

新冠肺炎 (COVID-19) 的免疫學探討

文、圖表 / 張金堅¹ 許辰陽² 賴昭智³ 許文峰⁴ 廖思涵⁴ 林世斌⁵ 趙從賢⁶ 任小萱⁷ 彭思敏⁷ 陳秀熙⁷

台大醫學院附設醫院外科部¹

臺北市立聯合醫院緊急醫療部³

台北榮民總醫院麻醉部⁵

台灣大學公共衛生學院流行病學與預防醫學研究所⁷

台灣大學公共衛生碩士學位學程²

國立臺灣大學醫學院癌醫中心醫院⁴

長庚紀念醫院長庚醫學教育研究中心⁶

前言

新冠肺炎病毒(COVID-19)在2019年12月31日由中國疾病控制中心(CDC)向世界衛生組織(WHO)報告疫情，並將致病病原體鑑定為冠狀病毒(COV)與蝙蝠冠狀病毒具有高度序列同源性，並發現此病毒可以利用第二型血管收縮素轉化酶受體作為侵入宿主細胞的主要機轉，在可能的人畜共同傳播之後，中國亦報導了人對人的傳播案例。受感染者可以從無症狀至輕度發燒、咳嗽至中度甚至重度呼吸困難，繼而惡化至呼吸衰竭，造成急性呼吸窘迫症候群(acute respiratory distress syndrome, ARDS)，甚或死亡。儘管COVID-19不如SARS及MERS之致死率，但由於COVID-19病毒的感染，不論無症狀或輕、中、重症狀均具有傳染力，造成全球廣泛傳播的大流行並變成全世界重大緊急公衛事件，世界各國的醫療系統受到巨大衝擊，並產生極其嚴重的後果，目前全世界的醫療機構及科學界都做出積極及迅速的反應，除了救治病人外，也全面投入診斷試劑、治療用藥及疫苗的研發。相關學者對新冠肺炎病毒之致病機轉、免疫作用亦做深入之探討與了解。本文針對COVID-19在人體內引發先天性(innate immune)及後天性免疫(adaptive immune)及臨床相關症狀表現綜合整理，提出報告。

人類對於新冠病毒(SARS-CoV-2)的先天性免疫(innate immune)

對於RNA病毒而言，例如此次的SARS-

CoV-2感染與以前之冠狀病毒，因其有共同的序列同源性(sequence homology)，所以有共同之先天性免疫系統，這些傳染途徑主要經由人體宿主細胞的RIG-I樣受體和細胞外和內體類鐸樣受體(toll like receptor, TLR)將病毒的單鏈RNA(ssRNA)和雙鏈RNA(dsRNA)嵌入模式識別受體(pattern-recognition receptors, PRR)來啟動。在PRR活化後，下游信號連鎖反應則會觸發一系列細胞激素(cytokine)的分泌。其中，I / III型干擾素(interferon, IFN)被認為是與對病毒防禦最為重要的，但其他細胞激素，例如促炎性腫瘤壞死因子 α (TNF- α)和介白素-1(IL-1)，IL-6和IL-18也會被釋放。後者這些細胞激素訊號在靶細胞中產生抗病毒程序並增強適應性免疫反應(adaptive immune)。如果感染早期能在病灶與標定之抗病毒區域誘發干擾素反應，IFN-I及IFN-III可以有效地降低冠狀病毒的感染風險。最近有多篇研究顯示，SARS-CoV-2在體外對IFN-I / III預處理是很靈敏的，其反應程度比2003年的SARS-CoV-1更高⁽¹⁾(圖1)。

新冠狀病毒會迴避先天免疫作用的可能機轉

因為免疫相關的細胞激素是抵禦病毒感染的主要屏障，但新冠狀病毒會透過數種不同的機轉抑制第一型干擾素(IFN-I)及第三型干擾素(IFN-III)的誘發與訊息傳遞以達到迴避先天免疫作用的目的，已有數個體內和體外試驗證實嚴重急性呼吸道症候群病毒(SARS-CoV-1)會抑制干擾素的釋放；相較於病況輕微或中等的新冠肺炎病人，

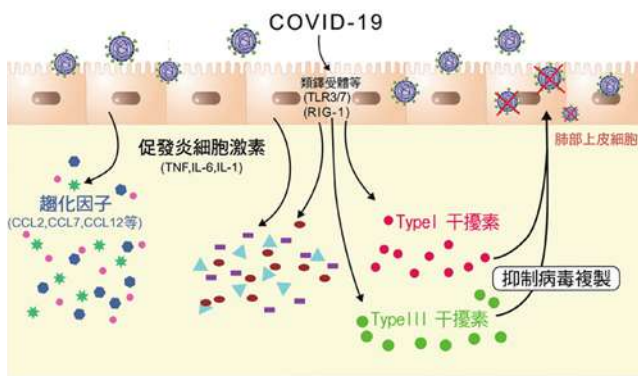


圖1 新冠病毒入侵肺部上皮細胞，藉由類鐸受體(另外包括RIG-I樣受體)等結合造成Type I及Type III干擾素釋出，進而抑制病情複製是人體第一線防禦機制⁽¹⁾。

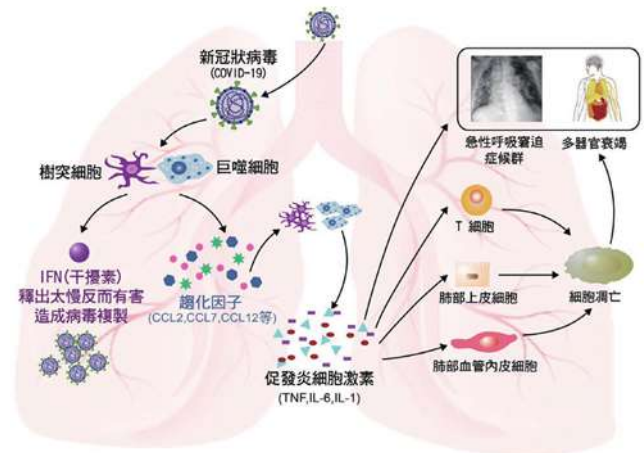


圖2 新冠病毒造成細胞激素風暴之機轉⁽³⁾。

重症病人的第一型干擾素表現量明顯不足。除此之外，冠狀病毒還透過不同機轉包括拮抗模式識別受體的偵測、細胞激素的分泌以及後續干擾素相關免疫作用的訊息傳遞。

新冠狀病毒拮抗先天免疫作用起始於迴避模式識別受體的偵測，單股核糖核苷酸病毒像是冠狀病毒，在進行複製時會先形成雙股核糖核苷酸中間物，此中間物會被胞體內的第三型類鐸受體(toll-like receptor 3, TLR3)或細胞質中的細胞內模式識別受體，如RIG-I、MDA5和PKR等偵測到；單股核糖核苷酸也會被第七型或第八型類鐸受體(TLR7 or TLR8)或細胞質中的細胞內模式識別受體，如RIG-I和PKR等偵測到⁽²⁾。冠狀病毒便藉由避免與模式識別受體的結合或拮抗模式識別受體的活化來達到迴避免疫作用。為了迴避模式識別受體的偵測，嚴重急性呼吸道症候群病毒在複製時，其雙股核糖核苷酸會先躲藏在細胞膜形成的隔間中。當類鐸受體TLR及RLR被活化後，將引發免疫反應的訊息傳遞鍊，轉錄因子如NF- κ B和干擾素調節因子(interferon-regulatory factor family)的磷酸化，進而導致干擾素和發炎相關的細胞激素的分泌。透過蛋白質體學的研究，目前研究結果已證實新冠肺炎病毒的蛋白質會和宿主模式識別受體的免疫反應訊息傳遞鍊有交互作用，如新冠肺炎病毒蛋白質ORF9b會間接干擾宿主免疫反應訊息傳遞鍊調節因子MAVS的作用

