

# 制伏 Omicron，

全球因Omicron再度湧現疫情高峰，而近來研究發現，Omicron可受干擾素抑制，科學家或許可藉干擾素啟發治療契機。

撰文／王慧菁

**今年5月，** 新型冠狀病毒（SARS-CoV-2，簡稱新冠病毒）的確診人數已突破五億大關，亦即全球人口有超過6.4%感染新冠病毒，而死亡人數超過500萬。迄今新冠病毒已出現數百種突變型式，一開始，病毒變異株的感染行為幾乎與原始病毒相同：透過相同的感染模式、相同的傳播速度，並導致嚴重程度類似的疾病。隨著病毒持續突變，這個傳播規則迅速改變。

從2020年9月在英國發現的Alpha變異株開始，病毒在人與人之間更快速傳播，疾病嚴重程度也日益加劇。2020年底出現的Delta變異株不但傳播速度加快，致死率也是所有新冠病毒變異株中最高的。接著，去年底出現的Omicron變異株再度改變了疫情。

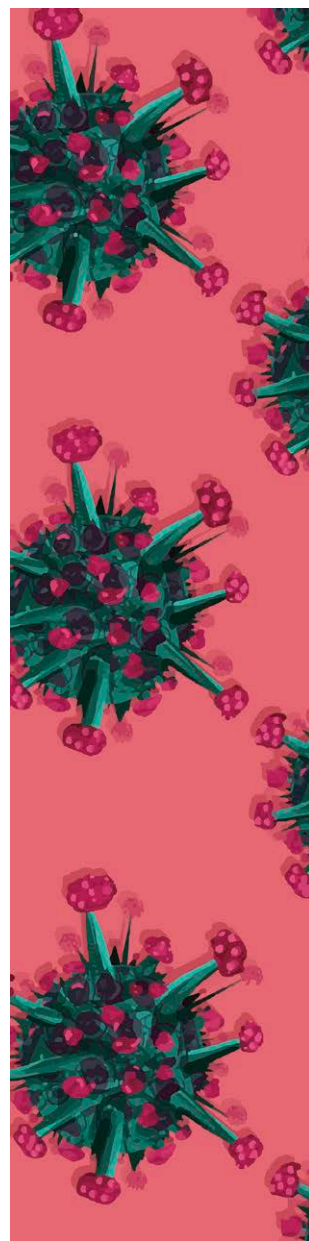
## Omicron傳染力高但多輕症

即使全球已有高達65.5%的人接種新冠疫苗，Omicron一出現仍快速席捲全球。例如疫苗覆蓋率為全球第一的阿拉伯聯合大公國，有高達97%的國民已完整施打新冠疫苗，仍在今年初爆發一波由Omicron導致的疫情。疫苗開發的速度顯然追不上病毒變異的腳步，難道人類就這樣束手無策了嗎？

今年3月《新英格蘭醫學期刊》刊登了一篇讀者投書，卡達偉爾康乃爾醫學大學（Weill Cornell Medicine-Qatar）醫師阿爾塔拉奈（Heba N. Altarawneh）蒐集卡達國家數據庫中，進行新冠病毒核酸檢測的青年（31~35歲）資料，並依照在檢測前是否曾感染新冠病毒，以及後來重複感染的新冠病毒變異株進行分析。結果發現，若病患曾感染新冠病毒，所產生的保護力可以有效預防Alpha、Beta及Delta變異株的二次感染，保護力分別達到90、86及92%。但是感染Omicron時，先前感染新冠病毒所產生的保護力只剩下56%。此外，新冠疫苗施打與否並不影響上述結果。

從數據上看，值得注意的是，先前的感染在預防重複感染時所引發的重症及死亡率，具有明顯保護效果。這篇論文顯示，曾感染新冠病毒的人再次遭Delta感染時，幾乎不會產生重症或死亡，保護率幾乎是100%，而感染Omicron時，重症保護率也有88%（兩次感染間隔超過200天）。相較之下，施打兩劑mRNA疫苗，對感染Omicron的保護率一開始是65~75%，四星期後會驟降到15%，亦即透過自然感染所產生的保護力，還是比疫苗所誘發的抗體免疫來得高且持久。

