內科醫師流感教育課程

為什麼我們必須關注流感？

從疫情變遷、病毒分子機轉、跨物種傳播，到高致病力 H5N1 與感染管制

李雋元 醫師　高雄醫學大學附設中和紀念醫院 感染科

流感不是「小感冒」—它是每年造成數十萬人死亡、且隨時可能引發下一場大流行的公共衛生威脅

- 季節性流感每年造成全球約 3–5 百萬例重症、29–65 萬例死亡，並帶來龐大的社會經濟負擔。
- COVID-19 疫情期間流感活動大幅下降，形成「免疫空窗」，疫情後可能出現反彈與非典型流行。
- 高致病力 H5N1（clade 2.3.4.4b）已擴散至五大洲、感染 80 餘種哺乳類，並在美國乳牛群造成前所未見的疫情。

本演講希望達成的三個「為什麼」

為什麼要關注疫情變遷

- 掌握 COVID-19 前後的流行動態，理解反彈與大流行風險的科學根據。

為什麼要接種疫苗

- 理解抗原漂變/移型與宿主免疫，才知道每年打疫苗的必要性。

為什麼要警覺禽鳥暴露

- 認識水鳥宿主、豬混合器與 H5N1，才懂職業暴露防護的重要性。

本課程分為六大主軸

01

流行病學變遷

COVID-19 前後疫情與反彈風險

02

歷史與演化

數百年來的流感大流行

03

病毒分子結構

基因體、蛋白與致病機轉

04

跨物種傳播機轉

受體、聚合酶與宿主限制因子

05

生態學關鍵角色

水鳥、豬混合器與 H5N1

06

臨床與感染管制

病程、併發症、風險因子與防護

完成本課程後，與會者應能達成以下五項學習目標

目標 1　描述 COVID-19 疫情前後季節性流感的流行動態，並說明疫情後反彈的免疫學基礎。

目標 2　回顧流感歷史上的四次大流行（1918、1957、1968、2009），並解釋抗原漂變與移型的差異。

目標 3　說明流感病毒的八段基因體、主要蛋白與複製週期，並連結至其致病機轉。

目標 4　闡述避免跨物種傳播的關鍵分子屏障（受體專一性、ANP32A、pH 穩定性、MxA/BTN3A3）。

目標 5　解釋水鳥為病毒庫、豬為混合器、以及高致病力 H5N1 的公共衛生意涵，並列出感染管制要點。

主軸 01

流行病學變遷

為什麼要擔心 COVID-19 疫情後的流感反彈？

流感是「常見卻致命」—每年全球高達十億人感染、數十萬人死亡

~10 億	3–5 百萬	29–65 萬	R_0 1.2–1.3
每年全球感染人數（占世界人口 10–15%）	每年重症病例	每年呼吸道相關死亡	季節流行初期的基本再生數

- 潛伏期短（通常 1–4 天），症狀出現前後傳染力最強，造成社區內快速傳播。
- 兒童接觸率高、排毒量大且時間長，是社區流行的重要放大者。
- 死亡主要集中於 ≥65 歲長者與慢性病族群；孕婦、幼兒亦為高風險。

流感靠飛沫與氣膠快速傳播，並具有明顯季節性—這正是非藥物介入有效的原因

傳播途徑

- 咳嗽、噴嚏、說話、呼吸產生的感染性呼吸道顆粒
- 亦可能經接觸受污染表面（fomites）
- 無症狀/發病前個體也會傳播，增加防控難度
- 好發於家庭、學校、職場等密閉室內環境

季節性

- 溫帶地區（北美、歐洲）冬季達高峰
- 驅動因子：低濕度、低溫、室內群聚
- 熱帶/亞熱帶常全年流行，高峰較不明顯，有時與雨季相關
- 台灣屬亞熱帶，需注意跨季節監測

臨床連結：為什麼這對內科醫師重要？

- 了解傳播途徑，才能在門診/病房正確採取飛沫與接觸防護、避免院內傳播。
- 了解季節性，才能適時提醒高風險病人接種疫苗、及早使用抗病毒藥物。



Travel restrictions



Environmental disinfection



Messaging on handwashing



Lockdowns



Physical distancing



Use of face coverings

COVID-19 期間流感幾近消失，卻也留下「免疫空窗」—這是疫情後反彈的核心憂慮

疫情期間：驟降

- 廣泛的非藥物介入（手部衛生、口罩、社交距離）使流感活動大幅下降。

永久改變：B/Yamagata

- B 型流感 Yamagata 譜系自 2020 年初起未再被偵測到，可能已滅絕。

疫情後：反彈風險

- 群體對流感的暴露減少形成免疫空窗，疫情後可能出現規模或時序不典型的流行。

為什麼要特別警覺？

- NPI 曾證明可顯著壓低流感活動—反過來說，NPI 解除後易見反彈。
- 抗原持續漂變 + 群體免疫下降，使得下一波流行更難預測。
- 這說明「每年重新配方的疫苗」與持續監測（GISRS）為何不可或缺。