(MAVS是在宿主細胞之粒腺體內，是一種抗病毒的適應子，會幫忙IFN-I分泌)，這樣的現象也會在嚴重急性呼吸道症候群病毒上觀察到。此外，新冠肺炎病毒蛋白質NSP13和NSP15也都會干擾宿主的免疫反應；同樣地，2003年的嚴重急性呼吸道症候群(SARS)病毒蛋白質，包括M蛋白、PLP、N、ORF3b、ORF6和NSP1，以及2012年中東呼吸症候群冠狀病毒蛋白質，包括ORF4b、ORF5和NSP1等會透過不同的途徑阻斷宿主的免疫作用。

抗病毒作用和促發炎反應之間的失衡

綜合上述，致病性冠狀病毒透過迴避宿主免疫反應的偵測，特別是第一型干擾素相關的免疫機制，使得宿主的免疫反應失調。過去針對嚴重急性呼吸道症候群病毒和中東呼吸症候群冠狀病毒(MERS)的動物實驗已證實疾病早期無法誘發第一型干擾素的分泌將和疾病嚴重度有高度相關性；而宿主干擾素分泌的誘發時機點也很重要，疾病早期的干擾素分泌對宿主而言是保護作用，若是疾病中晚期分泌的干擾素將會加劇疾病嚴重度，可能的機轉為干擾素會誘發呼吸道上皮細胞的ACE2受體增加，加速冠狀病毒的感染⁽³⁾。此外，當新冠狀病毒阻斷干擾素相關的免疫反應時，將會促發宿主其他過度的發炎反應而導致疾病嚴重度增加。圖2此即所謂細胞激

素風暴(cytokine storm)或叫細胞激素釋放症候群(cytokine release syndrome, CRS)(圖2)。

有關髓樣(myeloid)細胞之相關免疫反應

與黏膜免疫相關之反應主要由髓樣細胞所主導。藉由具有不同的表面特異抗原之免疫細胞包含一般樹突細胞(conventional dendritic cells, cDCs)、單核球樹突細胞(monocyte dendritic cells, moDCs)以及漿細胞樣樹突細胞(plasmacytoid dendritic cells, pDCs)與巨噬細胞(macrophages)共同構成。目前有許多研究結果顯示，髓樣細胞之功能失衡可能與COVID-19疾病所產生之多樣性發炎反應包含急性呼吸窘迫症候群、細胞激素釋放症候群又叫細胞激素風暴以及淋巴球低下(lymphopenia)有重要關連⁽⁴⁾。

COVID-19與特異性髓樣細胞反應

一般而言，髓樣細胞相關免疫反應亦與COVID-19之病程進展有所關連。以重症COVID-19病人肺部組織為材料之單細胞核糖核酸序列(scRNAseq)研究顯示，發炎性單核球(inflammatory monocytes, IMs)與肺泡巨噬細胞(alveolar macrophages, AMs)具有過度表現之情形。有些研究亦顯示了干擾素相關之分子訊號機轉與單核球活性路徑共同對肺泡壁之組織通透性造成嚴重之影響，進而導致了急性呼吸窘迫徵候群之發生。目前很多研究多著重於單核球吞噬(mononuclear phagocytosis)效應對肺泡壁之病理影響機轉，但亦有研究探討出此一病理機轉亦造成全身且系統性之作用，並涉及多個人體器官與系統，如腎臟、腸壁等。了解髓樣細胞免疫機轉對肺泡壁以外的組織所造成之影響與過程也非常重要。

對於肺部停留和聚集的顆粒性白血球在新冠病毒控制和發病機轉路徑中的作用與疾病進展的角色尚須更多實證證據支持，但一般而言，如果病毒在早期不受控制，則嗜中性白血球細胞外網狀結構(neutrophil extracellular traps, NETs)造成白血球凋亡機制和巨噬細胞炎性反應可以驅動後期的連鎖炎症反應，使受感染宿主整體之病理反應惡化(圖2)。綜上所述，目前對於冠狀病毒

(CoV)和新冠病毒(SARS-CoV-2)感染的了解皆顯示，儘管髓樣細胞在早期免疫偵測與對抗病毒之反應中扮演關鍵角色，但它們在新冠病毒發病機轉與整體病程惡化亦有所關連⁽⁵⁾。

有關淋巴樣細胞的免疫反應

先天性淋巴樣細胞(ILCs)是先天性免疫效應細胞(effector cells)，缺乏重組抗原受體的表現(即沒有T細胞受體、B細胞受體之表現)。先天性淋巴樣細胞系列分為兩大類：細胞毒性自然殺手(NK)細胞和非細胞毒性輔助先天性淋巴樣細胞，包括ILC1, ILC2, and ILC3。傳統細胞毒性自然殺手細胞，包括CD56^{bright} CD16⁻自然殺手細胞、CD56^{dim} CD16⁺，它們對於細胞激素的產生或細胞毒性之發揮具有特別的重要性。

1、新冠病毒病人的周邊血液自然殺手細胞減少

多項研究顯示新冠病毒病人周邊血液自然殺手細胞數量減少，並且與疾病的嚴重程度有關，感染新冠病毒的人肺組織中之CXCR3(趨化因子CXC受體3)配體(CXCL9-11)增加⁽⁶⁾，所以在新冠病毒的病人的肺中擴增產生CXCR3配體的單核細胞。這顯示CXCR3途徑可能促進新冠病毒病人的自然殺手細胞從周邊血液向肺部的聚集(圖3)⁽¹⁾。

2、抗病毒免疫中自然殺手細胞激活途徑

自然殺手細胞藉由抑制與活化表面受體之表現，調節其細胞毒性與免疫功能。因此，它們能夠引發受病毒感染的細胞裂解，從而上調病毒衍生的蛋白質以及由壓力反應下產生之配體，並透過自然殺手細胞活化其相對應之受體(如NKp46)以達到此等自然殺手細胞識別受感染細胞之目的。未來的研究方向應著重對於自然殺手細胞受體配體在新冠病毒感染細胞上的表現，以對於新冠病毒疾病中自然殺手細胞活化的機制有更多了解。另外，新冠病毒感染期間IgG1和IgG3抗體的分泌，可能通過Fc受體識別抗體與感染細胞上表現的表面抗原或細胞外病毒體結合抗體的免疫複合物，進而誘導CD56^{dim} CD16⁺自然殺手細胞活化。這種相互作用可能會觸發自然殺手細胞產生細胞激素，並藉由抗體引導的細胞毒性(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity,