儘管Omicron在世界各地接連引發感染高峰，值得慶幸的是，因Omicron感染而進到加護病房的人數明顯減少，死亡人數也逐漸下降。英國在去年11月到今年1月該國疫情達到最高峰



Getty Images

# 干扰素有希望



時進行統計分析，當時境內感染Omicron的病病人數是Delta的四倍，但是因Omicron而死亡的人數卻較少。

這看來是個好消息，Omicron的傳播能力驚人，造成的症狀卻相對輕微。病毒為何會有這樣的轉變？而這又對病毒本身或人類宿主有何影響？

### 新冠病毒是控制先天免疫反應大師

相較於其他常見的呼吸道病毒，新冠病毒有一項極其獨特的能力：可延遲人體先天免疫反應，所以新冠病毒甚至可以在患者的臨床症狀尚未發作時，就已經達到病毒複製的高峰。許多患者就是因此在完全沒有臨床症狀的情況下散播病毒，成為超級傳播者。

干擾素（interferon）是人體對抗病毒感染最重要的先天免疫機制之一。一般而言，在病原體進入細胞後，會被細胞內稱為樣式辨識受體（PRR）等蛋白質偵測到，例如類RIG-I受體（RLR，包含RIG-I及MDA5）及類鐸受體（TLR）等細胞受體在辨識到病毒的核酸及蛋白質後，便會活化一連串的訊息傳遞，使受感染的細胞產生干擾素。這些干擾素會釋出到細胞外，然後結合到鄰近細胞的表面受體上，造成下游的訊號轉導及轉錄活化子（STAT-1、STAT-2）等訊息傳遞因子磷酸化，最後使鄰近細胞啟動多種抗病毒防禦機制（參見右頁〈干擾素的抗病毒機制〉）。

在美國西奈山醫院伊坎醫學院的研究顯示，新冠病毒在感染肺部上皮細胞後，干擾素卻不會立即活化，反而是介白素-6（IL-6）等發炎因子會大量出現。由於發炎因子並不具有直接對抗病毒的效用，這個技巧性拖延的時間正好給予病毒大量複製的時間與空間。新冠病毒所表現的蛋白質中，科學家發現至少有20種病毒蛋白質具有抑制干擾素的活化或是其作用機制。

舉例來說，新冠病毒的酵素蛋白酶PLPro可以抑制MDA5的辨識功能以及下游的第三型干擾素調節因

### 王慧菁

清華大學醫學科學系教授，專研病毒致病機制、細胞有絲分裂及癌症新藥開發，2016年獲台灣傑出女科學家新秀獎。



子（IRF-3）轉錄因子，進而抑制干擾素合成；病毒表現的數種非結構蛋白（non-structural protein, NSP）則可以修飾病毒的RNA結構，使細胞內的PRR無法辨識；還有核殼蛋白（nucleocapsid protein）等都具有抑制STAT-1磷酸化的能力，使得細胞無法啟動防禦機制。這些研究顯示，新冠病毒在干擾先天免疫反應的領域上，是大師級的病毒。

即使新冠病毒成功逃脫先天免疫系統的追擊，由於新冠病毒不斷複製並擴散，且感染了更多的肺細胞，最後先天免疫系統還是可能會活化，協助人體清除病毒。賓州大學的研究團隊發現，新冠病毒在感染肺部上皮細胞後，還是可以誘發干擾素，以及下游的干擾素刺激基因（ISG）防禦蛋白的表現，只是比較慢。一般呼吸道病毒感染會在24小時之內誘發干擾素，新冠病毒則延遲到感染後的48~72小時，所以新冠病毒算是成功搶到一到兩天的免疫空窗期，得以在人體內進行大量複製。

科學家也發現，如果透過藥物加強先天免疫的下游訊息傳遞，例如加入干擾素基因刺激因子（STING）活化劑，就可以抑制新冠病毒變異株的感染。這代表在病毒感染初期，細胞內的先天免疫機制仍具有功能，只是強度不足以完全抑制新冠病毒。如果利用藥物增強先天免疫機制，或是給病患注射干擾素，也許可以在感染初期就成功控制病情。

