi.org/10.1038/s41579-021-00573-0>

Hsieh, C.L., Goldsmith, J.A., & Schaub, J.M. (2020). Structure-based design of prefusion-stabilized SARS-CoV-2 spikes. *Science*, 369, 1501-1505, <https://doi.org/10.1126/science.abd0826>

Lippi, G., & Henry, B.M. (2021). How will emerging SARS-CoV-2 variants impact herd immunity? *Annals of Translational Medicine*, 9(7), 585, <http://dx.doi.org/10.21037/atm-21-893>

Liu, Y., Liu, J., & Xia, H. (2021). Neutralizing activity of BNT162b2-Elicited Serum - Preliminary Report. *New England Journal of Medicine*, 384(15), <https://doi.org/10.1056/NEJMc2102017>

Liu, X., Shaw, R.H., & Stuart, A.S. (2021). Safety and immunogenicity report from the Com-CoV study - a single-blind randomised non-inferiority trial comparing heterologous and homologous prime-boost schedules with an adenoviral vectored and mRNA Covid-19 vaccine. *Lancet*, <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3874014>

Madhi, S.A., Baillie, V., & Cutland, C.L. (2021). Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant. *New England Journal of Medicine*, 384(20), 1885-1898.

Mahase, E. (2021). Covid-19: Where are we on vaccines and variants? *British Medical Journal*, 372, n597, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n597>

Moderna (2021). Moderna announces positive initial booster data against SARS-CoV-2 variants of concern. Moderna. 2021 May 05, <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/moderna-announces-positive-initial-booster-data-against-sars-cov>

Muik, A., Wallisch, A.K., & Senger, B. (2021). Neutralization of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 pseudovirus by BNT162b2 vaccine-elicited human sera. *Science*, 371, 1152-1153.

Normark, J., Vikstrom, L., & Gwon, Y.D. (2021). Heterologous ChAdOx1 nCoV-19 and mRNA-1273 vacci-

nation. *New England Journal of Medicine*, <https://doi.org/10.1056/NEJMc2110716>

Rubin, R. (2021). Covid-19 vaccines vs variants - determining how much immunity is enough. *Journal of American Medical Association*, 325(13), 124-1243.

Shaw, R.H., Stuart, A., & Greenland, M. (2021). Heterologous prime-boost Covid-19 vaccination: initial reactogenicity data. *Lancet*, 397, 2043-2045, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01115-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01115-6)

Starr, T.N., Greaney, A.J., & Dingens, A.S. (2021). Complete map of SARS-CoV-2 RBD mutations that escape the monoclonal antibody LY-CoV555 and its cocktail with LY-CoV016. *Cell Reports Medicine*, 2(4), 100255, <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2021.100255>

Tada, T., Dcosta, B.M., & Samanovic-Golden, M. (2021). Neutralization of viruses with European, South African, and United States SARS-CoV-2 variant spike proteins by convalescent sera and BNT162b2 mRNA vaccine-elicited antibodies. *bioRxiv*, <https://doi.org/10.1101/2021.02.05.430003>

Tada, T., Zhou, H., & Dcosta, B.M. (2021). SARS-CoV-2 lambda variant remains susceptible to neutralization by mRNA vaccine-elicited antibodies and convalescent serum. *bioRxiv*, <https://doi.org/10.1101/2021.07.02.450959v1>

Thompson, R.N., Hill, E.M., & Gog, J.R. (2021). SARS-CoV-2 incidence and vaccine escape. *Lancet*, 21, 913-914, [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(21\)00202-4](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(21)00202-4)

Tuner, J.S., O' Halloran, J.A., & Kalaidina, E. (2021). SARS-CoV-2 mRNA vaccines induce persistent human germinal centre responses. *Nature*, <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03738-2>

Wu, K., Werner, A.P., & Koch, M. (2021). Serum Neutralizing Activity Elicited by mRNA-1273 Vaccine. *New England Journal of Medicine*, <https://doi.org/10.1056/NEJMc2102179>

Xie, X., Zou, J., & Fontes-Garfias, C.R. (2021). Neutralization of N501Y mutant SARS-CoV-2 by BNT162b2 vaccine-elicited sera. *bioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2021.01.07425740>

Yesudhas, D., Srivastava, A., & Gromiha, M.M. (2020). COVID-19 outbreak: history, mechanism, transmission, structural studies and therapeutics. *Infection*, <https://doi.org/10.1007/s15010-020-01516-2>



作者

蕭孟芳醫師
專長臨床熱帶醫學與感染症免疫學 /
目前任職紐西蘭北地區健康局旺格雷醫院 /
英國倫敦大學熱帶醫學博士 /
前國防預防醫學研究所所長 /
前陽明大學熱帶醫學主任

邀稿 | 蔡季君