主軸 02

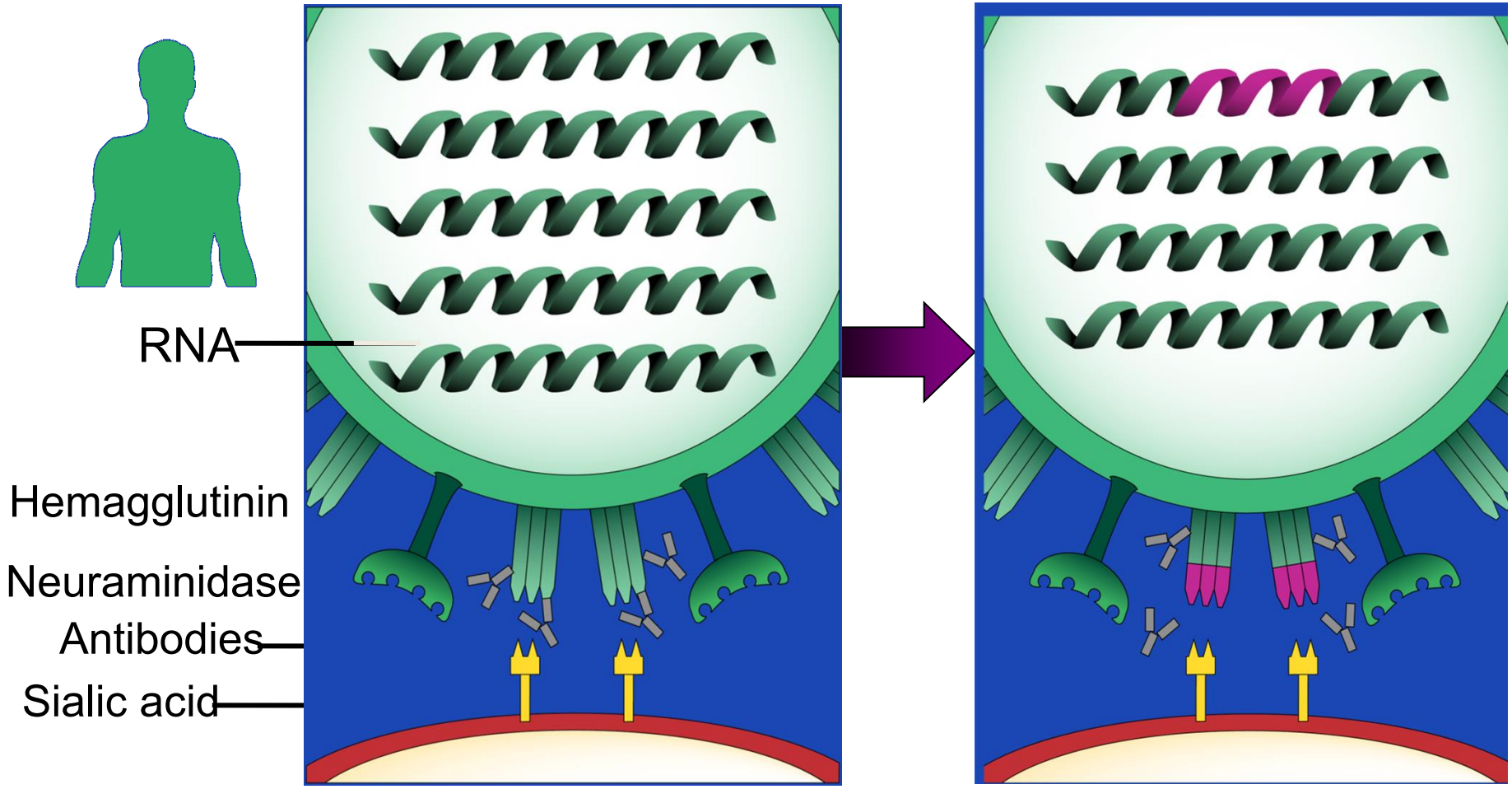
歷史與演化

數百年來的流感大流行——為什麼「新亞型」會週期性地重創人類？
歷史告訴我們：大流行不是會不會發生，而是何時發生。

20–21 世紀四次流感大流行，皆源自「抗原移型」產生的全新亞型

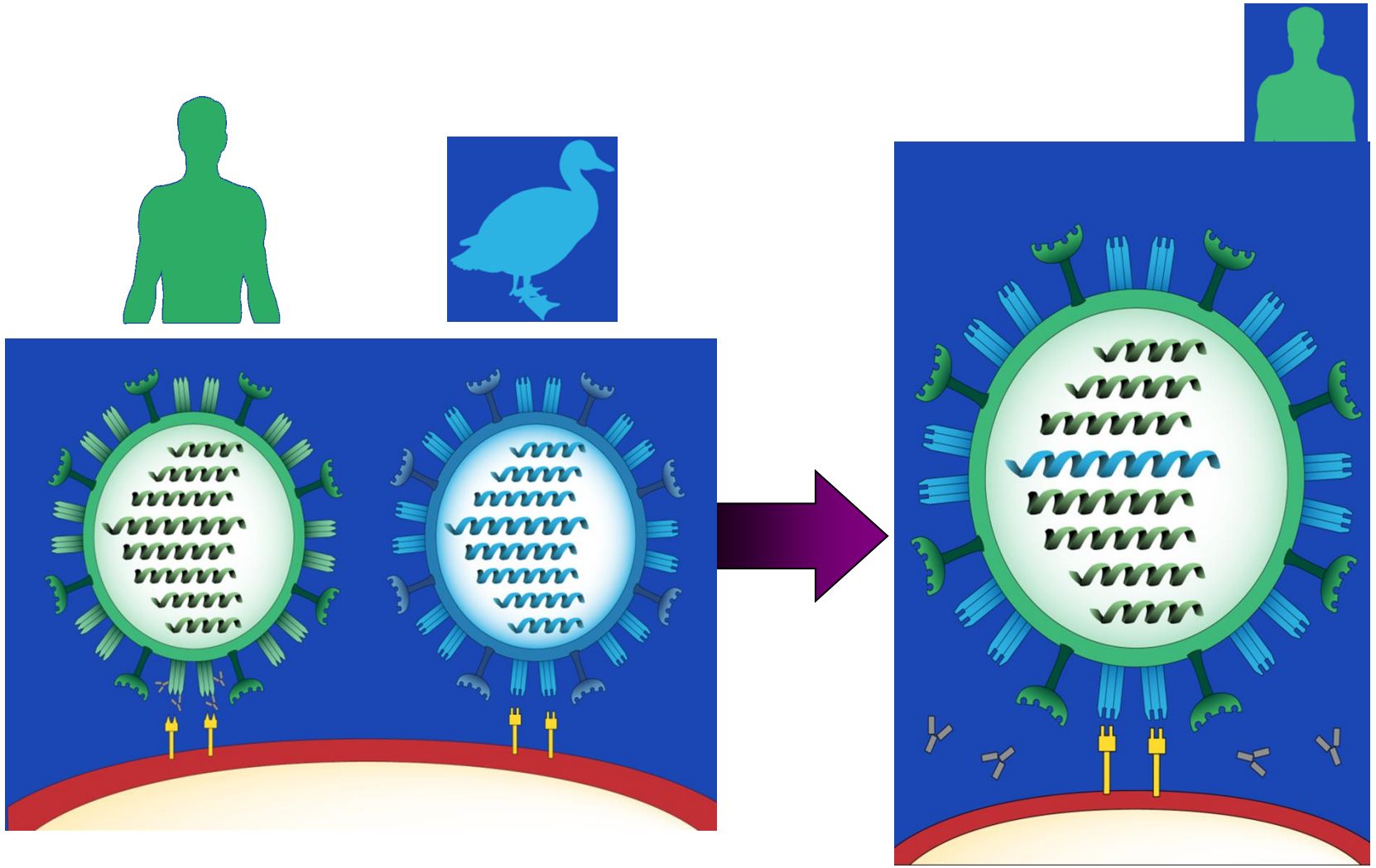
1918	1957	1968	2009
H1N1	**H2N2**	**H3N2**	**H1N1pdm09**
「西班牙流感」—完全禽源病毒獲得感染人類的能力；感染下呼吸道，致病力極高。	人類與禽流感病毒重組（帶入禽源 PB1）；H2N2 出現後 H1N1 消失達 20 年。	人類與禽流感病毒重組（禽源 PB1）；H3N2 迄今仍持續流行。	人、禽、豬三源重組（豬為混合器）；至今仍為季節性流行株之一。

抗原的漂變(Antigenic Drift)



血球凝集素 (Hemagglutinin) 神經胺酸酶 (Neuraminidase)　抗體 (Antibody)

抗原性轉變(Antigenic Shift)



季節流行來自「抗原漂變」，大流行來自「抗原移型」—兩者機轉不同、後果迥異

抗原漂變 Antigenic Drift

- HA/NA 逐步累積點突變
- 使病毒逃避既有免疫
- 造成每年季節性流行
- → 是「每年更新疫苗」的原因
- 變化較漸進、可部分預測

抗原移型 Antigenic Shift

- 經重組（reassortment）帶入全新 HA 亞型
- 人群缺乏既有免疫
- 導致不可預測的大流行
- → 是「大流行威脅」的來源
- 僅發生於 A 型流感病毒

歷史反覆證明：只要禽源基因能跨越物種屏障，下一次大流行就可能發生

重組的驚人潛力

- 兩株流感病毒共同感染同一細胞，理論上可產生 $2^8-2 = 254$ 種新的基因組合——這是移型的分子基礎。

屏障存在但非牢不可破

- 禽源病毒需獲得多項哺乳類適應性狀態；歷史上這些屏障已被跨越四次。

貫穿訊息

「認識過去的大流行，才能理解今日對 H5N1 的高度警戒——這也強調『為何要打疫苗、為何要注意禽鳥暴露』的歷史依據。」

主軸 03

病毒分子結構與致病機轉

為什麼流感如此善變又難纏？答案藏在它的八段基因體與蛋白之中。
先看懂結構，才能理解致病、變異與疫苗設計。

流感屬正黏液病毒科，以 HA/NA 表面醣蛋白分型

- 屬 Orthomyxoviridae 科、Alphainfluenzavirus 屬；為套膜、單股負股 RNA 病毒。
- 臨床相關者為 A 型與 B 型；A 型分為 19 種 HA 與 11 種 NA 亞型；B 型分 Victoria、Yamagata 兩譜系。
- 野生水鳥中已發現 H1–H16、H19 與 N1–N9；H17/H18、N10/N11 僅見於蝙蝠。

命名法（範例）

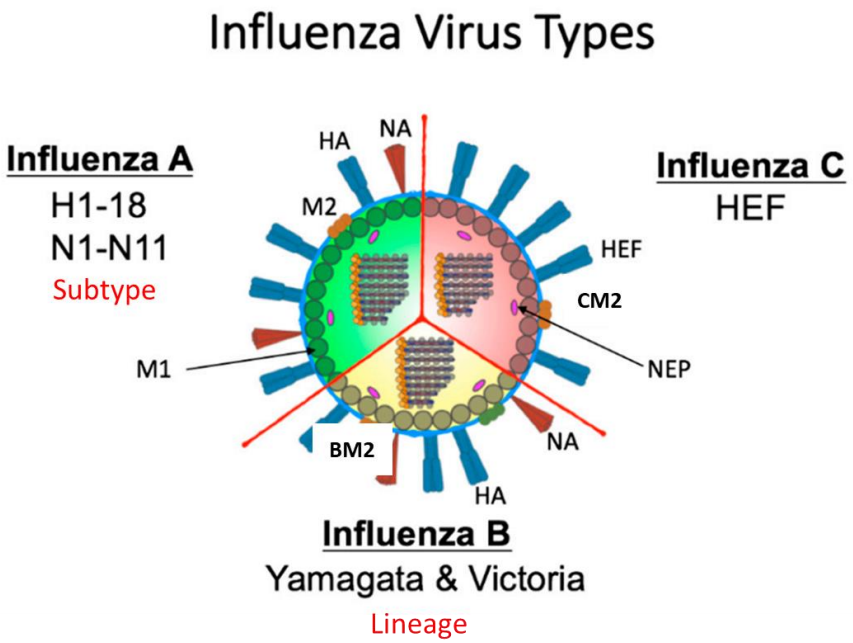
型別 / 分離地 / 序號 / 年份（非人類宿主須加物種）

- A/New York/1/2025 (H3N2)
- A/chicken/New York/123/2024 (H5N1)

禽流感致病力分級（WOAH）

以雞隻靜脈接種判定：
- 10 日內死亡率 >75%，或 IVPI >1.2 → 高致病力（HPAI）
- 大多數病毒為低致病力（LPAI）

流感病毒的基本結構與分型



- 正黏液病毒科（Orthomyxoviridae）
- 基因體含8段（ A、B型）或7段（ C、D型）單股RNA
- 依NP及M蛋白可分為A型、B型、C型及D型
  - A型：人畜共通，會感染人類、哺乳動物與鳥類
  - B型：只會感染人類
  - C型：感染人類後不造成明顯臨床症狀
  - D型：目前僅主要感染豬與牛，對人類是否有致病性仍未知
- A型流感又可依外套膜上的HA與NA 2種醣蛋白分為各種分型
  - 血球凝集素（Hemagglutinin, HA），共有18種
  - 神經胺酸酶（Neuraminidase, NA），共有11種

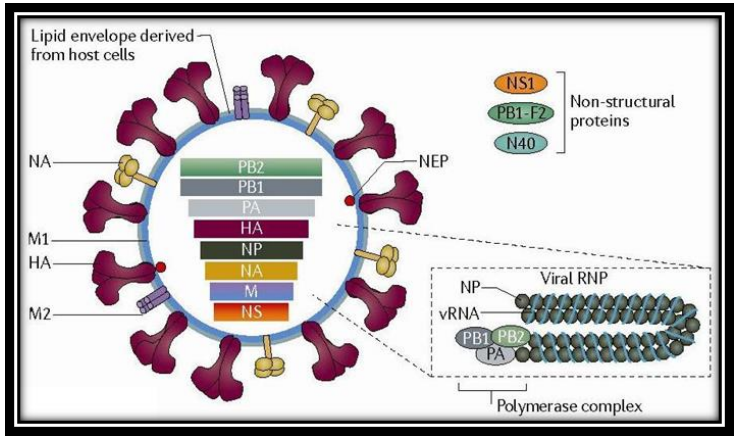
	A型流感病毒	B型流感病毒	C型流感病毒
基因結構	有八個基因片段	有八個基因片段	有七個基因片段
病毒體結構	11個蛋白質	11個蛋白質	9個蛋白質
抗原變異種類	Antigenic drift, antigenic shift	Antigenic drift	Antigenic drift
抗原變異性	變異性大, 可能會發生抗原性大變異, 會產生一個新的病毒株	抗原變異性較穩定	抗原性非常穩定
自然界宿主	人, 豬, 馬, 禽鳥類, 哺乳動物	人, 海豹	人, 豬
引起疾病嚴重度	高危險群感染後容易引發嚴重併發症, 且所引起之症狀最嚴重	引起症狀較A型輕微, 通常會於老年人及幼童等高危險群發生嚴重併發症	症狀較輕微, 甚至無症狀
發生流行程度	易發生變異, 如出現一種新的病毒亞型, 將會引起	引可能發生”Antigenic drift”, 故恐會引起地	無季節性

- A 型流感病毒除了感染人類，還可能出現**跨物種**間的傳播，如豬、馬、雞、鴨等，而 B 型則至今**只**曾出現在人類（其餘只有在雪貂和海豹有表現出對B型流感的敏感性）。
- 只有A型與B型可以引起大規模的季節性流行。

八段負股 RNA 各司其職—分段基因體正是重組（移型）得以發生的結構前提

1 PB2	聚合酶次單元；宿主範圍關鍵（如 627）	**5 NP**	核蛋白；構成 vRNP、受 MxA/BTN3A3 限制
2 PB1	聚合酶次單元；PB1-F2 拮抗免疫	**6 NA**	神經胺酸酶；釋放子代病毒（主要抗原）
3 PA	聚合酶次單元；PA-X 降解宿主 RNA	**7 M**	M1 基質蛋白、M2 離子通道
4 HA	血球凝集素；受體結合與膜融合（主要抗原）	**8 NS**	NS1 拮抗干擾素、NEP 核輸出