### Omicron對干擾素舉雙手投降

病毒學家在研究病毒的複製機制時，常使用一種源自非洲綠猴的腎細胞（Vero cell）。綠猴腎細胞可被大多數病毒感染，加上有一特點，其干擾素機制有缺陷，遭病毒感染時不會分泌干擾素，因此病毒學家能夠在沒有干擾素的作用下，研究病毒的感染及複製機制，甚至利用綠猴腎細胞來製造重組病毒。

德國法蘭克福大學的研究人員比較新冠病毒變異株在綠猴腎細胞以及人類肺部上皮細胞Caco-2和Calu-3中的感染和複製能力，意外發現Omicron的複製能力會在感染人類肺部上皮細胞兩天後受到抑制，但是綠猴腎細胞沒有抑制現象。值得注意的是，Delta在三種細胞

### 重點提要

- 新冠病毒變異株Omicron去年底一出現便席捲全球，傳染力極高，但相較其他變異株，Omicron造成的症狀較輕微、致死率較低。
- 干擾素是人體先天免疫反應中對抗病毒感染的主要機制。新冠病毒延遲先天免疫反應的能力極佳，近來研究則發現，干擾素能夠抑制Omicron的複製能力。
- 以干擾素療法對抗Omicron深具展望，科學家也將持續針對不同病毒變異株發展對抗策略，同時關注新冠病毒複雜多變的演化。