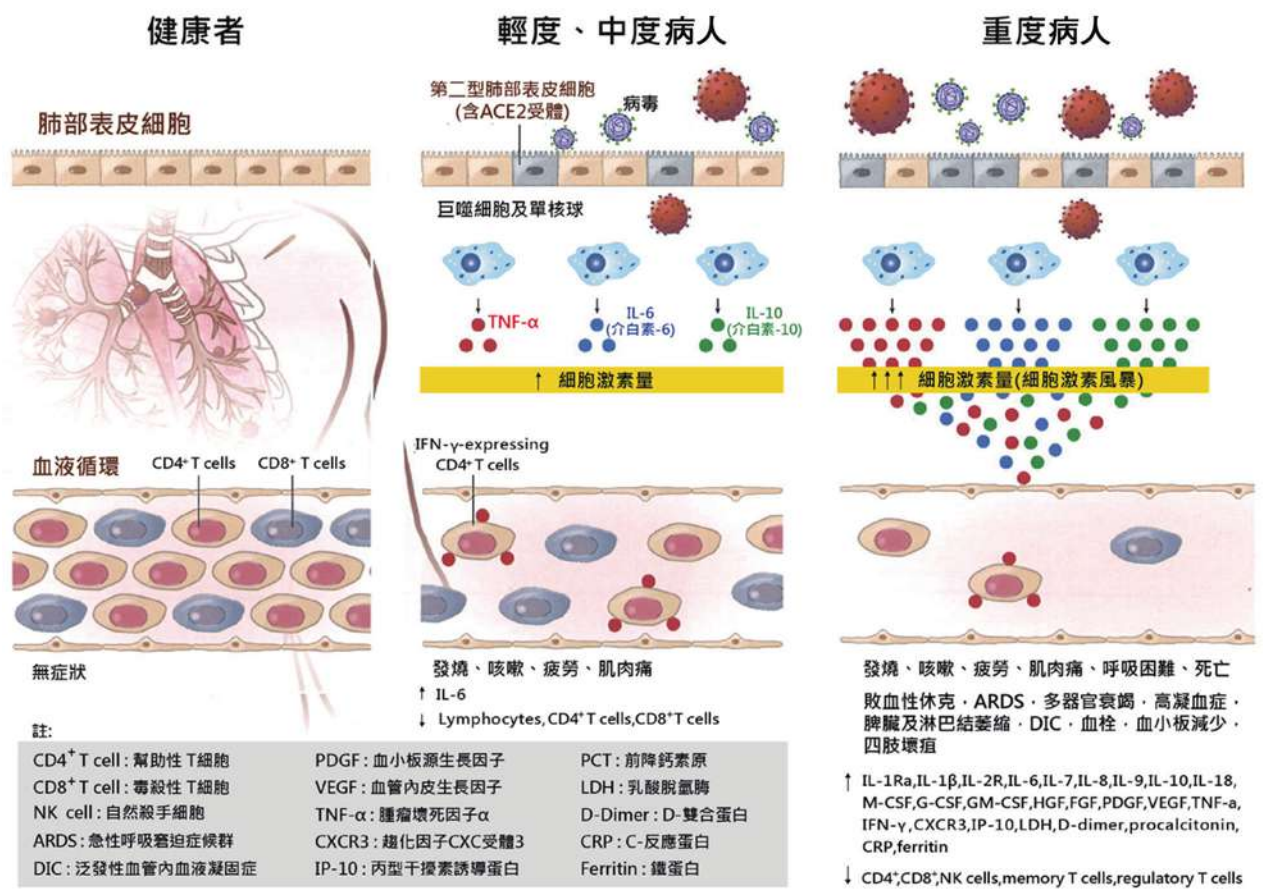


圖4 新冠狀肺炎病人依症狀輕重，其免疫細胞及細胞激素之變化。
(取材參考自Savannah FP, Ho YC:SARS-CoV-2: A storm is raging. J Clin Invest 2020;130:2203.)

他免疫細胞的應答，而CD8 T細胞殺死受感染的細胞以減少病毒量。然而，失調的T細胞之反應可導致免疫病理狀態。T細胞反應在新冠病毒感染中的作用包括下列二大部分：

- 1、受到新冠病毒感染的情況下，T細胞對初始病毒控制和組織損傷有何幫忙？
- 2、受感染後形成的記憶型T細胞如何在重新感染時有助於保護性免疫？

當前的一些研究報告強調在中度和重度新冠病毒病例中，可觀察到淋巴球減少症以及CD4和CD8 T細胞數量急劇減少(圖4)。此淋巴細胞減少的程度於加護病房的重症病人最為嚴重，儘管在其他病毒感染中，也觀察到與中度至重度COVID-19病人有相同之現象，但周邊T細胞減少的原因與相關免疫機轉目前仍未有定論。一般認為，有幾種機制可能促成血液中T細胞減少，包括炎性細胞因子的影響，而到恢復期則病人的

T細胞數量則大量增加，細胞激素活化程度反而降低⁽⁹⁾。

對於治療性藥物之研究則發現IL-6受體拮抗劑tocilizumab可增加循環淋巴細胞的數目，更進一步支持此細胞激素與T細胞與病程嚴重程度關聯之假說。受到感染相關的細胞激素會迅速反應，使T細胞聚集到感染部位，因而減少周邊血液的含量。目前之研究證據充份顯示周邊血液中之T細胞數量與表型變化，與新冠病毒嚴重程度有相關性(圖4)。總之，對於SARS-CoV-2相關之免疫機轉與致病機制需要更大型與具有時序性長期世代追蹤病人，以利於定義疾病嚴重程度與T細胞表型之間的關係。

T細胞對COVID-19過度發炎反應治病過程之角色

雖然由感染引發的強烈T細胞免疫可能與

有效控制病毒有關，但失衡的T細胞反應可能反而會導致免疫機轉朝向致病性之轉變，加劇COVID-19病人的疾病嚴重程度。另外，研究也觀察到嚴重COVID-19病例中Treg (regulatory T cells) 細胞的表現量降低。証實此Treg的喪失可能會促進COVID-19肺免疫病理的惡化。同樣，在重症COVID-19病人中也報告了 γ δ T細胞的減少(圖4)。

B細胞反應

1、急性B細胞和抗體反應

體液免疫是記憶反應的主要部分，可防止再次感染。SARS-CoV-2引起強烈的B細胞反應，如感染後幾天迅速且幾乎普遍可檢測到病毒特異性IgM，IgG和IgA併中和IgG抗體 (nAbs) 得以證明。

與SARS-CoV-1感染類似，大多數COVID-19病人在症狀發作後7到14天之間會發生血清轉化，病毒清除後的幾週內抗體濃度仍然存在 (圖5)^(1,10)。通常檢測結合SARS-CoV-2內部N蛋白和外部S糖蛋白的抗體。棘蛋白(S-Protein)之受體結合區 (receptor-binding domain, RBD) 具有高度的免疫原性，其產生的抗體可以有效中和並阻斷病毒與宿主進入受體ACE2的相互作用，這種SARS-CoV-2 RBD特異性單株抗體的特徵是不會與SARS-CoV-1或MERS-CoV的RBD交叉反應，顯示抗體介導的中和具有病毒專一性，並且可能由RBD中的結合點(epitope)所驅動與引發。

2、B細胞記憶：免疫反應發展與持續週期

由病毒感染引發的B細胞免疫反應不僅可以抵禦最初的攻擊，還可以提供對於再感染且有保護性免疫的效果。感染消退後，在急性期和恢復期形成的漿細胞可繼續分泌抗體，從而引起記憶性體液(humoral)免疫反應。在初次感染期間亦形成的記憶性B細胞構成了以B細胞為主體之長期病毒免疫反應保護效果。記憶B細胞可以通過產生高親和力且專一之漿細胞株，達到對於再次感染之快速保護效果。通過引發具有較長生命期的漿細胞和記憶B細胞達到長期保護之目的。

