

# 呼吸道疫苗概論： 流感與新冠病毒疫苗的現況與發展

王閔宏<sup>1</sup> 顧天衡<sup>2</sup> 林俊祐<sup>3</sup>

<sup>1</sup> 高雄醫學大學附設中和紀念醫院 內科部 血液腫瘤內科

<sup>2</sup> 高雄醫學大學附設高醫岡山醫院 內科部 感染內科

<sup>3</sup> 高雄醫學大學附設中和紀念醫院 內科部 感染內科

## 摘要

呼吸道病毒感染症，如流感與 COVID-19 長期威脅全球健康，疫苗的發展為防治關鍵。去活化流感疫苗經多年演進，主要分為雞胚胎蛋培養、細胞培養、重組蛋白及含佐劑四大平台。細胞培養疫苗能避免「雞蛋適應」突變，提升抗原相符性，而含佐劑疫苗能加強高齡者的免疫反應並延長抗體效期。流感疫苗的保護力受病毒株匹配程度影響，對糖尿病與孕婦等高風險族群具顯著效益。COVID-19 疫苗則以 mRNA、病毒載體與次單位蛋白三大平台為主，能有效降低感染後的重症與死亡風險。mRNA 疫苗展現高效但需低溫保存，病毒載體疫苗具強細胞免疫反應但有增加血栓風險，次單位蛋白疫苗則兼具安全與耐受性，但隨病毒演化而更新的速度較慢。疫苗的推廣在各族群均帶來公共衛生效益。未來疫苗研發將聚焦於廣效性、長效性與安全性，並結合奈米顆粒傳遞、黏膜免疫及人工智慧設計等新興技術，以建立更靈活且永續的呼吸道防疫策略。

關鍵詞：流感病毒 (influenza virus)  
新冠病毒 (SARS-CoV-2)  
疫苗 (Vaccines)

## 引言

呼吸道病毒感染長期以來都是全球公共衛生的重要議題，其中以流感病毒 (Influenza virus) 與嚴重急性呼吸道症候群冠狀病毒二型 (SARS-CoV-2) 最具代表性。這兩種病毒皆屬 RNA 病毒，具有高度變異性，容易在宿主之間

發生基因重組，進而導致季節性流行甚至全球性大流行。

隨著疫苗科技的不斷進步，人類對呼吸道病毒的防治策略也持續演化。本文將根據流感與 COVID-19 疫苗的最新研究進展，探討其設計理念、平台差異、保護效益與安全性，並展望未來呼吸道疫苗的發展方向。

## 流感疫苗 (Flu vaccine)

### 一、流 感 疾 病 簡 介 (Influenza disease introduction)

流感病毒分為 A、B、C、D 四型，其中 A 型與 B 型最常引起臨床症狀與流行。A 型病毒可感染人類、鳥類及豬等多種宿主，具跨物種感染特性<sup>1</sup>，因此更容易發生抗原移型 (antigenic shift)，形成新亞型並引發全球性流行，如 1918 年西班牙流感 (H1N1)、1957 年亞洲流感 (H2N2)、1968 年香港流感 (H3N2) 及 2009 年 H1N1 豬流感等<sup>2,3</sup>。

流感病毒為 RNA 病毒，其外層的血球凝集素 (hemagglutinin, HA) 與神經胺酸酶 (neuraminidase, NA) 為主要抗原決定因子。病毒於宿主間傳播時，常因微小基因突變產生抗原漂移 (antigenic drift)，導致免疫逃脫與疫苗保護力下降，這也是世界衛生組織每年須重新建議疫苗株組成的主要原因。

### 二、不同流感疫苗平台 (Different influenza vaccine platforms)

流感疫苗目前主要分為四大類技術平台：

#### 1. 雞 胚 蛋 培 養 不 活 化 疫 苗 (Egg-based inactivated vaccine)

最早且應用最廣的製程，以雞胚蛋培養病毒後製成不活化疫苗。優點是成本低、技術成熟，但因人禽受體結構不同（人類為  $\alpha 2,6$ ，禽類為  $\alpha 2,3$  鍵結），病毒在雞蛋中可能產生「雞蛋適應 (egg adaptation)」突變，導致抗原改變、與流行株不符，降低免疫反應與保護力<sup>4</sup>。