重點：分段的 RNA 基因組使兩株病毒共感染時可交換基因片段（reassortment）。這是抗原移型與新亞型誕生的根本機制，也是為什麼流感具有大流行潛力。



從受體結合到出芽釋放—複製週期的每一步都是宿主適應與抗病毒藥物的靶點

① 附著

HA 結合細胞表面唾液酸受體

② 內吞

受體媒介的內吞作用

③ 融合/脫殼

低 pH 觸發 HA 構型變化；M2 通道酸化

④ 入核

vRNP 經細胞機制輸入細胞核

⑤ 轉錄/複製

RdRp 進行 cap-snatching；依賴宿主 ANP32A

⑥ 轉譯

mRNA 於核糖體轉譯病毒蛋白

⑦ 輸出/組裝

vRNP 經 NEP/M1 輸出、於細胞膜組裝

⑧ 出芽/釋放

NA 切除唾液酸，釋放子代病毒

臨床連結：NA 抑制劑（oseltamivir）與 PA 抑制劑（baloxavir）分別阻斷步驟⑧與⑤——這也是為何抗病毒藥須「及早」使用。

疾病嚴重度取決於病毒複製位置與宿主免疫反應—過度發炎可致「細胞激素風暴」

季節性流感（多為輕症）

- 人類適應株主要在上呼吸道複製，發炎受控、多能痊癒。免疫由 CD8 T 細胞（辨識保守內部蛋白）與 B 細胞（中和抗體）協同清除。

1918 H1N1 與 HPAI H5Nx/H7Nx（重症）

- 可感染下呼吸道，過度活化先天免疫、產生大量前發炎細胞激素與趨化因子（細胞激素風暴），造成免疫病理與嚴重組織傷害。

- NS1 為主要干擾素拮抗蛋白；PB2、PB1-F2、PA-X 亦協助逃避先天免疫。
- 組織駐留記憶 T 細胞辨識保守表位，可提供對漂變/異源株的交叉保護——這是廣效疫苗的希望所在。
- H5N1 重症與高病毒量、高細胞激素血症相關（de Jong 等，2006）。

主軸 04

跨物種傳播與大流行的分子途徑

為什麼禽流感通常不會人傳人？又是什麼讓它「有可能」跨越屏障？

第一道屏障：禽病毒偏好 α2,3、人病毒偏好 α2,6 唾液酸受體

禽流感病毒

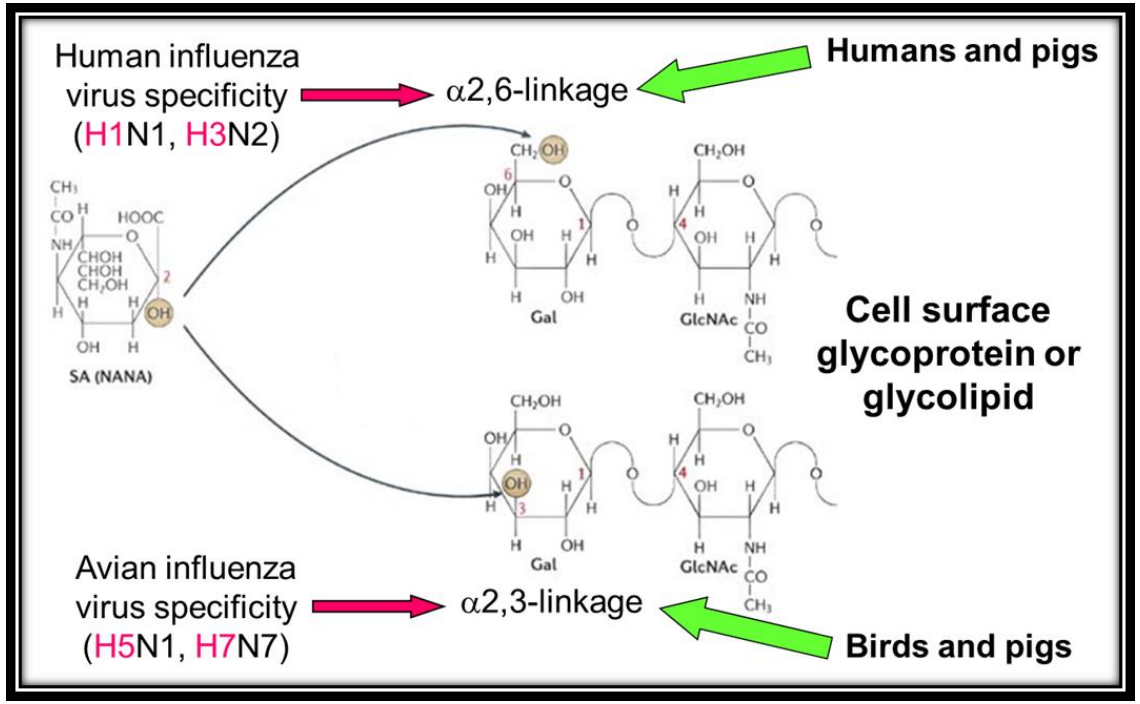
- HA 偏好結合 α2,3-連結唾液酸。
- 人類體內 α2,3 受體主要分布於「下呼吸道」—這解釋了禽流感為何常造成嚴重肺炎但不易人傳人。

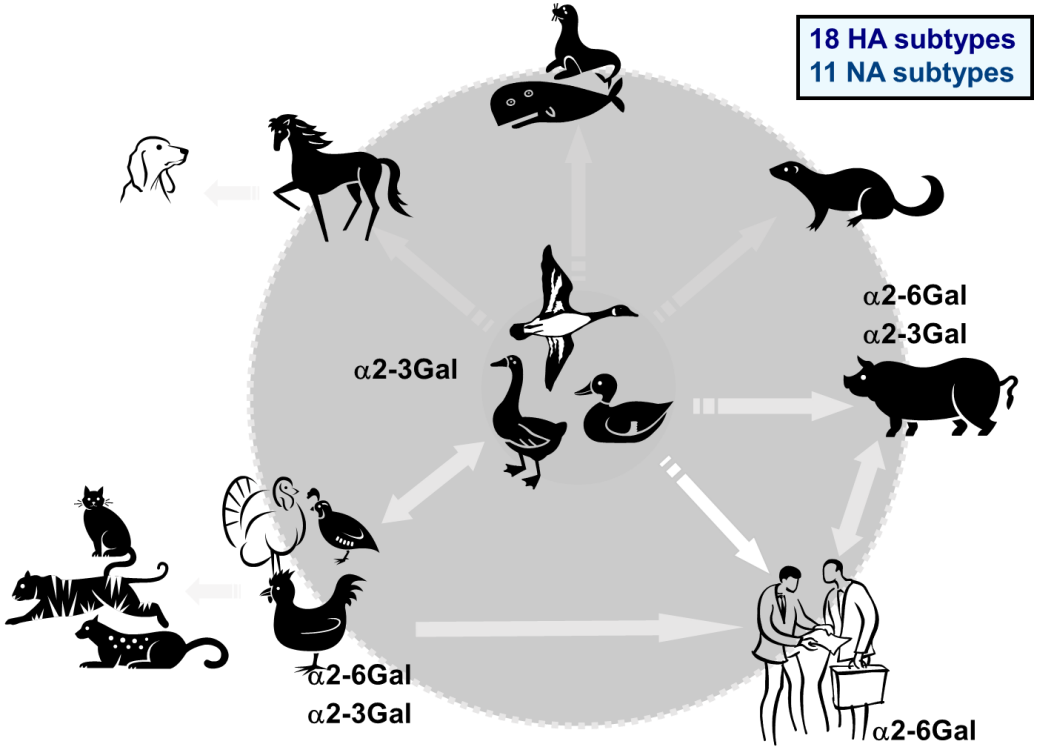
人類適應病毒

- HA 偏好結合 α2,6-連結唾液酸。
- 人類「上呼吸道」以 α2,6 為主—這使病毒易於在上呼吸道複製並經飛沫有效人傳人。

- α2,3→α2,6 的受體轉換由 HA 特定胺基酸取代驅動（如 N182K、Q222L、G224S 等，實驗條件下）。
- 完全轉換並非絕對必要——部分大流行株呈「雙專一性」；醣鏈拓撲、長度與岩藻醣化也會調節結合。
- H5N1 乳牛株對 3′-sialyl Lewis X（岩藻醣化 α2,3）親和力增加（HA T195I/K218Q/S223R），可能擴大宿主範圍。

受體專一性 · RECEPTOR





流感病毒藉由血球凝集素HA和宿主細胞的表面接受器唾液酸（sialic acid）結合，進而與細胞膜融合，感染宿主細胞。

--鳥類的呼吸道細胞的唾液酸是以α2,3方式與半乳糖結合（SAα2,3Gal），只能和禽流感病毒結合。

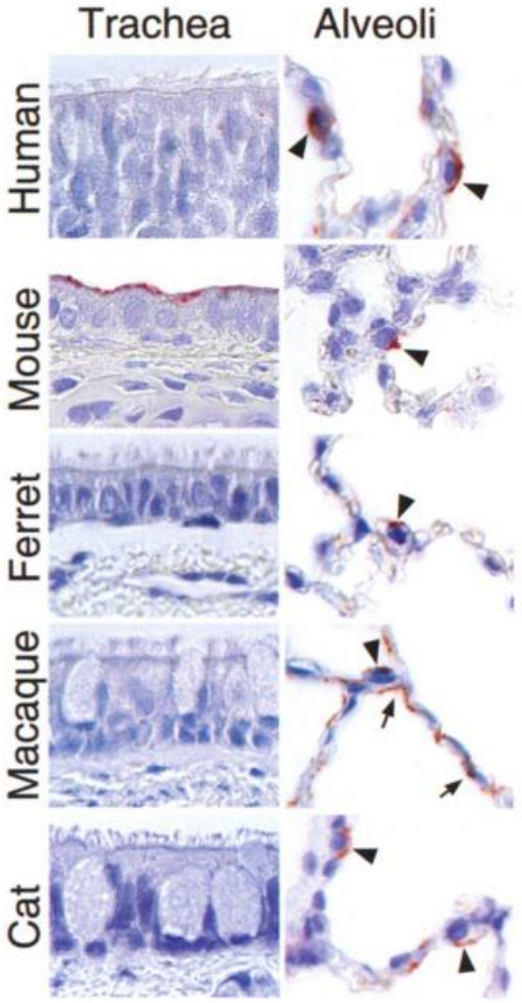
--而人類呼吸道細胞的唾液酸是以α2,6方式和半乳糖結合（SAα2,6Gal），只能和人類流感病毒結合。

這種病毒與接受器的結合是有專一性的，也是流感病毒感染為何會有物種障礙的原因之一。

關鍵證據：H5N1 主要附著於人類「下呼吸道」——解釋其重症但低傳播的雙重特性

上呼吸道 (α2,6 為主)

下呼吸道 / 肺泡 (α2,3 為主)



第二、三道屏障：HA 的 pH 穩定性，以及 HA–NA 功能平衡

HA 的 pH 穩定性

人病毒膜融合所需 pH 通常較禽病毒低。
提高 HA 酸穩定性的取代（如 H103Y、T315I）可防止病毒在空氣中提早失活，促進傳播——是空氣傳播的關鍵之一。

HA–NA 功能平衡

NA 切除唾液酸以釋放子代病毒、避免聚集並穿透黏液。
NA 莖部長度與第二唾液酸結合位（2SBS）影響此平衡；短莖 NA 會限制哺乳類間傳播（雪貂實驗）。

整合觀點：跨物種傳播不是「單一突變」就能達成，而是需要受體、pH 穩定性、聚合酶、免疫逃避等「多項狀態同時到位」——目前 H5N1 尚未同時具備所有條件，但持續累積中，因此監測至關重要。

Bellido-Martín B, et al. Evolution, spread and impact of HPAI H5 viruses. Nat Rev Microbiol. 2026;24:45.