目前生物醫學界對B細胞對SARS-CoV-2的記憶反應的維持期投入大量研究資源，例如製

造疫苗與接種策略之全球性合作平台(ACTIV)，期望可藉由此一長期保護機轉防止再次感染。在COVID-19康復之病人中，幾乎普遍存在免疫血清反應陽轉 (seroconversion) 與不受再感染的實證證據顯示，強烈抗體反應合併T細胞記憶反應，可為再感染提供保護。先前研究報告對於COVID-19病人的個案研究描述了CD38^{Hi}CD27^{Hi}抗體分泌細胞 (ASC) 的誘導，以及循環中的T輔助細胞 (Tfh) 細胞的增加，以及scRNA-seq研究來自重病和最近康復的人的末梢血液的血漿細胞數量顯著增加，皆與前述體液性免疫反應高度相關。另外，已經在COVID-19病人的血液中鑑定出了對RBD具有特異性的IgG記憶細胞。與COVID-19感染後免疫力的發展相一致，最近對恒河猴獼猴的SARS-CoV-2感染的研究發現，治療了原發感染的兩隻獼猴，在28天後對再感染具有抵抗力。

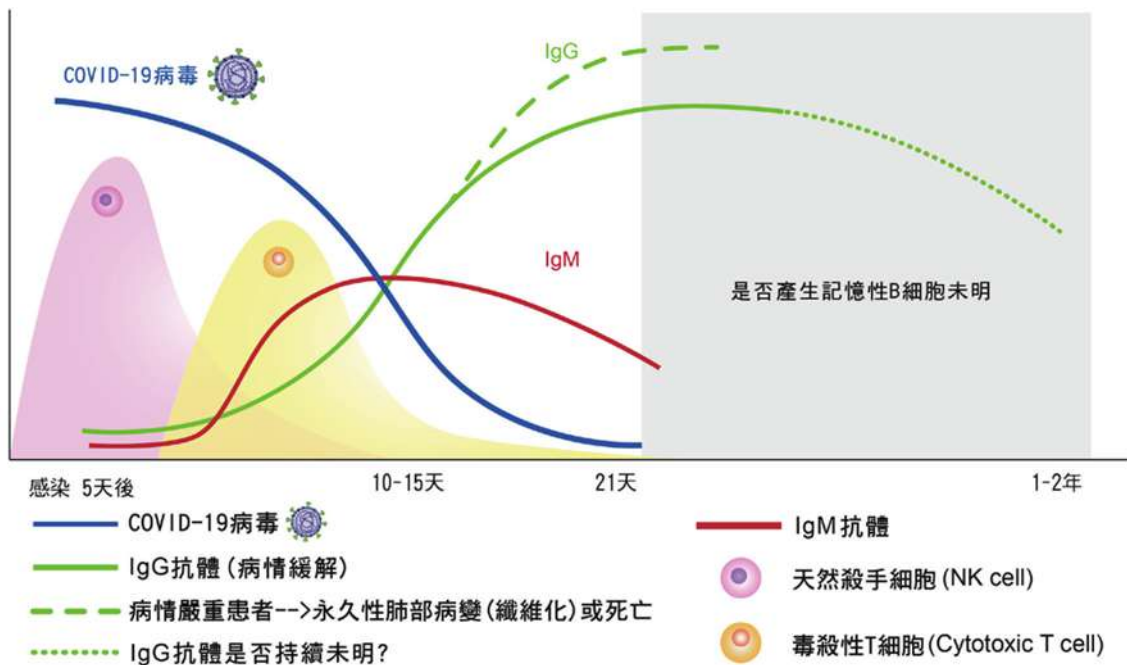
由於各地區之COVID-19流行爆發時間互異，因此對於免疫反應之長期記憶反應的性質和程度上缺乏一致性之研究結果，但此長期免疫反應可以由其他人類冠狀病毒研究進行推論。

症狀發作後長達60天，在血清中仍可檢測到SARS-CoV-2三聚體棘突蛋白特異的IgG，但症狀發作後8週，此等IgG濃度開始下降。但仍有助於防止再感染的長期保護，其作用也可由反應性記憶B細胞介導⁽¹¹⁾。

在症狀發作後的7至14天之間，可在血清中檢測到病毒特異性IgM和IgG。一般而言病毒RNA與中和抗體濃度成反比。在嚴重病人中已觀察到更高的濃度，但尚不清楚抗體反應是以何種方式作用於肺部病理。SARS-CoV-1的體液型免疫反應之週期相對較短，並且記憶B細胞可能會完全消失，這顯示在初次感染後1-2年，SARS-CoV-2的免疫力可能會減弱(圖5)。

3、B細胞反應的後果：保護與增強

幾項研究顯示，針對SARS-CoV-2的高病毒特異性抗體濃度與體外病毒中和程度有很高的相關性，並且與病人的病毒量呈負相關關係。儘管這些結果顯示在大多數個體中可成功中和病毒抗原，但令人意外發現的是更高的抗體濃度卻發生在更嚴重的臨床病例上。顯示僅靠強烈的抗體反



註：IgM及IgG可在症狀開始後7至14天於血清中偵測到，病毒RNA與中和抗體濃度為反向關係。疾病嚴重程度高的病患觀察到高濃度抗體。SARS-CoV-1體液反應相較存活時間較短且記憶性B細胞可能消失，暗示SARS-CoV-2的免疫反應也可能在初次感染1到2年後變弱。

圖5 COVID-19感染後，人體免疫變化時程圖^(1,10)。

應不足以避免病人發生嚴重疾病，這可能還有其他的免疫調控機轉介入，還需進一步研究。

在先前的SARS-CoV-1流行病研究中也觀察到了這現象，與已康復的病人相比，死者的中和效價明顯更高。這引起了人們對這些病毒的抗體反應可能通過抗體依賴性增強（antibody-dependent enhancement, ADE）導致肺部嚴重病理的擔憂。當非中和病毒的特異性IgG會促進病毒顆粒進入Fc受體（Fc receptor, FcR）表現細胞（特別是巨噬細胞和單核細胞）導致發炎反應活化時，會觀察到這種現象。

重要的是，在與Cov-19相關的ADE的所有描述中，FcR對於觸發抗體介導的病理是必要的。大劑量靜脈免疫球蛋白（IVIg）可能會使ADE減輕，已在COVID-19病人中進行了試驗，但還需要進一步研究以確定IVIg的治療在SARS-CoV-2感染中為安全或有益的⁽¹²⁾。

新冠肺炎病毒的易感受性和風險的生物標記

儘管幾項研究已經評估了COVID-19的易感

受性，但是目前已知的風險因素有限。Zhao的研究中，將2173名COVID-19病人的ABO血型分佈與相應地區的健康對照進行了比較。他們發現與非A血型相比，A血型感染COVID19的風險更高。O型血的感染風險最低。另一項研究證明了相同的關聯性，先前對包括SARS-CoV-1在內的其他病毒也描述了類似的結果。

目前正在進行一些大型合作研究，皆強調產生、共享和分析遺傳數據為研究平台架構之元素，以了解人類遺傳變異與COVID-19易感性和嚴重度之間的聯繫。這些大型研究中最主要的是COVID-19宿主遺傳學計劃（covid19hg.org）。目前的大型研究與COVID-19流行初期的研究結果皆顯示繼2003年SARS-CoV-1流行後，病毒株中延續的遺傳變異與後續免疫表型之間存在顯著關聯。鑑定此類多態性及其相關基因和SARS-CoV-2的感染途徑將需要大型世代研究並投注大量研究資源。目前有研究結合臨床試驗中進行病毒造成人體之免疫機轉調控，這些研究主要強調可影響宿主易感性的遺傳多態性，集中在對於