#### 2. 細胞培養疫苗 (Cell-based vaccine)

以哺乳類細胞（如犬腎細胞，Madin-Darby Canine Kidney cells, MDCK cells）繁殖病毒<sup>5</sup>，可避免雞蛋適應問題，提升抗原相符性。

#### 3. 重組蛋白疫苗 (Recombinant HA vaccine)

以基因工程在昆蟲細胞等系統中表達血凝素 (HA) 蛋白，無須使用活病毒，製程快速

且可避免污染，但目前臺灣尚未引進。

#### 4. 含佐劑疫苗 (Adjuvanted vaccine)

為增強免疫反應，於疫苗中加入佐劑（如角鯊烯乳化劑為基底的 MF59），能提升抗體生成與免疫記憶，特別適合免疫反應較弱的長者族群。

### 三、流感疫苗效益、安全性與接種策略 (Effectiveness, Safety, and Vaccination Strategies of Influenza Vaccines)

傳統雞胚蛋培養疫苗為全球流感防治的主要形式，但在培養過程中可能出現「雞蛋適應 (egg adaptation)」突變，造成抗原結構改變，使疫苗與流行株匹配度下降，特別在 H3N2 亞型中保護力減弱。相較之下，細胞培養疫苗可避免此問題，維持較高抗原一致性與中和抗體效價。研究顯示，18-64 歲健康成人接種細胞培養疫苗的保護效果優於雞胚蛋培養疫苗；在 65 歲以上族群中差異較不顯著<sup>6</sup>。安全性方面，兩者嚴重不良事件發生率相近，細胞培養疫苗僅略增局部疼痛與輕度全身反應，整體可接受。

為改善高齡者免疫反應不足，MF59 含佐劑疫苗自 1997 年問世後廣泛應用於長者族群。其主要成分角鯊烯 (squalene) 能活化免疫細胞與抗原呈現細胞，增強 T 與 B 細胞反應並延長抗體效期<sup>7</sup>。研究指出，65 歲以上接種者之抗體濃度與持續時間皆高於未含佐劑疫苗，且真實世界研究顯示其可顯著降低流感相關住院率與死亡率<sup>8</sup>。雖較常出現短暫注射部位疼痛或全身不適，但未增加嚴重不良反應，整體安全且具持久保護效果。

流感疫苗效益取決於疫苗株與流行株的匹配度。當匹配度高時，整體有效性約 40-60%<sup>9</sup>。研究顯示，成人接種後可降低流感相關住院風險約四成，重症入住加護病房風險可降至八成<sup>10,11</sup>。糖尿病患者感染流感後住院風險較一般人高五倍，但接種疫苗可使住院與全因死亡率皆下降約 37%，且皆達統計學上顯著差異<sup>12</sup>。孕婦亦為高風險族群，其感染流感的住院風險較非孕婦高 2.5-4.8 倍，且孕期越晚風險越高<sup>13</sup>。未接種者胎兒死亡率顯著上升，而接種

疫苗者則無此現象，證實疫苗可同時保護母體與胎兒<sup>14</sup>。

依據世界衛生組織 (WHO) 最新建議，臺灣自 2025 年起採用三價疫苗 (2A1B) 配方，移除 B/Yamagata 株。由於該病毒株近年已無偵測到流行，持續使用恐增加其再度在人群中出現的風險<sup>15</sup>。

## COVID-19 疫苗 (Vaccines for COVID-19)

### 一、COVID-19 疾病簡介

COVID-19 由 SARS-CoV-2 病毒引起，主要透過呼吸道飛沫與氣溶膠傳播。自 2019 年底疫情爆發以來，全球歷經 Alpha、Delta、Omicron 等多次變異。2025 年上半年，臺灣主要流行株為 NB.1.8.1，國際上則以 LP.8.1 為主。為應對持續變異，各國亦陸續更新疫苗株組成。