第四道屏障：禽病毒聚合酶須改用「哺乳類 ANP32A」才能在人類細胞高效複製

- 多數禽流感病毒的 RdRp 在哺乳類細胞複製不良—這是重要的宿主限制。
- PB2 的 E627K、D701N、T271A 等取代可提升哺乳類細胞中的聚合酶活性，且常於 H5N1 疫情中被偵測到。
- 分子機制：E627K 使禽 RdRp 能利用哺乳類的短型 ANP32，增強病毒 RNA 合成（Long 等，2016）。

為什麼要監測這些突變？

- 這些「哺乳類適應標記」是大流行風險的預警訊號，須納入基因體監測（Suttie 等，2019 之標記清單）。
- 偵測到適應性突變 → 觸發強化的圍堵與緩解措施—這正是主動式監測的價值。

第五道屏障：人類先天免疫的 MxA 與 BTN3A3 可限制禽流感—病毒須突變才能逃脫

MxA

- 人類干擾素誘導基因，可攔截入核的病毒核糖核蛋白。
- NP 上一組胺基酸取代可使病毒逃避 MxA 抑制（於體內外皆證實）。

BTN3A3

- 近年發現的宿主限制因子，於基因體複製階段抑制禽（非人）流感。
- NP 第 52、313 位取代決定抗性；許多 clade 2.3.4.4b 病毒帶有抗性型 NP Y52N/H。

小結：人類細胞內建多重防線（MxA、BTN3A3、B4GALNT2 等），使禽流感難以立足。但 H5N1 clade 2.3.4.4b 已在部分病毒逐步取得逃避能力—屏障正在被侵蝕，而非固若金湯。

主軸 05

生態學關鍵角色：水鳥、豬與 H5N1

為什麼要注意禽鳥暴露？為什麼豬是「混合器」？為什麼要害怕 H5N1？
這一節，是理解職業暴露防護與 One Health 的關鍵。

野生水鳥是所有流感病毒的天然貯主—經「糞口途徑」在水域維持病毒多樣性

- 雁形目（鴨、雁、天鵝）與鴴形目（鷗、燕鷗、鴴）為低致病力病毒（LPAIV）的自然貯主。
- 水鳥感染多為無症狀，病毒於「腸胃道」複製，經泄殖腔排放；糞口途徑為水鳥間主要傳播路徑。
- 全球遷徙路線、越冬/繁殖期高密度群聚、以及在水域覓食群棲的行為，促成病毒跨地區擴散與亞型交換。
- H1–H16、H19 與 N1–N9 皆存在於野生水鳥——這是流感基因多樣性的「源頭活水」。

為什麼這對「禽鳥暴露」的警覺很重要？

- LPAIV 由野生水鳥溢出至家禽，於陸禽中可演化為高致病力病毒（HPAIV）。
- 遷徙水鳥是 H5N1 clade 2.3.4.4b 跨洲擴散的主要載體——這是全球疫情蔓延的生態學根源。

Bellido-Martín B, et al. Evolution, spread and impact of HPAI H5 viruses. Nat Rev Microbiol. 2026;24:45.

野生水禽是A型流感病毒的天然宿主

短頸野鴨



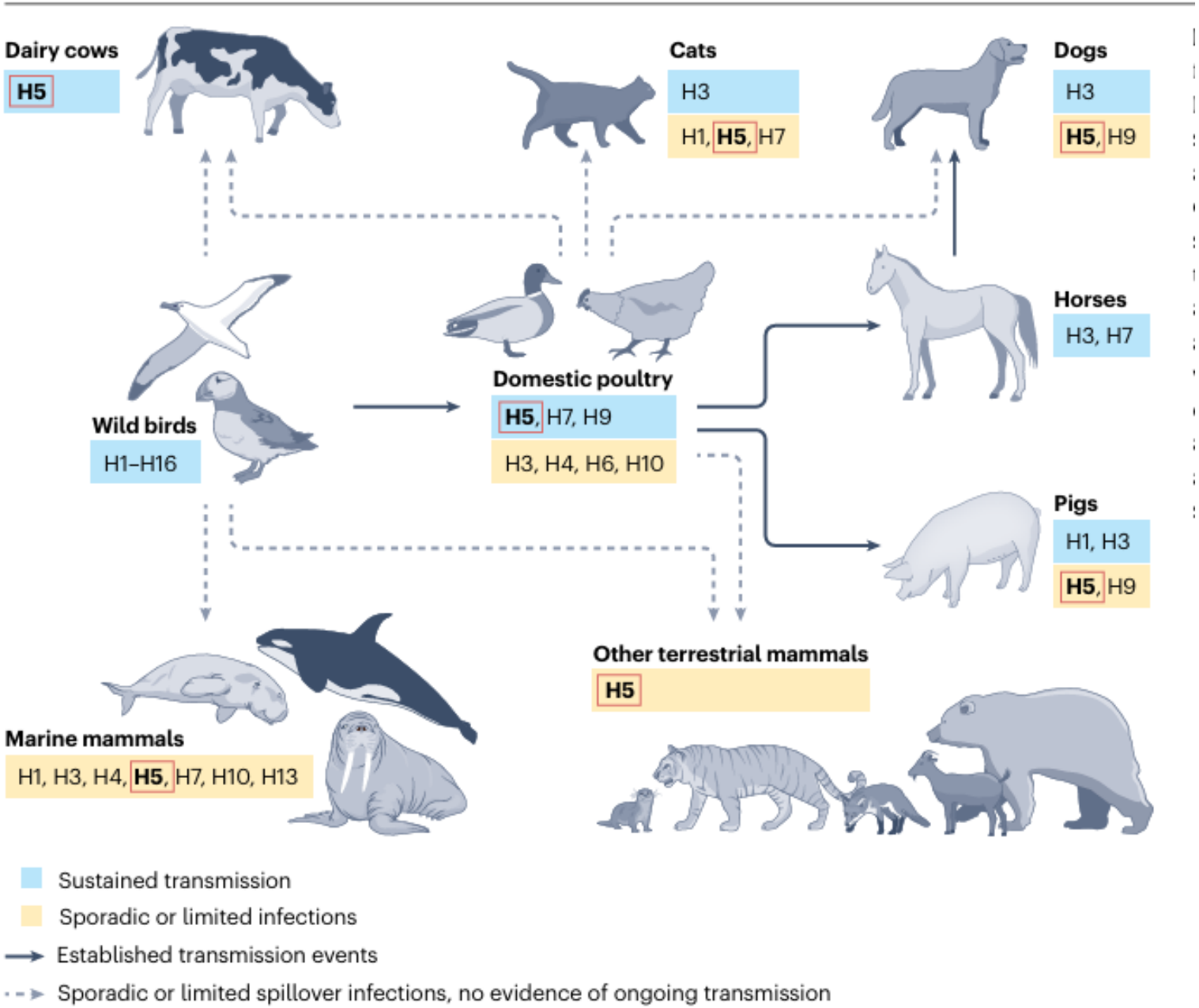
綠頭鴨



銀鷗



- 水鳥（aquatic waterfowl）是A型流感病毒的天然宿主，在牠們身上可以分離出大部分的亞型，通常感染的水鳥並不會有症狀。
- 絕大多數AIV在水禽中持續，感染多為無症狀，超過133種不同HxNy型別發現於水鳥
- 病毒在水鳥的腸道內繁殖，藉由季節性的遷徙，將流感病毒帶到世界各地，經由糞口傳播的途徑傳染給當地的家禽，或更進一步傳染給當地其它的動物。


Dairy cows
H5
Cats
H3
H1, H5, H7
Dogs
H3
H5, H9
Horses
H3, H7
Wild birds
H1–H16
Domestic poultry
H5, H7, H9
H3, H4, H6, H10
Pigs
H1, H3
H5, H9
Other terrestrial mammals
H5
Marine mammals
H1, H3, H4, H5, H7, H10, H13
Sustained transmission
Sporadic or limited infections
Established transmission events
Sporadic or limited spillover infections, no evidence of ongoing transmission

關鍵演化事件：H5/H7 在家禽中可獲得「多鹼基裂解位」，由 LPAI 轉為致命的 HPAI

低致病力 (LPAIV)

- HA 裂解位僅含單一精胺酸，由「類胰蛋白酶」辨識——僅在雞的呼吸道與腸道表現。

→ 感染侷限於呼吸道與腸道，多為輕症。

高致病力 (HPAIV)

- HA 裂解位含多個鹼基胺基酸，可由「類 furin 蛋白酶」裂解——後者在雞全身組織廣泛表現。

→ 造成系統性感染、高死亡率。

流行病學意義：1959 年蘇格蘭首度分離 HPAIV；自此 H5/H7 已有超過 50 次獨立出現事件，且頻率由 1980 年代每十年約 5 次，增至 2010 年代每十年逾 15 次——與全球家禽產量近乎倍增（1997 年 150 億隻 → 2022 年 280 億隻）同步。

Bellido-Martín B, et al. Evolution, spread and impact of HPAI H5 viruses. Nat Rev Microbiol. 2026;24:45.

H5N1（GsGd 譜系）自 1997 年香港首度致人死亡，至今已演化 25 年、擴散全球

1996–97 廣東鵝場出現 GsGd 前驅；香港 H5N1 首度造成人類死亡（活禽市場暴露）

2005 青海湖候鳥大量死亡（clade 2.2），開啟首次跨洲擴散至歐、非、中東

2014 clade 2.3.4.4 H5N8 經候鳥擴散，並越白令海峽進入北美

2021 clade 2.3.4.4b 跨大西洋（經冰島/格陵蘭）進入北美

2022–24 擴散至南美、南極；於歐美野鳥中成為「地方性流行」（enzootic）

Bellido-Martín B, et al. Evolution, spread and impact of HPAI H5 viruses. Nat Rev Microbiol. 2026;24:45.