表1 針對新冠肺炎病人血液和免疫相關的預後生物標記⁽¹⁾。

	生物標記	目的
血液相關	淋巴球數	已有多個研究證實可用來預測疾病嚴重度和住院病人的預後。
	嗜中性白血球與淋巴球的比值 (N/L)	住院時，病人的嗜中性白血球與淋巴球的比值若大於3.13(N/L≥3.13)有較高的風險會進展至重度肺炎且需要到加護病房接受治療。
	C反應蛋白	在疾病早期，C反應蛋白值的高低和肺炎與疾病嚴重度呈正相關，可做為疾病進展和併發急性心肌損傷風險的早期生物標記。
	乳酸脫氫酶	相較於輕度患者，重症者的值通常較高。
	D-D雙合試驗	因新冠肺炎而死亡的患者的值通常較高，可用來作為疾病嚴重度與急性心肌損傷的預測因子。
	血液澱粉蛋白A	在80%的新冠肺炎患者會升高。
	N端前腦利鈉肽	可用來預測重度新冠肺炎患者住院死亡的獨立風險因子。
	血小板	血小板低下以及血小板相較於淋巴球的比值較高和預後差有相關性。
免疫相關	CD4+、CD8+和自然殺手細胞數	多個研究顯示細胞數低和疾病嚴重度相關。
	T細胞的PD-1和Tim-3表現量	在病人從前驅症狀期進展到症狀期會增加；患者相較於健康者或者重症病患相較於非重症病患，表現量都有顯著增加。
	周邊血單核白血球	周邊血單核白血球增加可預測病人整體住院期會較常及轉至加護病房的風險較高。
	IP-10、MCP-3和IL-1ra	和疾病嚴重度及預後有高度相關性。
	IL-6	和疾病嚴重度及預後有相關性，IL-6較高，則呼吸衰竭的風險較高。
	IL-8	和疾病嚴重度呈正相關。
	IL-10	相較於輕症患者，重症或病危者的IL-10較高且有統計顯著差異。
	IL-2R	和疾病嚴重度有相關性。
	IL-1β	和是否發生細胞激素風暴有相關性，但和疾病嚴重度無關。
	IL-4	和肺炎程度有相關性。
	IL-18	B細胞製造抗體的重要指標，故和復原期有相關性。
	GM-CSF	患者相較於健康者或者重症病患相較於非重症病患，表現量都有顯著增加。
	IL-2和IFN-γ	重症者都有顯著增加。
Anti-SARS-CoV-2抗體	IgM持續呈現陽性可作為恢復較慢的預測指標，IgG在重症患者的值通常較高。	

可能影響病毒進入重要基因表現或功能的遺傳變異如ACE2 (SARS-CoV-2受體)和TMPRSS2 (穗蛋白激活劑)之發展。Cao等人的研究鑑定出可能表現ACE2的定量特徵位點 (eQTL)的變體 (即它們可能改變ACE2基因的表達)，並分析其在不同人群中的發生頻率。Stawiski等人列出了可能對ACE2結合及其功能至關重要的變異體，並比較了這些變異體在不同人群中的發生頻率。總之這些都是在探討遺傳變異與宿主易感性間的關聯。

常規血液檢查生物標記

目前之臨床準則皆包含了運用常規的血液和血清學參數對可能發生併發症的較高風險的病人進行危險分層，以幫助在大流行中醫療資源之分配 (表1)。通過比較輕度或中度症狀病人與重

度症狀病人比較發現，常規血液檢查的血清學標記與疾病嚴重程度有相當程度之關聯。這包括不同的急性期蛋白，例如SAA (血清澱粉樣蛋白)和C反應蛋白 (CRP)。有趣的是，與其他病毒感染相比，CRP升高似乎是COVID-19病人所特有的。非存活者中其他一致所報告的標記是前降鈣素 (procalcitonin, PCT)和IL-6濃度升高，以及血清尿素，肌酐，半胱氨酸蛋白酶抑制劑C，直接膽紅素和膽鹼酯酶的升高。總體而言，發炎性標記之過度表現在COVID-19的嚴重病例中很常見，並且與症狀的嚴重程度和臨床結果有相關。此外，在嚴重的COVID-19病人的特定器官中發生的廣泛損傷可能與個案之ACE2表現之差異有關 (圖6)^(1,13)。

淋巴球低下症 (lymphopenia)是COVID-19中最常被描述的預後標記 (表1)⁽¹⁾，它甚至可

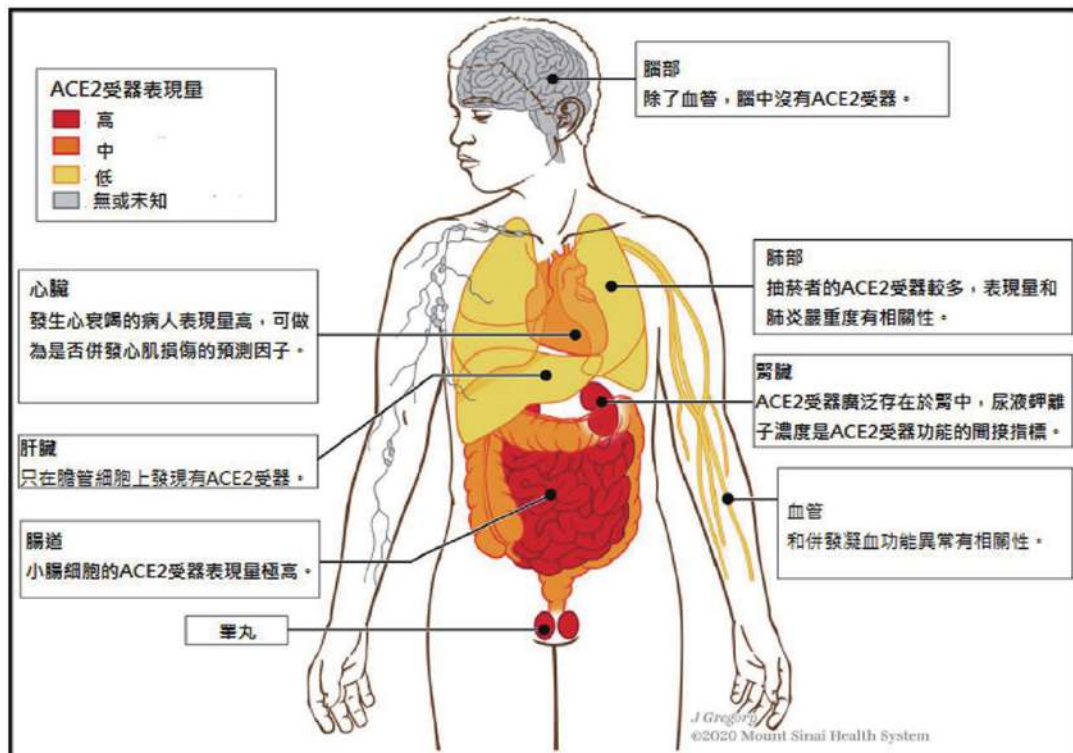


圖6 各器官的ACE2受器表現量和新冠肺炎併發症發生的風險相關^(1,13)。

以預測發病率和死亡率。Tan等人提出了一個利用兩個時間點的淋巴細胞計數的COVID-19預後模型：在症狀發作後的10-12天時淋巴細胞少於20%，而在17-19天時少於5%的病人在該研究中呈現最差的預後。Wynants等人在七項研究（> 1,330例病人）中比較了疾病嚴重程度的預測指標，強調了CRP，嗜中性白細胞-淋巴細胞比（N/L）和乳酸脫氫酶（LDH）是最重要的預測生物標記。在前述研究中，對於不良預後之生物標記最一致的發現為CRP，LDH和D-dimer升高，血小板和淋巴細胞計數降低。根據研究結果，系統性和肺部血栓伴隨外源性凝血串聯骨牌效應（cascade）的活化、血管內皮功能異常以及單核細胞浸潤造成廣泛性之炎性反應進而產生不良的預後。總之血小板減少症和D-dimer升高亦顯示COVID-19病人的凝血異常狀況具有重要的臨床意義。