### 二、疫苗設計與平台 (Vaccine designs and platforms)

COVID-19 疫苗技術開啟了新世代疫苗的里程碑，主要分為三大類：

#### 1. mRNA 疫苗 (mRNA-based vaccines)

代表產品為 Pfizer-BioNTech (BNT162b2) 與 Moderna (mRNA-1273)。原理為將信使 RNA 包裹於脂質奈米顆粒 (lipid nanoparticle) 中，注射後由宿主細胞表達棘蛋白以誘發免疫反應。mRNA 疫苗可快速設計並針對變異株調整配方，效力高但需低溫保存<sup>16</sup>。研究顯示，接種後抗體於 3-6 個月內逐漸下降，因此需追加劑維持免疫力<sup>17</sup>。

#### 2. 病毒載體疫苗 (Viral vector vaccines)

如 AstraZeneca (AZ) 與 Johnson & Johnson (Ad26.COV2.S)，以腺病毒為載體攜帶棘蛋白基因，可誘發強烈的細胞免疫反應<sup>18</sup>。但因腺病毒免疫干擾與血栓風險，部分國家已限制使用。

#### 3. 次單位蛋白疫苗 (Protein subunit vaccines)

如 Novavax (NVX-CoV2373)，利用重組棘蛋白搭配 Matrix-M 佐劑製成<sup>19</sup>，適用於不宜接種 mRNA 疫苗者。其安全性高、副作用輕微，目前臺灣仍提供此類疫苗作為替代選項。

### 三、效益與安全性 (Effectiveness and safety)

COVID-19 疫苗能顯著降低感染後的重症、住院與死亡風險。多項研究顯示，對高齡者、糖尿病、慢性腎臟病、心血管疾病、癌症及免疫功能低下等高風險族群<sup>20</sup>，接種疫苗後的保護效益最為顯著。根據臺灣國家傳染病統計系統的回溯性研究，COVID-19 對 60 歲以上族群的死亡與失能風險顯著上升<sup>21</sup>，而我國疾病管制署疫情週報指出，重症個案中，約八成為 65 歲以上老年患者。另一項回顧性監測顯示，疫苗使 60 歲以上死亡風險下降 96%，80 歲以上減少 52%，且年齡越高效益越明顯<sup>22</sup>。血液透析與慢性腎病患者接種後亦能有效降低住院與死亡率。整體而言，COVID-19 疫苗在各族群皆展現明顯保護力。

SARS-CoV-2 主要透過棘蛋白 (Spike protein) 與宿主細胞 ACE2 受體結合入侵。棘蛋白的受體結合區為病毒與宿主交互作用的關鍵部位，也是疫苗設計與中和抗體攻擊的主要靶點。隨著病毒不斷適應人類宿主，棘蛋白持續變異<sup>23</sup>，導致傳播力與免疫逃脫能力提升，使疫苗誘發的抗體中和效力隨時間下降。前瞻性研究顯示，兩劑 BNT162b2 疫苗初期保護力約 85%，六個月後降至 51%<sup>24</sup>，因此追加劑接種成為維持免疫力的關鍵。

在安全性方面，mRNA 疫苗偶爾引起心肌炎，多見於年輕男性第二劑後，但多為輕症可自行恢復，且風險低於自然感染<sup>25</sup>。整體而言，疫苗益處遠高於潛在風險。

儘管 SARS-CoV-2 不斷突變，使疫苗與流行株匹配度下降，但仍具交叉保護效應，可有效降低重症與死亡率。接種疫苗不僅是個人防護，更是防止疫情擴散與醫療體系崩潰的關鍵。持續推動追加劑接種與疫苗株更新，將是未來



防疫策略核心。

## 結語

從流感到 COVID-19，疫苗科技的發展不僅徹底改變臨床防治模式，也成為全球公共衛生防線的核心。流感疫苗經歷長期演進，已建立多元且成熟的製造體系；而 COVID-19 疫苗則開啟 mRNA 與次單位蛋白技術的新紀元，展現疫苗研發的速度與靈活性。

展望未來，疫苗發展將聚焦於廣效性、長效性與安全性三大核心，並結合奈米顆粒傳遞系統、黏膜免疫誘導策略與人工智慧設計 (AI-based design)<sup>26,27,28</sup> 等新興科技，以打造更精準、具彈性的防疫策略。