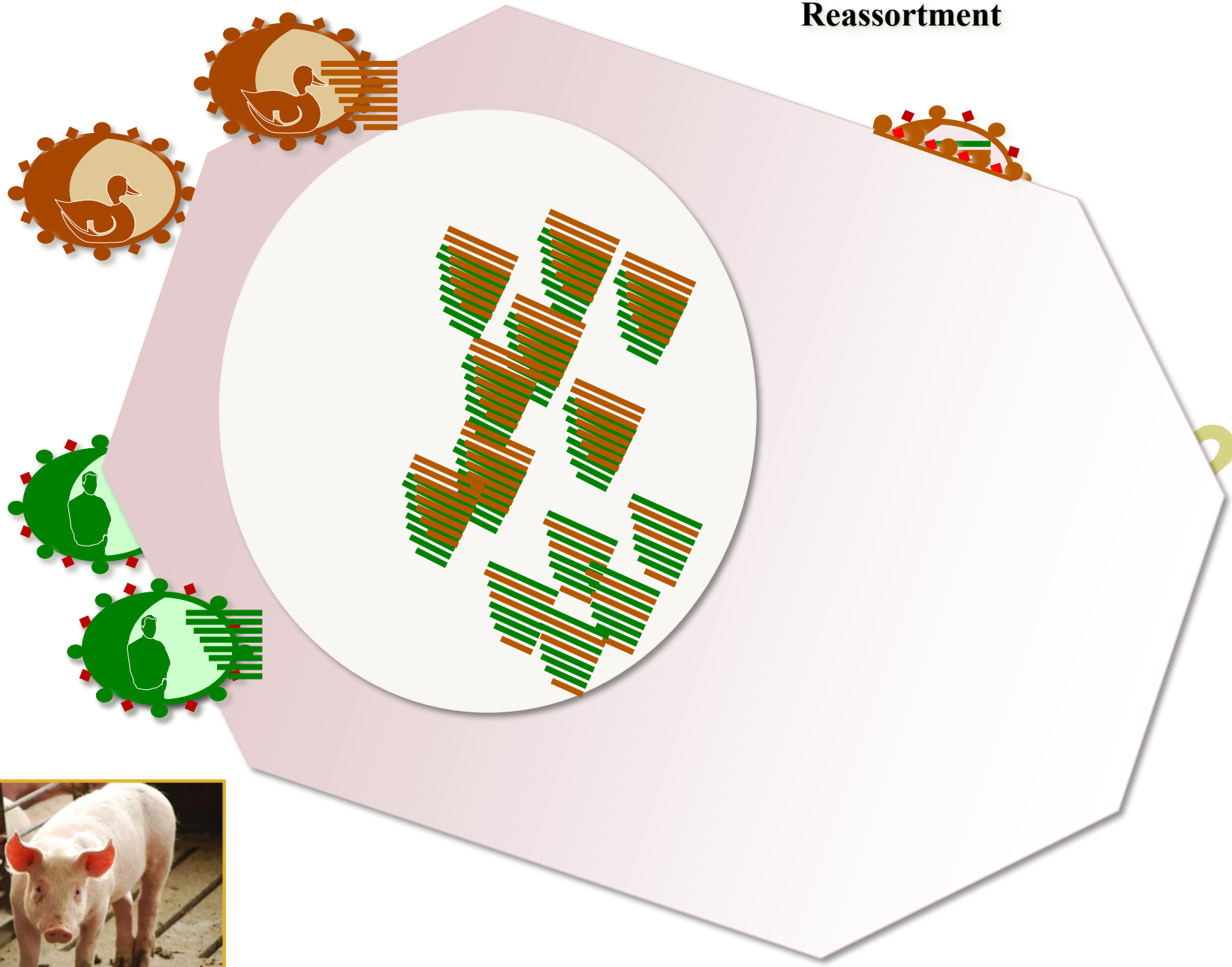
為什麼豬令人擔心？因為牠同時對禽、豬、人流感易感—是重組的理想「混合器」

禽流感病毒	豬流感病毒	人流感病毒
α2,3	H1/H3	α2,6

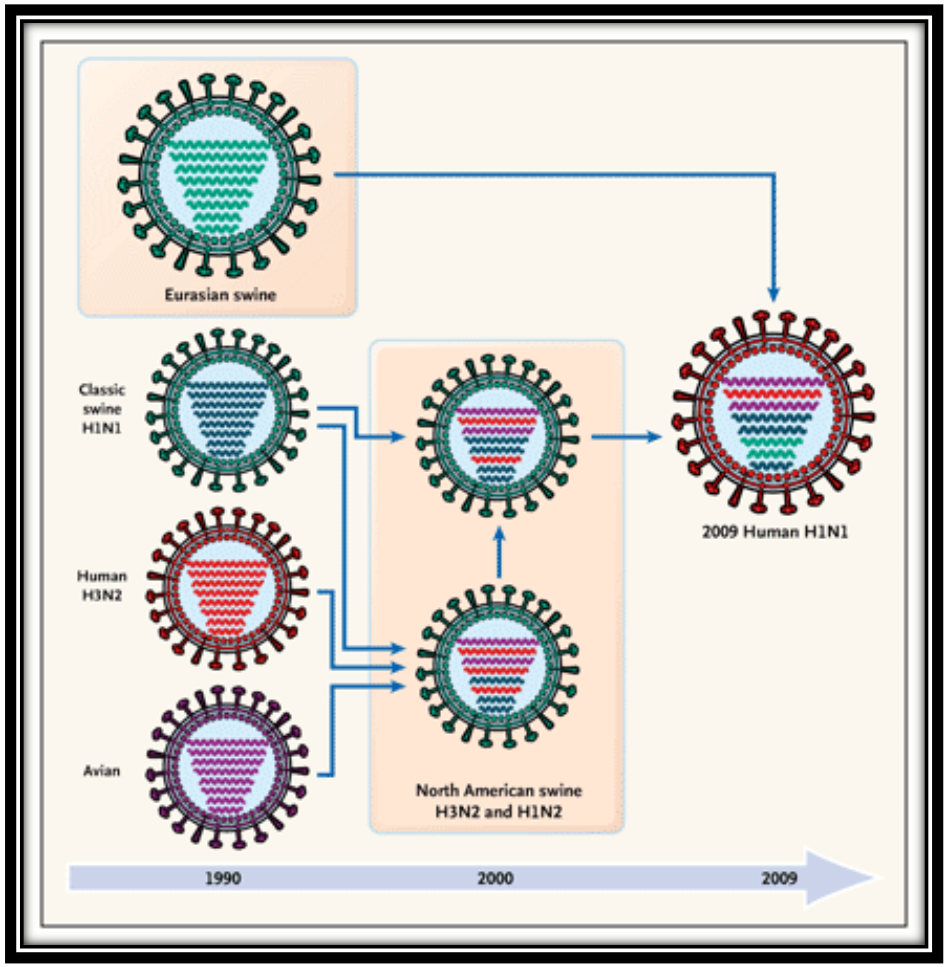
豬
混合器

- 豬對禽源、豬源與人源流感病毒皆易感，且感染多不嚴重—利於病毒在同一細胞共感染並重組。
- 2009 H1N1pdm09 大流行株即源自豬體內多譜系重組（含禽源 PB2/PA、豬源 HA/NP/NA/M/NS、人源 PB1）。
- 因此豬場的良好飼養、生物安全與監測，是阻斷下一次大流行的重要一環。

Neumann G, et al. Nat Rev Dis Primers 2026;12:51；Bellido-Martín B, et al. Nat Rev Microbiol 2026;24:45.


Reassortment

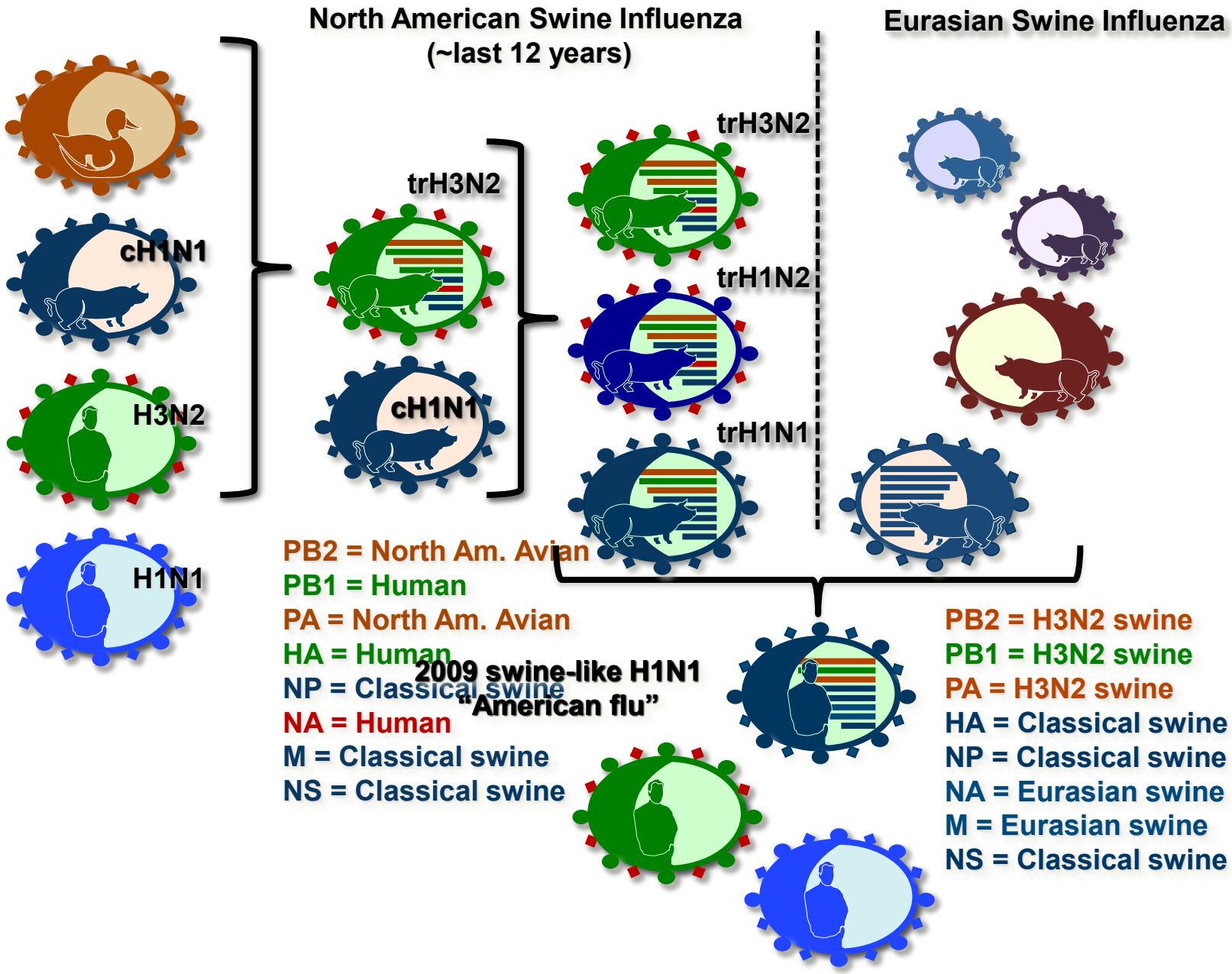
Origin of 2009 pandemic H1N1 influenza strain "quadruple reassortant"



- 2009的新型流感病毒其祖先可能在1998年之前已存在北美豬群，但僅有少量流傳，且已是人，禽及豬流感病毒基因型三重組株（triple reassortant）
- 與後來傳入北美豬群的歐亞形似禽型（Avian-like）豬流感病毒發生基因重排組，形成現有可傳播至人類身上且在人際之間大流行的病毒基因組態（gene constellation）

Trifonov et al., NEJM 361:115, 2009

Pandemic Influenza 2009 - Natural history of swine influenza



為什麼要害怕 H5N1？——因為它正史無前例地跨入哺乳類，並出現哺乳類間傳播

80+ 種	>17,000	>30,000	1,020
已感染的哺乳類物種數（clade 2.3.4.4b）	阿根廷象海豹死亡（幼獸死亡率 >95%）	南美海獅死亡（2022–23）	美國感染乳牛場數（17 州，至 2025/4/11）

- 美國乳牛疫情屬前所未見：病毒經「擠乳機」在牛間傳播，於乳腺高量複製、造成嚴重乳腺炎（B3.13 重組株）。
- 海獅、象海豹、水貂/毛皮農場等事件顯示已出現「哺乳類間傳播」——這是通往人類適應的危險一步。
- 雖然目前風險評估認為大流行風險「低」，但這些工具多評估「當下」，未計入病毒的演化潛力。

Bellido-Martín B, et al. Evolution, spread and impact of HPAI H5 viruses. Nat Rev Microbiol. 2026;24:45.