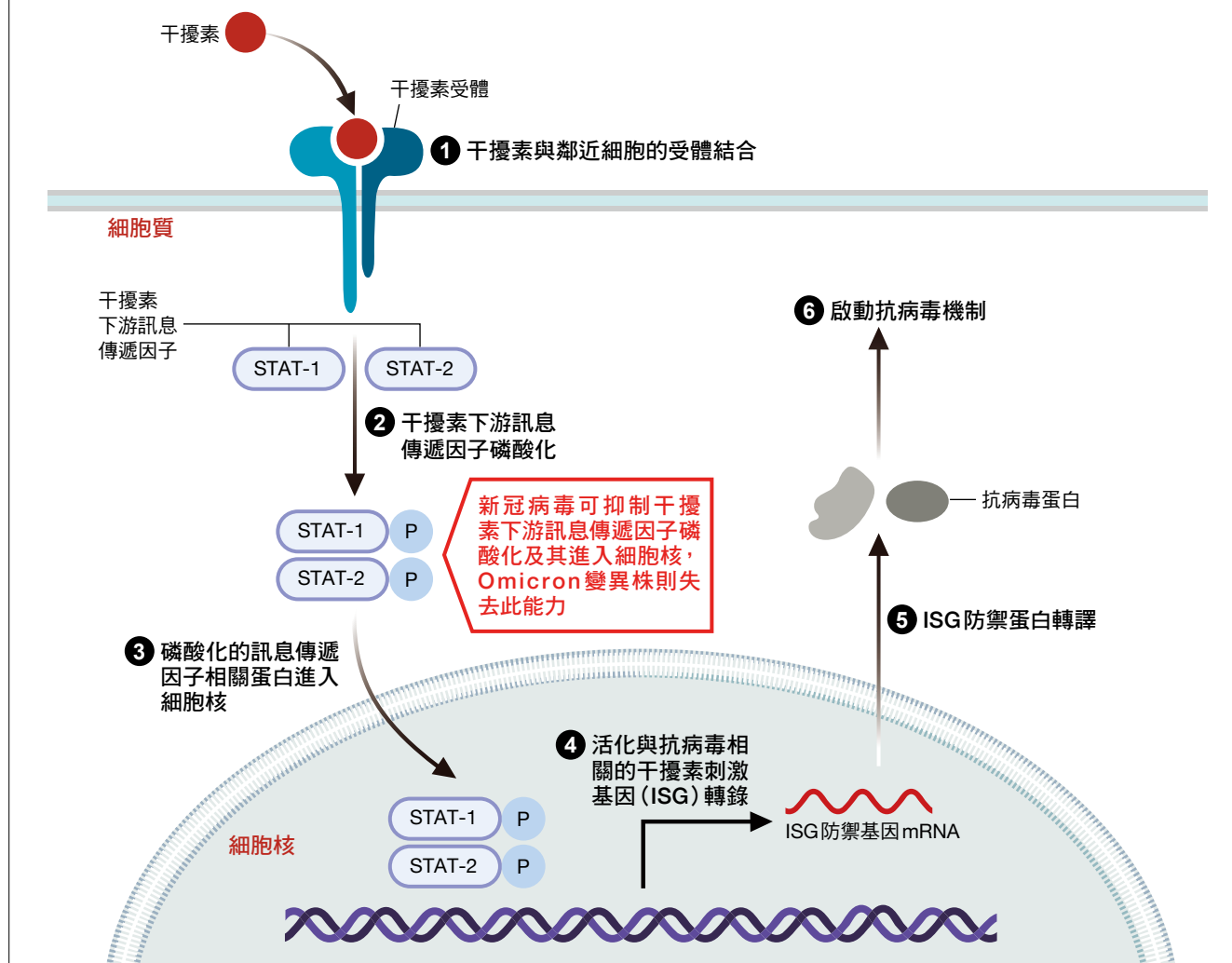


## 干擾素的抗病毒機制

細胞受病毒感染後會活化先天免疫機制並產生干擾素。干擾素與鄰近及細胞表面的受體結合後活化下游的訊息傳遞，使得訊息傳遞因子相關的蛋白磷酸化，這些磷酸化的蛋白質在進入細胞核後啟動一連串抗病毒相關基因的轉錄，轉譯出的抗病毒蛋白可執行多種抗病毒機制，例如抑制病毒合成新蛋白質、促使病毒RNA降解，以及抑制病毒基因複製等。這些防禦機制讓細胞在遭受病毒入侵時，能

快速清除細胞內的病毒，達到抵禦病毒感染的功效。

過程中，新冠病毒變異株Delta表現的核殼蛋白及非結構蛋白（NSP）等，抑制干擾素下游訊息傳遞因子STAT-1、STAT-2磷酸化及其進入細胞核的能力極佳，因此，受感染的細胞無法產生抗病毒的防禦機制。但在Omicron變異株中，這些用來抑制干擾素活化的蛋白質都產生突變，反而讓Omicron失去抑制干擾素的能力。



中的複製都不受限制。這些細胞的最大差異是Caco-2和Calu-3細胞具有完整的干擾素機制，綠猴腎細胞的干擾素機制則有缺失。因此科學家推測，Omicron對干擾素的抑制能力可能消失。

MDA5已知是細胞中主要負責辨識新冠病毒的PRR，當研究人員把MDA5基因從有正常干擾素機制的人類肺臟來源細胞A549中剔除，Omicron的感染和複製能力就會因此大幅上升。這些結果顯示，細胞中的

MDA5具有辨識Omicron並活化干擾素的抗病毒效果。可惜的是，MDA5只對Omicron有抑制效果，如果感染的是Delta，MDA5就失去作用。

當科學家發現干擾素的抗病毒機制可以抑制Omicron時，首先想到的是把干擾素直接加進遭病毒感染的細胞中，並觀察是否可抑制病毒複製。結果令人振奮，相較於Delta，Omicron無論對於第一型及第二型干擾素都變得非常敏感。當干擾素與其他抗病毒藥物合併

使用時，也可以觀察到加乘的抗病毒效果。其中 $\beta$ 干擾素對抗Omicron的效果尤其明顯，與現行的三種主要抗病毒藥物合併治療，包括輝瑞口服藥Paxlovid、瑞德西韋（Remdesivir）及默沙東的Molnupiravir，都可以看到藥物的加乘效果。上述結果可以解釋，先前以干擾素治療新冠肺炎，結果為何時好時壞，這可能與患者感染的到底是哪一種病毒變異株有關。

Omicron為何會對干擾素舉雙手投降？原因不明。棘蛋白位於新冠病毒的表面，病毒透過與宿主的第二型血管收縮素轉化酶（ACE2）受體結合進入細胞。棘蛋白的受體結合區（RBD）身負與ACE2受體結合的重任，一旦RBD產生太大變異，病毒便可能失去感染能力。在Omicron出現之前，其他的變異株在關鍵的RBD