呼吸道疫苗的普及可降低感染後的重症與死亡率，減輕醫療負擔，並維持社會與經濟穩定。面對病毒持續變異與長期共存的挑戰，唯有持續創新、科學合作與全民參與，方能在後疫情時代維持公共健康的韌性與永續發展。

## 參考文獻

- Short KR, Richard M, Verhagen JH, et al. One health, multiple challenges: The inter-species transmission of influenza A virus. *One Health* 2015;1:1-13.
- Allen JD, Ross TM. H3N2 influenza viruses in humans: Viral mechanisms, evolution, and evaluation. *Hum Vaccin Immunother* 2018;14(8):1840-7.
- Choi A, García-Sastre A. Chapter 7 - Influenza forensics. In: Budowle B, Schutler S, Morse S, eds. *Microbial Forensics* 3rd ed. Academic Press: Elsevier. 2020:89-104.
- Wu NC, Lv H, Thompson AJ, et al. Preventing an Antigenically Disruptive Mutation in Egg-Based H3N2 Seasonal Influenza Vaccines by Mutational Incompatibility. *Cell Host Microbe* 2019;25(6):836-44.
- George M, Farooq M, Dang T, Cortes B, Liu J, Maranga L. Production of cell culture (MDCK) derived live attenuated influenza vaccine (LAIV) in a fully disposable platform process. *Biotechnol Bioeng* 2010;106(6):906-17.
- Imran M, Ortiz JR, McLean HQ, et al. Relative Effectiveness of Cell-Based Versus Egg-Based Quadrivalent Influenza Vaccines in Adults During the 2019–2020 Influenza Season in the United States. *Open Forum Infect Dis* 2022;9(10):ofac532.
- Wilkins AL, Kazmin D, Napolitani G, et al. AS03- and MF59-Adjuvanted Influenza Vaccines in Children. *Front Immunol* 2017;8:1760.
- Boikos C, Fischer L, O'Brien D, Vasey J, Sylvester GC, Mansi JA. Relative Effectiveness of Adjuvanted Trivalent Inactivated Influenza Vaccine Versus Egg-derived Quadrivalent Inactivated Influenza Vaccines and High-dose Trivalent Influenza Vaccine in Preventing Influenza-related Medical Encounters in US Adults  $\geq 65$  Years During the 2017-2018 and 2018-2019 Influenza Seasons. *Clin Infect Dis* 2021;73(5):816-23.
- Trombetta CM, Kistner O, Montomoli E, Viviani S, Marchi S. Influenza Viruses and Vaccines: The Role of Vaccine Effectiveness Studies for Evaluation of the Benefits of Influenza Vaccines. *Vaccines (Basel)* 2022;10(5):714.
- Frutos AM, Price AM, Harker E, et al. Interim Estimates of 2023-24 Seasonal Influenza Vaccine Effectiveness - United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2024;73(8):168-74.
- Thompson MG, Piers N, Sue Huang Q, et al. Influenza vaccine effectiveness in preventing influenza-associated intensive care admissions and attenuating severe disease among adults in New Zealand 2012-2015. *Vaccine* 2018;36(39):5916-25.
- Dicembrini I, Silverii GA, Clerico A, et al. Influenza: Diabetes as a risk factor for severe related-outcomes and the effectiveness of vaccination in diabetic population. A meta-analysis of observational studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2023;33(6):1099-110.
- Prasad N, Huang QS, Wood T, et al. Influenza-Associated Outcomes Among Pregnant, Postpartum, and Nonpregnant Women of Reproductive Age. *J Infect Dis* 2019;219(12):1893-903.
- Håberg SE, Trogstad L, Gunnes N, et al. Risk of Fetal Death after Pandemic Influenza Virus Infection or Vaccination. *N Engl J Med* 2013;368(4):333-40.
- World Health Organization. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2025-2026 northern hemisphere influenza season. In <https://www.who.int/publications/m/item/recommended-composition-of-influenza-virus-vaccines-for-use-in-the-2025-2026-nh-influenza-season>; updated February 28, 2025.
- Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D. mRNA vaccines — a new era in vaccinology. *Nat Rev Drug Discov* 2018;17(4):261-79.
- Doria-Rose N, Suthar MS, Makowski M, et al. Antibody persistence through 6 months after the second dose of mRNA-1273 vaccine for Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384(23):2259-61.
- Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet* 2021;397(10269):99-111.
- Heath PT, Galiza EP, Baxter DN, et al. Safety and efficacy of the NVX-CoV2373 Covid-19 vaccine. *N Engl J Med* 2021;385(13):1172-83.
- CDC. People with Certain Medical Conditions and COVID-19 Risk Factors. In <https://www.cdc.gov/covid/risk-factors/index.html>; updated June 11, 2025.
- Tsai HC, Yang YF, Pan PJ, Chen SC. Disease burden due to COVID-19 in Taiwan: Disability-adjusted life years (DALYs) with implication of Monte Carlo simulations. *J Infect Public*