H5N1 對人類仍以「動物暴露」為主，但案例特徵正在改變—警覺不能鬆懈

- 1997 年至今全球累計 1,088 例 GsGd 譜系人類確診，其中 530 例死亡（因暴露/分型/時期不同，無法據此估算單一致死率）。
- 多數病例有家禽直接接觸史（處理、撲殺、食用生/未熟製品）；血清學顯示輕症/無症狀恐被大幅低估。
- 美國乳牛疫情：至 2025/4/3，41 例來自乳牛工作者、24 例來自家禽暴露、5 例暴露史不明。
- 接觸乳牛者最常見結膜炎或輕度上呼吸道症狀；但重症時可致神經、腸胃症狀與多重器官衰竭。

- **關鍵訊息**

目前「無持續性人傳人」的證據（僅偶發家庭群聚）。但全球人類暴露增加 + 輕症漏檢，正提高「H5N1 適應人類」的風險——這正是要注意禽鳥/動物暴露的直接理由。

Bellido-Martín B, et al. Evolution, spread and impact of HPAI H5 viruses. Nat Rev Microbiol. 2026;24:45.

主軸 06

臨床病程、併發症與感染管制

回到病床邊：流感的病程如何？哪些病人會重症？我們該如何防護？
這一節，把前面所有知識轉化為臨床行動。

季節性流感典型為「突發、可自癒」的急性呼吸道疾病—但非人人如此

典型表現

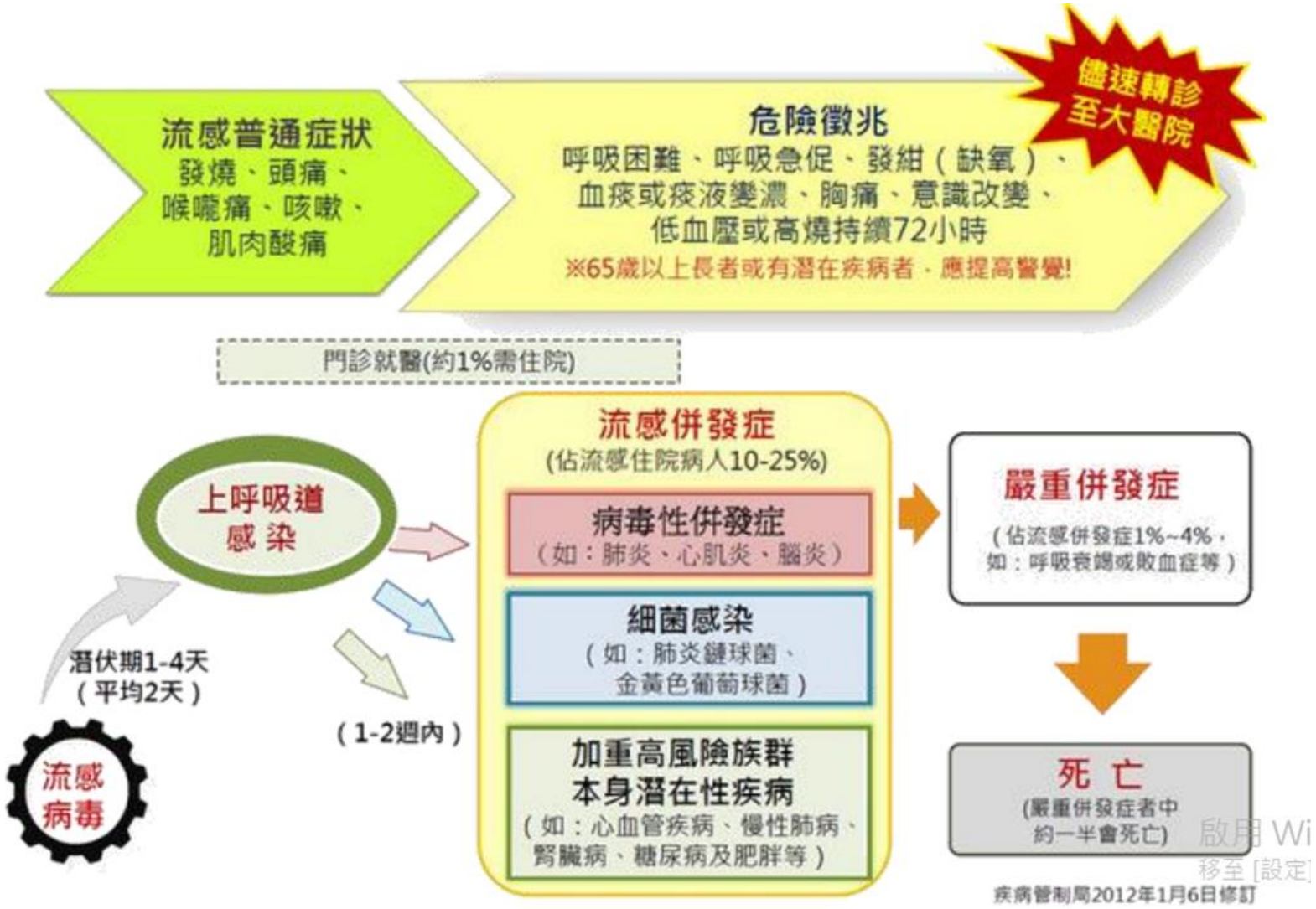
- 突發發燒、咳嗽、喉嚨痛、鼻涕
- 肌肉痠痛、疲倦
- 潛伏期 1–4 天；症狀出現前後傳染力最強
- 多數健康者約一週內恢復至基線

診斷要點

- 臨床症狀非特異，易與 SARS-CoV-2、RSV 等混淆
- 分子檢測（RT-PCR）為黃金標準，敏感度高於快篩
- 鼻咽檢體採檢陽性率最高
- 高流行期快篩陰性須謹慎判讀（偽陰性）

臨床連結：症狀無法可靠區分流感與其他呼吸道病毒，因此在流行季對高風險病人「經驗性早期抗病毒治療」與適當檢測同等重要——oseltamivir / baloxavir 須於症狀出現 48 小時內使用效果最佳。

流感病程之可能病程


流感普通症狀
發燒、頭痛、
喉嚨痛、咳嗽、
肌肉酸痛
危險徵兆
呼吸困難、呼吸急促、發紺（缺氧）、
血痰或痰液變濃、胸痛、意識改變、
低血壓或高燒持續72小時
※65歲以上長者或有潛在疾病者，應提高警覺!
儘速轉診
至大醫院
門診就醫(約1%需住院)
流感併發症
(佔流感住院病人10-25%)
病毒性併發症
（如：肺炎、心肌炎、腦炎）
細菌感染
（如：肺炎鏈球菌、
金黃色葡萄球菌）
加重高風險族群
本身潛在性疾病
（如：心血管疾病、慢性肺病、
腎臟病、糖尿病及肥胖等）
嚴重併發症
（佔流感併發症1%~4%，
如：呼吸衰竭或敗血症等）
死 亡
(嚴重併發症者中
約一半會死亡)
上呼吸道
感 染
潛伏期1-4天
（平均2天）
流感
病毒
（1-2週內）
疾病管制局2012年1月6日修訂

流感的危險在於併發症——尤其是肺炎與細菌次發感染

肺炎

- 最常見的嚴重併發症；可為原發病毒性或細菌次發性；≥65 歲住院者尤常見

細菌次發感染

- 流感後細菌共感染顯著增加重症與死亡風險

慢性病惡化

- 心血管、肺部、糖尿病等基礎疾病可被誘發或惡化

重症/器官衰竭

- 呼吸衰竭、敗血症、（新型病毒）腦炎、多重器官衰竭

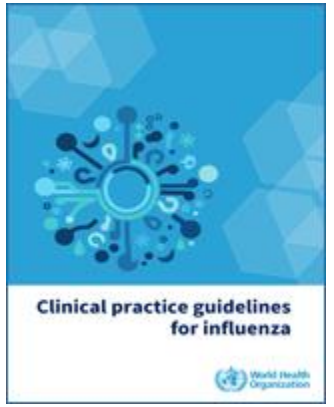
功能衰退

- 長者住院後可能失能、日常生活功能下降、恢復不佳

死亡後延

- 部分死亡發生在存活出院後——出院非等於痊癒

WHO definitions of disease severity for influenza



- Non-severe influenza

  - 不複雜、非重症的流感通常表現為突然出現的咳嗽、頭痛、肌肉和關節疼痛、極度疲倦、喉嚨痛及流鼻水，可伴有或不伴有發燒。多數人在一週內就能自行退燒並緩解其他症狀，無需接受醫療處置。凡未符合任何重症標準者，即歸類為輕度流感。

- Severe influenza

  - 流感病毒亦可能引發重症，例如敗血症、敗血性休克、重症肺炎、急性呼吸窘迫症候群（ARDS）、多重器官衰竭，或使既有慢性病惡化，甚至導致死亡。此類情況通常需要住院治療，在一些嚴重或危重病例中，還需給予氧氣、機械通氣（侵入式或非侵入式）及／或升壓藥物治療。
  - 若患者感染致死率較高或重症風險尚未明朗的新型A型流感，即使未符合上述重症標準，也應視為「重症流感」。

World Health Organization; 2024.