周邊血中的免疫生物標記

免疫生物學標記對於COVID-19疾病預後特別重要。有研究提出出免疫病理是COVID-19

發病率和死亡率的主要驅動因素。多數研究結果皆顯示數種細胞激素和其他免疫學反應與COVID-19嚴重程度相關（表1）。最值得注意的是，在許多研究中，住院病人（尤其是重症病人）可測得IL-6升高，並與ICU入院，呼吸衰竭和不良預後有關。IL-2R，IL-8，IL-10和GM-CSF的升高也與疾病的嚴重程度有關，但此方面之研究證據目前較少，需要對更多病人進行進一步研究以確定其預測能力。另外有研究報告建議在疾病初期評估IL-6的濃度可能可以預測後續呼吸衰竭之風險，但一些長期追蹤研究分析的結果顯示，IL-6在疾病過程晚期才會上升，因此降低了其在早期階段的預後價值。

在Liu的研究中開發了一種以網絡為基礎之病程預測工具，該工具使用k均值聚類，使用年齡，合併症（以二分類方法呈現）和基礎對數T細胞計數值（TH），對數抑制性T細胞計數值（TS），及對數TH / TS比等數值預測COVID-19病人的死亡或出院預後（Liu等人，2020e）。與出院的病人相比，死於感染的病人的總T細胞，輔助性T細胞和抑制性T細胞計數顯著降低，TH

/TS比顯著更高。

對於這些臨床研究之解讀中需要注意的是，在病情嚴重的病人身上觀察到的大部份血漿和免疫變化都和疾病的嚴重度相關，但往往不能拿來當作預後的預測因子，因此也無法做為在疾病早期即找到具有較高死亡風險者的工具。因為要找到真正具有預測力的生物標記和造成過度發炎的機轉需要對無症狀者和症狀輕微者有全面的了解以及長期追蹤研究設計。此外，臨床病程進展中的病毒量變化可以讓我們了解新冠肺炎造成併發症與死亡的因素以及病毒的傳染力、造成發炎的機轉和宿主的耐受性。

嚴重新冠肺炎病人會發生細胞激素釋放症候群，常見的症狀包括淋巴球低下、發炎相關因子與細胞激素增加以及血液容易凝血的傾向。而在發病的早期和插管接受治療期間，白血球和淋巴球個數往往為正常或僅僅稍微減少而已。在新冠肺炎病毒和ACE2受器過度表現的器官結合後，如消化道和腎臟，會增加非特定性的發炎指標上升。這些過度表現的發炎反應以及以淋巴球為主之免疫反應可能造成後續之淋巴球低下症、淋巴球相關器官之損傷以及淋巴球代謝與再生不良。

抗病毒藥物簡介

自從疫情開始蔓延，美國范德比爾特大學（Vanderbilt Univ.）醫學中心兒童感染科主任德尼森博士（Mark Denis）是鑽研SARS及MERS之病理學家，馬上與吉利德公司（Gilead Sciences）合作，於2020年1月開始選用瑞德西韋以「恩慈療法」的方式提供給病人使用。另外，緊接著在3月展開兩項人體臨床試驗，結果發現對重症新冠肺炎有效，美國食藥署快速核准重症者使用，日本亦相繼專案核准使用（今年5月7日），台灣食藥署亦於5月29日有條件核准於重症者使用，到目前為止，此藥可能對中度症狀病人更有效，值得期待⁽¹⁴⁾。

在此疫情延燒期間，世界各地研究機構都積極展開相關解藥的研發，其解藥基本上可分三大類，第一類是尋找像瑞德西韋（Remdesivir），可以干擾與阻止病毒複製；第二類是阻擋新冠

病毒侵入細胞，或抑制病毒與宿主細胞的細胞膜融合；第三類是滅弱免疫系統的過度反應，抑制「細胞素風暴」發生。根據Milken研究中心估計，截至6月9日止有233種試驗藥物，其中有50幾種已進入臨床試驗，但療效未知，茲分述如(表2)^(15,16)。

綜上所述，針對新冠肺炎的醫療用藥非常多樣，作用機轉也不盡相同，不管在臨床前或臨床試驗中，都有不錯的效果，相信將來一定可以陸續問世，造福新冠肺炎病人。

疫苗的研發

截至7月20日，根據Milken研究中心統計，一共有197種相關疫苗的開發，其中大部分採用以基因為基礎的研發方式，傳統研發疫苗的做法已趨減少，茲分述如下⁽¹⁷⁾。

1、DNA質體疫苗：所謂質體（plasmid）是一種小型環狀分子，這個方法的優點是如果病毒突變了，只要更新已突變的新冠病毒棘蛋白的藍圖就可以了。目前應用在人體上進展緩慢，主要原因是這種疫苗難以通過細胞膜進而接觸細胞內的胞器；但最近已有改良技術，美國賓州Inovio製藥公司多年前已研發出MERS的DNA質體疫苗，這次他們也用同樣研發平台發展COVID-19疫苗，但其作用需要轉錄成RNA，才能產生棘蛋白抗體（spike protein antibody），因此，現在很多科學家採用直接把基因藍圖放至RNA，即所謂RNA疫苗。

2、RNA質體疫苗：RNA疫苗是把由脂質包裹住的RNA注射人體，因脂質是脂肪分子，能夠輕易地進入細胞，研究顯示RNA疫苗在人體引發的抗體方面優於DNA質體疫苗，而且有較強的免疫反應，所需劑量較少。美國麻州Moderna公司已在3月16日啟動第一期臨床試驗，但RNA疫苗有一些缺點，包括會被體內酵素分解RNA以及溫度高會破壞RNA。美國FDA於5月29日核准mRNA-1273疫苗，進入第二期臨床試驗，其臨床結果有待驗證，也許會有令人滿意的結果，如成功，預計在12月可提供民眾施打^(18,19)。