## Omicron可受干擾素抑制，未來對重症病患施以抗病毒藥物時，可考慮追加干擾素療法。

雖有突變，但是數量不多。Omicron一出現就讓全世界的病毒學家驚訝不已，因為它在RBD這個關鍵區域出現15個以上突變，整個棘蛋白甚至出現超過30個突變位點。更奧妙的是，即使帶有如此多的突變，Omicron的棘蛋白仍能與ACE2受體結合，使病毒維持極高度的傳染力。事實上，棘蛋白的高度突變對於變異株有極大優勢，這使得Omicron可以逃脫疫苗產生的效力、甚至是前一波病毒感染所誘發的抗體免疫反應。

Omicron除了棘蛋白有大量突變，會抑制干擾素作用的幾種病毒蛋白也都有突變。由於Omicron整體突變數量實在太多，合理推測可能是在演化過程中，為了逃脫後天免疫系統的攻擊，累積了太多突變，就連原本用來逃脫先天免疫機制的幾類病毒蛋白，例如核殼蛋白及NSP蛋白，也可能因突變而失去對干擾素的抑制作用。

### 針對變異株發展精準抗病毒醫療

Omicron是現階段在全世界蔓延的主要變異株，以感染死亡率來看，根據英國國家資料庫統計，Delta及Omicron分別是0.085%及0.016%。換言之，Omicron致死率與前一代主要變異株Delta相比，已經大幅下滑約81%。即使如此，隨著病毒感染人數持續上升，重症人數也會持續增加，因此全世界仍然需要有效率對抗新

冠病毒的策略。

在過去數十年來，干擾素廣泛用於治療慢性病毒感染，例如慢性B型及C型肝炎。由於干擾素可以抑制癌症相關基因表現，因此台灣衛生福利部也開放干擾素治療慢性骨髓性白血病、多發性骨髓瘤，以及使用傳統療法無效的T細胞淋巴瘤等。

干擾素目前主要可分三型，使用於治療的多為第一型的 $\alpha$ 及 $\beta$ 干擾素及第二型的 $\gamma$ 干擾素，這三種干擾素都可以透過STAT-1、STAT-2蛋白的磷酸化來啟動細胞的抗病毒機制。然而干擾素主要作用於鄰近細胞，雖然作用距離短、反應時間也快，穩定度其實不高。其中 $\alpha$ 干擾素的穩定度較高，在體內半衰期可達4~16小時，最常用於治療，投藥方式為肌肉或皮下注射。但是干擾

素的使用有其限制，因為干擾素治療容易產生類感冒的症狀，例如發燒、發冷、肌肉骨骼酸痛、食慾不振、體重減輕與疲累，這類副作用可能是新冠肺炎患者所不樂見的。

有鑑於Omicron可以受干擾素抑制，未來對重症病患施以抗病毒藥物的同時，也許可以考慮追加干擾素療法。但是在應用之前，可能還需要確定病患所感染的變異株，是否對干擾素具有敏感性。

令病毒學家繃緊神經的是，Omicron並非直接由Delta演化而來，而這種快速演化的機制使得科學家無法預測另一個席捲全球的變異株有何特性。如果出現Omicron及Delta的混種變異株時，也許疫情又會因此改變；亦或是新冠病毒與其他種類病毒共同感染一宿主時，病毒是否會彼此學習、甚至造成基因重組？這些都是未來應該持續關注的議題。SA

### 延伸閱讀

**Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19.** Daniel Blanco-Melo et al. in *Cell*, Vol. 181, No. 5, pages 1036-1045; May 2020.

**Immune evasion of SARS-CoV-2 from interferon antiviral system.** Yuan-Qin Min et al. in *Computational and Structural Biotechnology Journal*, Vol. 19, pages 4217-4225; 2021.

**Protection against the Omicron Variant from Previous SARS-CoV-2 Infection.** Heba N. Altarawneh et al. in *New England Journal of Medicine*, Vol. 386, No. 13, pages 1288-1290; March 2022.

**SARS-CoV-2 Omicron variant virus isolates are highly sensitive to interferon treatment.** Denisa Bojkova et al. in *Cell Discovery*, Vol. 8, Article No. 42; May 2022.

欲讀相關文章，請登入《科學人知識庫》

〈微調免疫系統精準治療〉，《科學人》2021年12月號。  
〈新冠病毒的免疫風暴〉，《科學人》2021年2月號。  
〈尋找抗病毒解藥〉，《科學人》2020年3月號。



立即前往