辨識高風險族群—這是「該優先接種疫苗、優先治療」的臨床依據

≥65 歲長者

- 流感相關住院率最高；死亡多集中於此族群，尤其 ≥85 歲

幼兒

- <5 歲、尤其 <2 歲重症風險高；兒童亦為重要傳播者

孕婦

- 流感相關住院風險增加

慢性病

- 糖尿病、心血管疾病、肺部疾病等基礎疾病

免疫低下 / HIV

- 病毒清除延遲、病程延長、併發症增加

醫療資源受限地區

- <5 歲流感死亡約 99% 發生於中低收入國家

流感最常見的共同感染菌種是肺炎鏈球菌 和金黃色葡萄球菌。

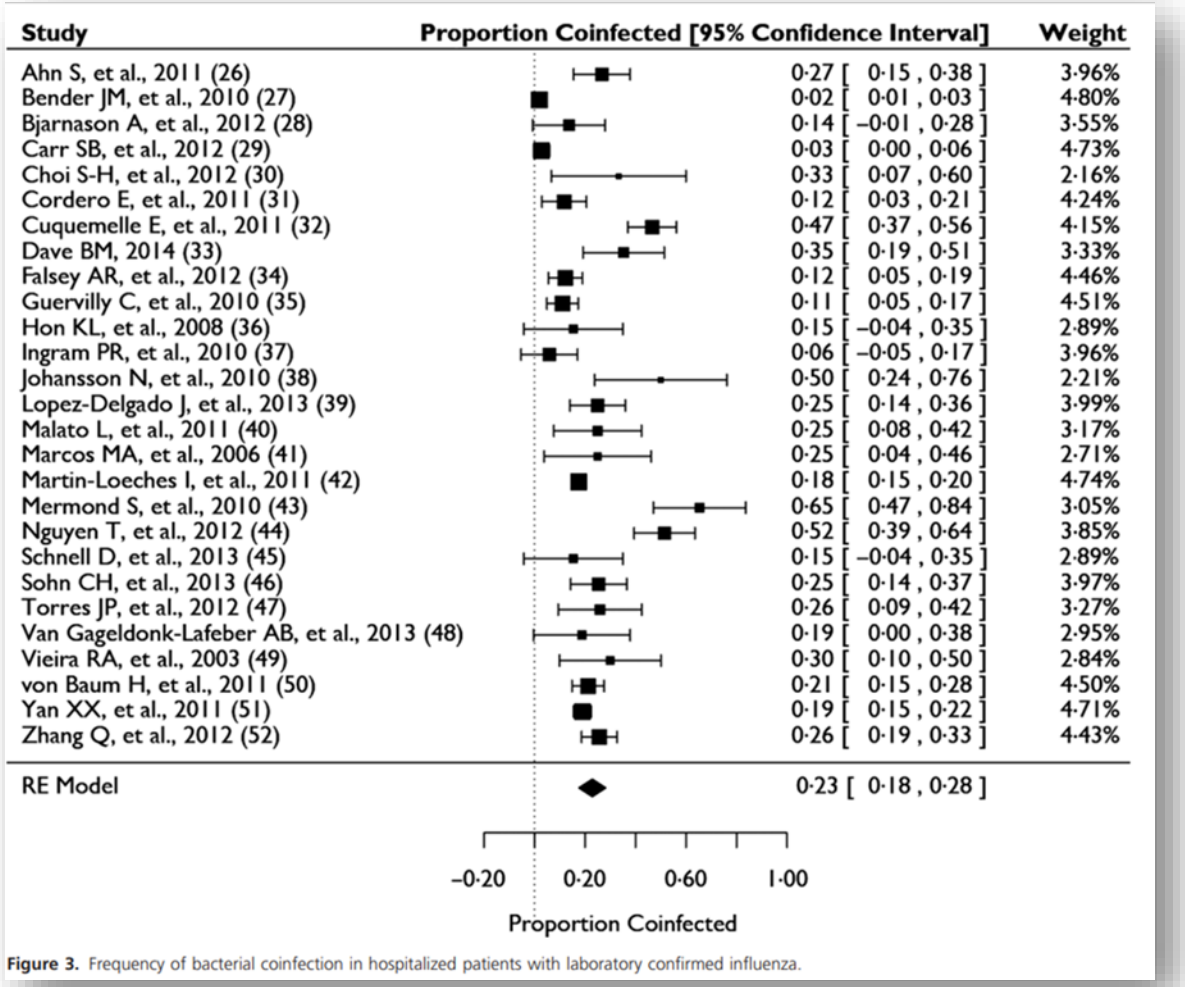


Figure 3. Frequency of bacterial coinfection in hospitalized patients with laboratory confirmed influenza.

共同感染的定義：

- 在呼吸道分泌物、痰液或無菌部位（例如菌血症）中識別出的急性細菌感染。

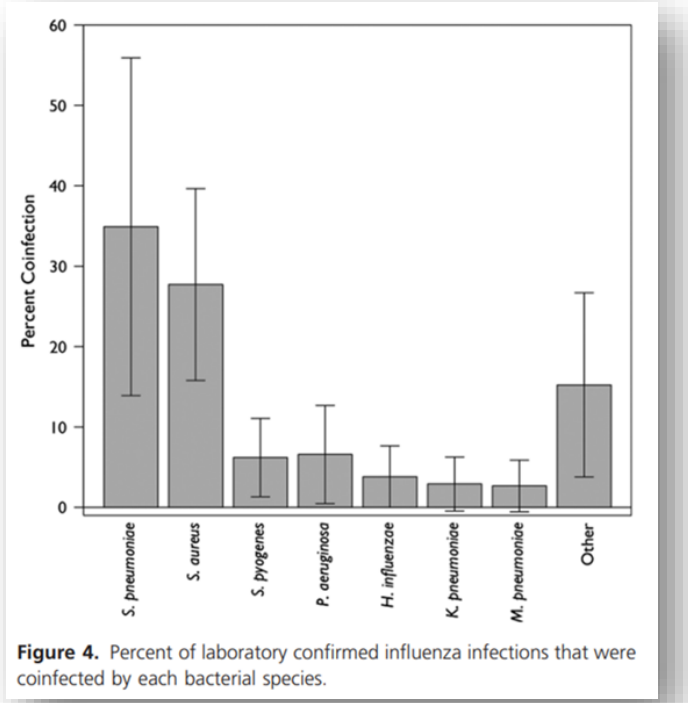


Figure 4. Percent of laboratory confirmed influenza infections that were coinfected by each bacterial species.

- 這些研究報告的共同感染率從2%到65%不等，顯示結果的高度異質性，無法找到顯著影響共同感染的研究特徵。
- 最常見的共同感染菌種是肺炎鏈球菌(35%, 95% CI, 14%–56%) 和金黃色葡萄球菌(28%, 95% CI, 16%–40%)。

Influenza Other Respir Viruses. 2016 Sep;10(5):394-403.

流感患者同時伴隨細菌感染的比例約為20.3%。

~會有較高的死亡率、ICU住院率，以及呼吸器使用率~

Table 1. Meta-estimates of the prevalence of influenza bacterial co-infection and OR of death for influenza bacterial co-infection compared to influenza single-infection

	Prevalence of bacterial co-infection			OR of death for bacterial co-infection		
	n	Prevalence, % (95% CI)	*P*-value	n	OR (95% CI)	*P*-value
All studies	63	20.3 (16.0-25.4)		20	2.55 (1.88-3.44)	
Subgroup analyses						
Age group						
<18 y	15	23.0 (13.8-35.7)	0.99	2	2.41 (0.72-8.00)	-
>18 y	21	22.5 (16.5-30.0)	Ref	9	2.11 (1.74-2.56)	Ref
Unstratified	27	16.5 (12.2-22.0)	0.18	9	3.39 (1.77-6.54)	0.19
Time period						
Pre-pandemic	8	11.7 (3.8-30.6)	0.08	1	NA	-
During-pandemic	15	16.3 (9.2-27.2)	0.32	6	1.91 (0.89-4.11)	0.21
Post-pandemic	18	22.5 (15.7-31.3)	Ref	6	2.77 (2.25-3.42)	Ref
Unstratified	22	26.1 (20.5-32.5)	0.55	7	1.88 (1.57-2.26)	0.005
Study design						
Prospective	31	23.0 (18.0-28.9)	Ref	8	2.83 (1.46-5.50)	Ref
Retrospective	29	18.7 (12.4-27.1)	0.36	10	2.55 (2.08-3.12)	0.95
Mixed design	3	11.6 (2.0-46.1)	-	2	2.22 (0.64-7.68)	-
Setting						
ED	8	19.6 (12.5-29.2)	0.84	2	1.70 (0.55-5.23)	-
General ward	42	17.3 (12.6-23.3)	Ref	12	2.83 (1.68-4.78)	Ref
ICU	13	28.1 (21.3-36.1)	0.12	6	1.93 (1.63-2.29)	0.99

OR – odds ratio, ED – emergency department, ICU – intensive care unit, CI – confidence interval, Ref – reference group

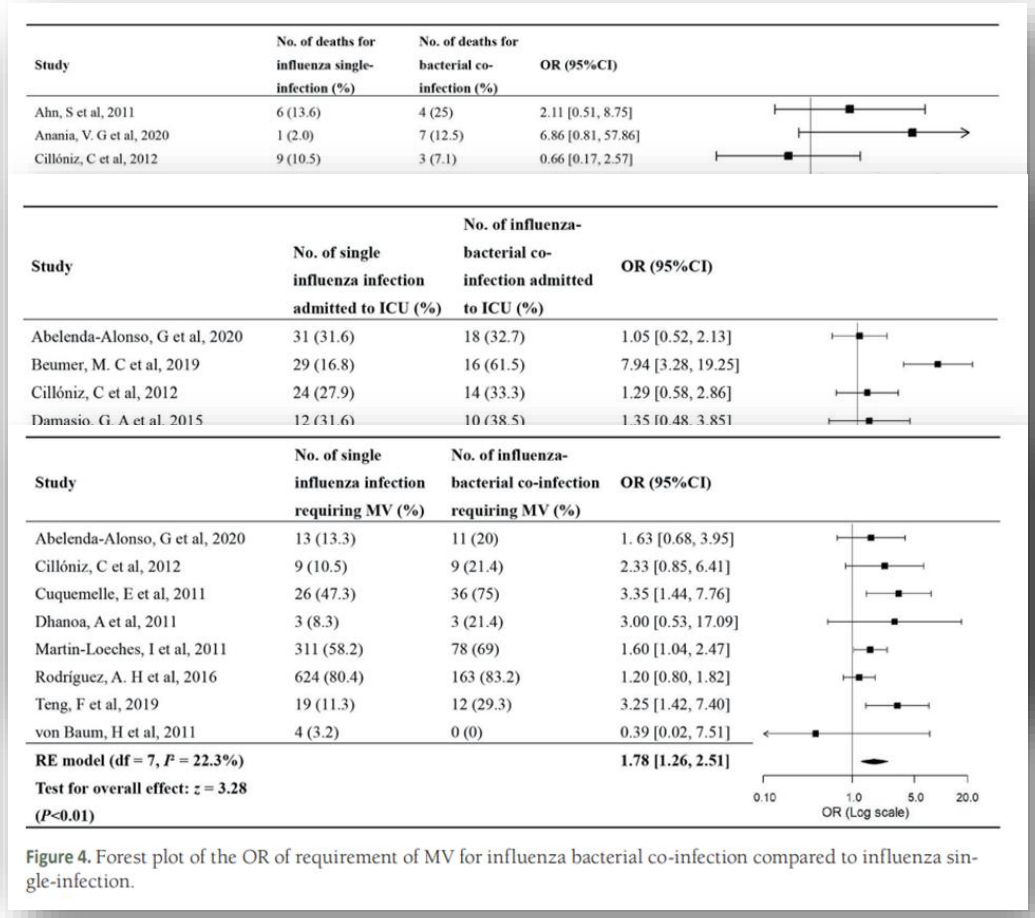


Figure 4. Forest plot of the OR of requirement of MV for influenza bacterial co-infection compared to influenza single-infection.

J Glob Health. 2023 Jun 16:13:04063.