3、載體疫苗：是利用病毒或細菌為載體，分為複製型或非複製型兩種。載體疫苗可誘導體

表2 對抗新冠肺炎的候選藥物^(15,16)。

分類	藥品	類型	作用方式	效用
阻止病毒複製 第一類	瑞德西韋(Remdesivir)	腺核苷酸類似物 (adenosine nucleotide analogues)	抑制病毒複製	美國、日本、台灣等核准重症新冠肺炎患者使用
	卡莫司他甲磺酸鹽 (Camostat mesylate)	蛋白酶抑制劑(protease inhibitor)	阻擋病毒成熟(maturation) 及進入細胞中	在活體外的實驗中發現可抑制肺部的 SARS-CoV-2
	洛匹那韋(Lopinavir) 利托那韋(Ritonavir)	蛋白酶抑制劑(protease inhibitor)	阻擋病毒進入細胞中	已核准用於愛滋病的治療,在活體外的實驗及人體試驗中發現可抑制 SARS-CoV
	法匹拉韋 (Favipiravir)	RNA 聚合酶抑制劑 (RNA polymerase inhibitor)	抑制 RNA 依賴性聚合酶 (RNA dependent RNA polymerase, RdRP)	廣效型抗病毒劑,可對抗流感(influenza)等
阻擋病毒侵入細胞 第二類	阿比朵爾(Umifenovir)	融合抑制劑(Fusion inhibitor)	抑制病毒與宿主細胞膜進行融合	抑制冠狀病毒的抗病毒劑
	SARS-Cov-2專一性抗體	抗體	連接到病毒以阻擋其感染細胞 連接到被感染的細胞以改變免疫系統	在活體外的實驗中可抑制 SARS-CoV-2進入細胞中
	痊癒者的血漿 (convalescent plasma) TAK888	抗體	(1)可能是連接到病毒以阻擋其感染細胞 (2)連接到被感染的細胞以誘發細胞介導的免疫作用(cell-mediated immunity)	在臨床案例報告中顯示對重症患者有療效 (TAK888尚在臨床前試驗)
減弱免疫過度反應 第三類	干擾素-β ₁	細胞激素	刺激非特異免疫作用(innate immunity)	在活體外及動物實驗中可有效抑制MERS-CoV
	霧化(aerosolized)的 干擾素α	細胞激素	刺激非特異免疫作用	在臨床案例報告中發現可以抑制 MERS-CoV
	塔西單抗(Tocilizumab) 沙立蘆人單抗(Sarilumab) 與艾庫(Eculizumab) 關復捷(Kevzara) 安挺樂(Actemra)	單株抗體(monoclonal antibody)	IL-6抑制劑	目前,已核准用於風濕性關節炎的治療,可使 COVID-19患者退燒及降低其對氧氣的需求
註:	有關「氯奎寧(Chloroquine)」或「氫氯奎寧(Hydroxychloroquine)」應列於第二類,曾使用一陣子,被世界衛生組織(WHO)警告,暫停臨床試驗。但最近聯合國世界衛生組織,又同意恢復臨床試驗,其療效仍在評估中。			

液性和細胞性免疫,另外,還具有天然黏膜免疫反應。近年來快速發展,有多種載體可以選擇,如腺病毒等,在對COVID-19疫苗開發具有優勢。美國嬌生公司已於3月30日由美國食藥署核准小規模臨床試驗,如果成功,美國政府預計撥10億美元支持,可能在今年9月進行之大型臨床試驗,至於牛津大學利用黑猩猩腺病毒為載體之疫苗,已於4月23日開始進行第一、二期臨床試驗,預計在不久將來可能可用於民眾接種⁽²⁰⁾。

4、滅活病毒疫苗:為最典型的疫苗形式,易於製造且能引起非常良好的體液性免疫。主要透過甲醛、β丙內酯和紫外線3種滅活方式。雖可誘導高濃度的中和抗體,但T細胞免疫反應偏弱,另外製作過程中需要大量活病毒,存有生物安全的風險,所以要格外謹慎。

5、次單位疫苗:是由純化的重組蛋白構

成,非常安全,誘發極佳的黏膜免疫,但不能有效產生細胞毒殺T細胞,要與其他疫苗合併使用;由於免疫抗原性弱,要設計成多聚體或類似病毒顆粒,再加上使用佐劑,才能提高免疫抗原性。

6、滅毒疫苗:有研究顯示此等疫苗存在較大的生物安全風險(Biohazard),目前暫不建議用於COVID-19疫苗開發,目前全球只有3個研發計劃。

綜合上述,Dr.Mulard A.在今年《Lancet》醫學雜誌發表疫苗研發情形,他將國際上已進入臨床第一期以上臨床試驗之研發單位做一個簡表,如表3。

疫苗的製程及面臨的困境

整個抗新冠肺炎疫苗的開發流程,包括(1)

表3 國際疫苗發展現況。(取材參考自 Asher M:COVID-19 vaccine development pipeline gears up. Lancet 2020;395:1751.)

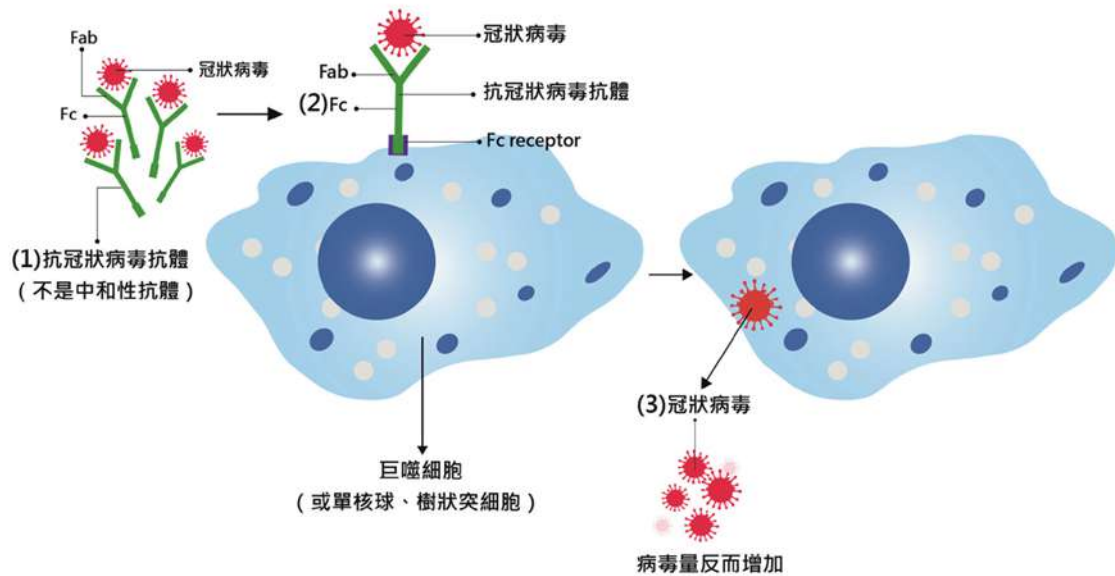
疫苗	研發單位	疫苗種類	臨床試驗進度
mRNA-1273	Moderna, 美國國衛院	mRNA 疫苗	第二期
AZD1222	牛津大學、AztraZaneca藥廠	載體疫苗 (adenovirus)	第二期 (將與第三期合併)
BNT-162	BioNTech 公司, Pfizer 藥廠	mRNA 疫苗	第一期 (將與第二期合併)
INO-4800	Inovio 公司	DNA 疫苗	第一期
Ad5-nCoV	CanSino 公司	載體疫苗 (adenovirus)	第二期
PiCoVacc	Sinovac 公司	滅活疫苗+佐劑	第一期 (將與第二期合併)
NVX-CoV2373	Novavax	病毒蛋白次單位疫苗	第一期 (將與第二期合併)
未命名	Sinopharm 公司, 武漢生物製劑研究所	滅活疫苗	第一期 (將與第二期合併)
未命名	Sinopharm 公司, 北京生物製劑研究所	滅活疫苗	第一期 (將與第二期合併)
未命名	中國醫藥生物研究所	滅活疫苗	第一期

抗原結合點 (epitope) 的篩檢與設計, (2)動物實驗及人體實驗, (3)安全性及有效性及有效期間的評估, (4)上市後的安全監控等四個階段。一般而言耗時、耗錢、耗人力, 有時為了因應此次全球大流行, 加速研發、加快核准, 往往會在上市後的安全監控疏忽或未做充分詳細的評估, 尤其疫苗是提供給健康人做疾病預防之用, 安全性的要求門檻極高。特別在2002年及2003年之SARS流行而研究SARS疫苗, 結果發現如候選疫苗對病毒產生的抗體不是中和抗體, 反而會引起抗體依賴增強效應 (圖7), 其產生之抗體如果不是中和性抗體, 其Fc段會與巨噬細胞 (或單核球、樹狀突細胞) 之Fc受體結合, 使SARS病毒可以感染不含ACE2受體之巨噬細胞 (及單核球或樹狀突細胞) 結合, 反而強化病毒的感染。此種現象在登革熱病毒、HIV、伊波拉及此次研發COVID-19之疫苗可能有類似情況存在, 另外, 有一種與疫苗相關性增強呼吸道疾病, (vaccine-associated enhanced respiratory disease, VAERD), 乃因疫苗產生之抗體無法中和病毒, 反而使大量病毒與抗體產生免疫複合物之沈