- Health 2023;16(6):884-92.
22. Meslé MMI, Brown J, Mook P, et al. Estimated number of lives directly saved by COVID-19 vaccination programmes in the WHO European Region from December, 2020, to March, 2023: a retrospective surveillance study. *Lancet Respir Med* 2024;12(9):714-27.
23. Yao Z, Zhang L, Duan Y, Tang X, Lu J. Molecular insights into the adaptive evolution of SARS-CoV-2 spike protein. *J Infect.* 2024;88(3):106121.
24. Hall V, Foulkes S, Insalata F, et al. Protection against SARS-CoV-2 after Covid-19 Vaccination and Previous Infection. *N Engl J Med.* 2022;386(13):1207-20.
25. Patone M, Mei XW, Handunnetthi L, et al. Risks of myocarditis, pericarditis, and cardiac arrhythmias associated with COVID-19 vaccination or SARS-CoV-2 infection. *Nat Med* 2022;28(2):410-22.
26. Pardi N, Hogan MJ, Weissman D. Recent advances in mRNA vaccine technology. *Curr Opin Immunol* 2020;65:14-20.
27. Lavelle EC, Ward RW. Mucosal vaccines—fortifying the frontiers. *Nat Rev Immunol* 2022;22(4):236-50.
28. Bahrami Y, Bolideei M, Mohammadzadeh S, et al. Applications of artificial intelligence and nanotechnology in vaccine development. *Int J Pharm* 2025;684:126096.

# An overview of Respiratory Tract Vaccines of Flu and COVID-19

Min-Hung Wang<sup>1</sup>, Tien-Heng Ku<sup>2</sup>, Chun-Yu Lin<sup>3</sup>

*<sup>1</sup>Division of Hematology & Oncology, Department of Internal Medicine,  
Kaohsiung Medical University Hospital*

*<sup>2</sup>Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine,  
Kaohsiung Medical University Gangshan Hospital*

*<sup>3</sup>Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine,  
Kaohsiung Medical University Hospital*

Respiratory viral infections, such as influenza and COVID-19, pose a long-term threat to global health, and the development of vaccines is crucial for prevention and control. Inactivated influenza vaccines have evolved over the years and can be categorized into four major platforms: egg-based, cell-based, recombinant protein, and adjuvanted vaccines. Cell-based vaccines eliminate the issue of “egg adaptation,” thereby improving antigenic match, while adjuvanted vaccines enhance immune responses in older adults and prolong antibody durability. The effectiveness of influenza vaccines is strongly influenced by antigenic matching and provides substantial benefits for high-risk populations such as individuals with diabetes and pregnant women. COVID-19 vaccines primarily utilize three platforms: mRNA, viral vector, and protein subunit, significantly reducing the risks of severe disease and mortality following infection. mRNA vaccines demonstrate high efficacy but require cold storage; viral vector vaccines elicit strong cellular immune responses but are associated with rare thrombotic events; and protein subunit vaccines offer excellent safety and tolerability, although they may exhibit slower adaptability to viral evolution. Widespread vaccination has yielded meaningful public health benefits across diverse populations. Future vaccine development will focus on broad-spectrum, long-lasting, and enhanced safety, integrating emerging technologies such as nanoparticle delivery systems, mucosal immunization strategies, and artificial intelligence-assisted antigen design to establish more flexible and sustainable respiratory disease prevention strategies.