積, 並與補體激活, 產生過敏發炎反應而使病情加重。因此, 研發COVID-19疫苗應要特別注意防止ADE與VAERD的發生, 所以對於抗原的選擇非常重要, 盡量減少非中和抗體誘導區, 要選擇棘突蛋白的S1區域或受體結合區域。

另外, COVID-19疫苗的設計需要顧及全身性免疫, 包括細胞免疫、體液免疫及黏膜免疫, 所以, 將來也許要考慮多種不同平台的疫苗研發, 或採用不同途徑的接種, 才能獲得更好的效果; 有鑑於此, 在5月29日美國極具權威《Science》(科學)醫學雜誌報導, 美國國家衛生院、美國國家過敏與傳染病研究院, 鼓勵產官學合作平台、產學界、學術界及政府要合作, 才能達成此項研發疫苗的任務, 即所謂ACTIV加速開發模式。

另由比爾蓋茲創始之CEPI (流行病防範及創新聯盟, 為世界性對抗傳染流行病研發疫苗之非營利組織)。此次對抗COVID-19亦資助澳洲、美國Inovio及Novavax生技公司研發, 並與GSK大藥廠合作; 而在國內中研院廖俊智院長於2月3日已用「開放科學」的精神, 成立「學研單



註：研發對抗新冠肺炎病毒的疫苗，其產生的抗體，如上圖中(1)如果不是中和抗體，則此抗體之Fc部分如上圖中(2)會與巨噬細胞表面之Fc受體結合，反而不與人類宿主細胞之ACE2受體結合，導致病毒無法被殲滅，反而增加病毒量，如上圖中(3)對人體有害。

圖7 抗體依賴性增強效應。

位COVID-19合作平台」做相關之合作研究，台灣疫苗國家隊亦在2月7日啟動疫苗研發包括國衛院在內，投入胜肽、DNA、重組病毒及次單等四種疫苗之研發。另外，國內如高端疫苗、國光生技公司等也在疫苗研發行列中，集全國菁英聚焦多種類型的疫苗研發，希望腳步加快，並積極與國際合作，以達成「疫苗開發」的重大使命。

結語

從去年年底，新冠肺炎在武漢發生以來，已超過七個多月了，截至7月27日統計，已造成全球將近1600萬人確診，超過64萬人死亡，美國單日新確診病例更是連續七天創下新高記錄。是病毒的傳播速度最快、感染範圍最廣、控制難度最高的重大公共衛生事件；全世界各研究機構均卯足全力推動「藥物」及「疫苗」的研發，當我們對病毒相關資訊知道越多時，我們不知道的相對更多，所以我們沒有鬆懈的本錢，秋冬也許又有第二波，將來也許像流感，有季節性的流行。

此次疫情的肆虐，改變了人類的生活模式，也改變了人類社交活動的型態，更使我們體

驗到，醫療防疫、生技產業與生醫研究，對國家安全有極深層的影響。當疫情趨緩要開始思考，如何回歸正常生活，如何進行醫療與科技大整合？如何創造新機會，化危機為轉機，是我們要嚴肅面對的問題，我們深知病毒早已存在地球上，他們的數量、種類、適應能力遠比人類更強，應該思考謙卑共生，戒慎防範、敬而遠之，就像二十世紀初開發中美洲引起黃熱病，八十年代開發非洲雨林導致愛滋病，對大自然過度開發、恣意獵殺及捕食野生動物，反而使病毒產生疫病源源不絕接踵而至，此次COVID-19自不例外，所以思考與病毒和平共處，應是保護地球、永續發展之最佳策略。

參考文獻

1. Nicolas V, Graham JB, Conor G: Immunology of COVID-19: Current state of the science. *Immunity* 2020;52:910-941.
2. Hackbart M, Deng X, Baker SC: Coronavirus

- endoribonuclease targets viral polyuridine sequences to evade activating host sensors. *Proc Nat Acad Sci USA* 2020;117:8094-8103.
3. Qing Y, Bili W, Jianhua M: The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infection* 2020;80:607-613.
 4. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al.: HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: Consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020;395:1033-1034.
 5. Barnes BJ, Adrover JM, Baxter-Stoltzfus A, et al.: Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. *J Exp Med* 2020;217: e20200652.
 6. Liao M, Liu Y, Yuan J, et al.: Single-cell landscape of bronchoalveolar immune cells in patients with COVID-19. *Nat Med* 2020; 26:842-844.
 7. Travaglini KJ, Nabhan AN, Penland L, et al.: A molecular cell atlas of the human lung from single cell RNA sequencing. *bioRxiv* 2020.
 8. Kim J, Chang Y, Bae B, et al.: Innate immune crosstalk in asthmatic airways: Innate lymphoid cells coordinate polarization of lung macrophages. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:1769-1782 e11.
 9. Diao B, Wang C, Tan Y, et al.: Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease (COVID-19). *Front Immunol* 2019; 11:827.
 10. Haveri A, Smura T, Kuivanen S, et al.: Serological and molecular findings during SARS-CoV-2 infection: the first case study in Finland, January to February 2020. *Euro Surveill* 2020;25:2000266.
 11. Adams ER, Anand R, Andersson MI, et al.: Evaluation of antibody testing for SARS-Cov-2 using ELISA and lateral flow immunoassays. *medRxiv* 2020.
 12. Shao Z, Feng Y, Zhong L, et al.: Clinical efficacy of intravenous immunoglobulin therapy in critical patients with COVID-19: A multicenter retrospective cohort study. *medRxiv* 2020.
 13. Du M, Cai G, Chen F, et al.: Multi-omics evaluation of gastrointestinal and other clinical characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Gastroenterology* 2020; Published online March 28.
 14. Grein J, Ohmagari N, Shin D, et al.: Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020; Published online April 10.
 15. Roumier M, Paule R, Vallee A, et al.: Interleukin-6 blockade for severe COVID-19. *medRxiv* 2020.
 16. Cao W, Liu X, Bai T, et al.: High-dose intravenous immunoglobulin as a therapeutic option for deteriorating patients with coronavirus disease 2019. *Open Forum Infect* 2020; 7: a102.
 17. Modjarrad K, Roberts CC, Mills KT, et al.: Safety and immunogenicity of an anti-Middle East respiratory syndrome coronavirus DNA vaccine: a phase 1, open-label, single-arm, dose-escalation trial. *Lancet Infect* 2019;19:1013-1022.
 18. John S, Yuzhakov O, Woods A, et al.: Multi-antigenic human cytomegalovirus mRNA vaccines that elicit potent humoral and cell-mediated immunity. *Vaccine* 2018;36:1689-1699.
 19. Pardi N, Hogan MJ, Pelc RS, et al.: Zika virus protection by a single low-dose nucleoside-modified mRNA vaccination. *Nature* 2017;543:248-251.
 20. Alharbi NK, Padron-Regalado E, Thompson CP, et al.: ChAdOx1 and MVA based vaccine candidates against MERS-CoV elicit neutralising antibodies and cellular immune responses in mice. *Vaccine* 2017; 35:3780-3788.