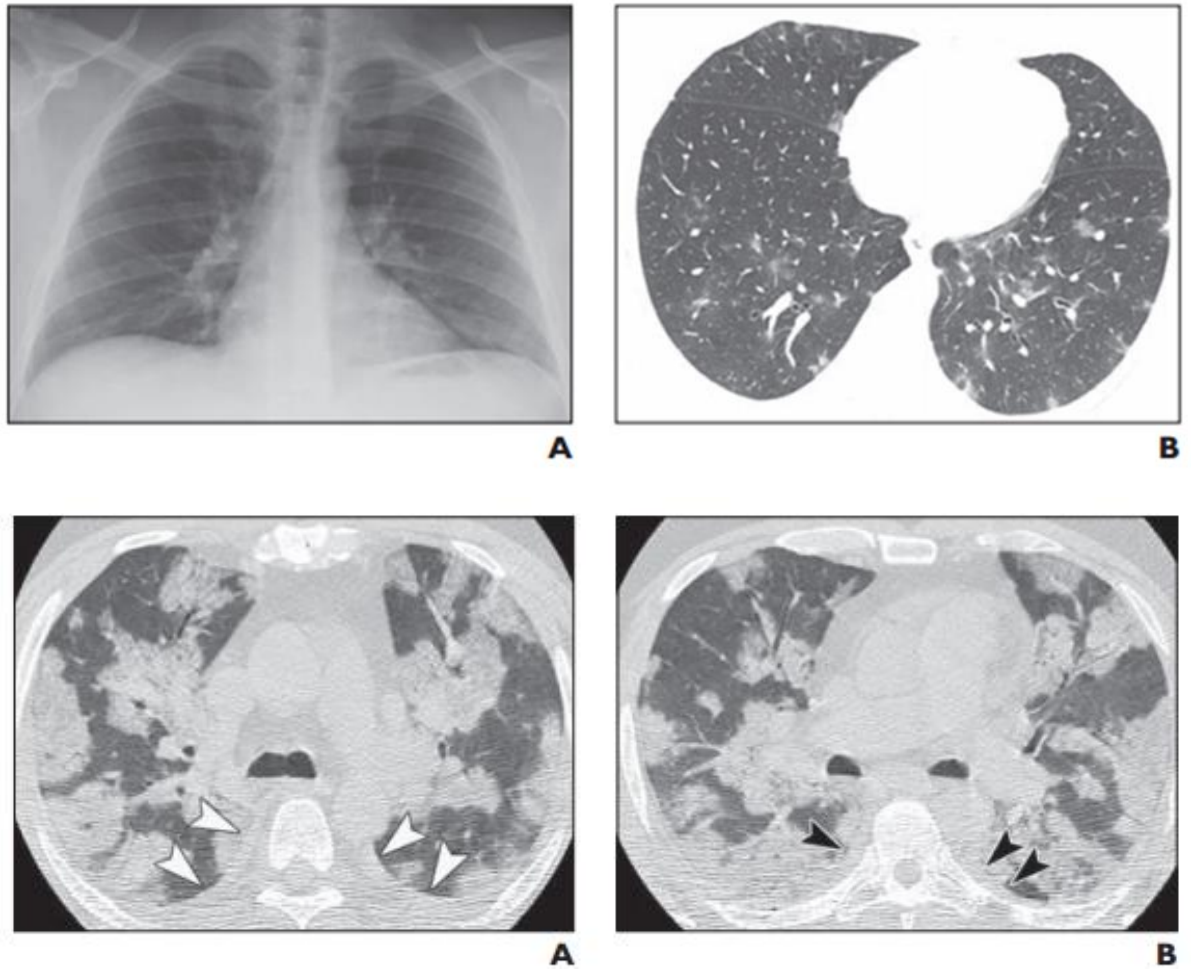
流感會造成不同表現的肺炎

TABLE 165-4 Comparative Features of Pulmonary Complications of Influenza

	Primary Viral Pneumonia	*Secondary Bacterial Pneumonia*	*Mixed Viral and Bacterial Pneumonia*	*Localized Viral Pneumonia*
Setting	Cardiovascular disease; pregnancy; young adult	Age, >65 y; pulmonary disease	Any associated with A or B	?Normal
Clinical history	Relentless progression from classic 3-day influenza	Improvement, then worsening after 3-day influenza	Features of both primary and secondary pneumonia	Continuation of classic 3-day syndrome
Physical examination	Bilateral findings, no consolidation	Consolidation	Consolidation	Area of rales
Sputum bacteriology	Normal flora	*Pneumococcus, Staphylococcus, H. influenzae*	*Pneumococcus, Staphylococcus, H. influenzae*	Normal flora
Chest radiography	Bilateral findings	Consolidation	Consolidation	Segmental infiltrate
White blood cell count	Leukocytosis with shift to left	Leukocytosis with shift to left	Leukocytosis with shift to left	Usually normal
Isolation of influenza virus	Yes	No	Yes	Yes
Response to antibiotics	No	Yes	Often	No
Mortality	High	Low	Variable	Very low

病毒性肺炎常見的電腦斷層表現

- The imaging findings seen in patients with H1N1 infection include:
  - Consolidations
  - Ground-glass opacities
  - Interlobular septal thickening
  - Small nodules
  - Findings suggestive of small airways disease

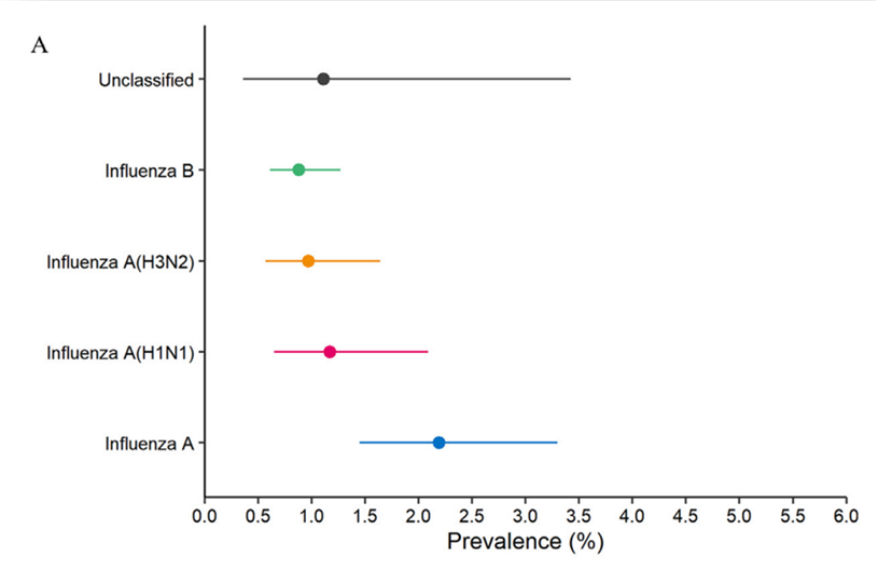


American Journal of Roentgenology. 2011;196: W723-W728

American Journal of Roentgenology. 2011;196: W723-W728

依然要注意「SARS-CoV-2」與「流感」的共同感染（2.45%）

We systematically searched the Web of Science, PubMed, Scopus, Embase, The Cochrane Library, and CNKI for studies published between January 01, 2020, and May 31, 2023.



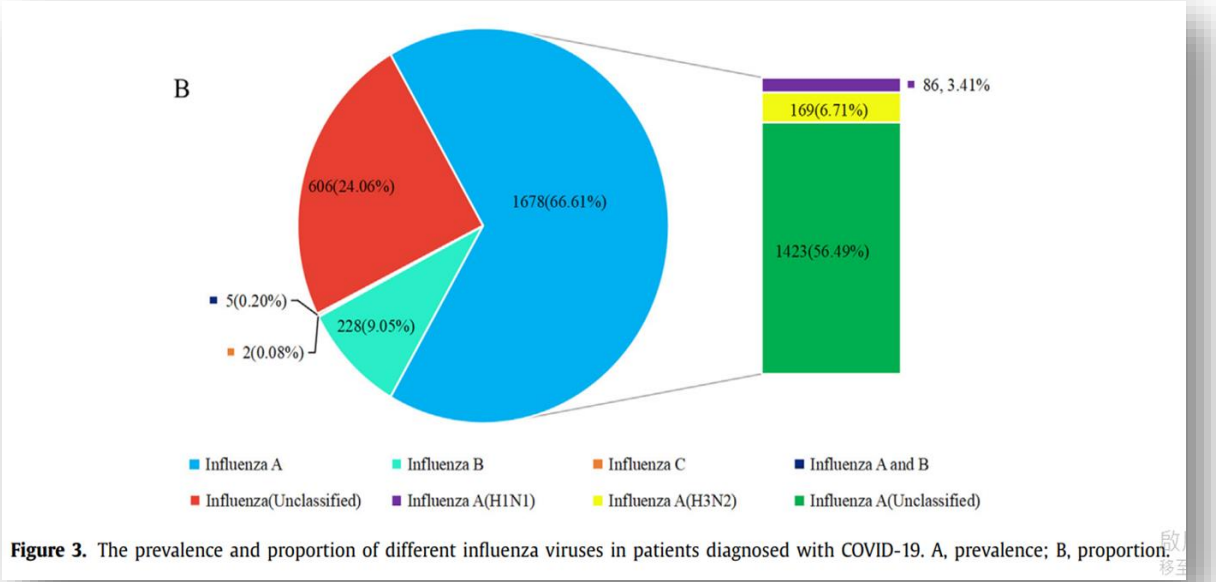


Figure 3. The prevalence and proportion of different influenza viruses in patients diagnosed with COVID-19. A, prevalence; B, proportion.

- 共包括95篇共62,107名COVID-19患者的研究。流感病毒共感染的合併流行率為2.45%（95%置信區間[CI]：1.67-3.58%），其中流感A比例較高。
- 與僅感染SARS-CoV-2的患者相比，共同感染A型流感的患者出現較嚴重的結果，包括重症監護病房收治[OR = 2.20, 95% CI: 1.68-2.87, P < 0.001]、機械通氣支持[OR = 2.73, 95% CI: 1.46-5.10, P = 0.002]和死亡率[OR = 2.92, 95% CI: 1.16-7.30, P = 0.022]。

Int J Infect Dis. 2023 Nov:136:29-36.

季節性流感的感染管制：標準防護 + 飛沫防護，並善用疫苗與抗病毒藥

- 傳播以飛沫為主、氣膠與接觸為輔——醫療照護中須採「標準 + 飛沫」防護。
- 非藥物介入（手部衛生、口罩、社交距離）於 COVID-19 期間已證實能顯著降低流感傳播。
- 疫苗為預防的基石：每年依據流行株更新；優先接種高風險族群與醫護人員。
- 抗病毒藥可用於治療與暴露後預防，早期投予並可降低傳播。

醫護人員接種的雙重意義

- 保護自身、避免將病毒帶給高風險病人（院內感染防治）。
- 四大 WHO 區域中，醫護人員、長者與孕婦的疫苗涵蓋率相對最高—醫護應以身作則。

面對 H5N1 等新型流感：須升級為「空氣防護」，並強化職業暴露防護

醫療照護場域

疑似新型流感（高死亡風險、具人傳人潛能）病人：

- 標準 + 接觸 + 飛沫防護外
- 安置於空氣感染隔離病室
- 採空氣防護：合格 N95、眼罩/面罩
- 早期 oseltamivir（可併用 baloxavir）

職業暴露防護（禽鳥/動物）

接觸受感染動物與屍體時建議 PPE：

- N95 呼吸器、護目鏡、面罩
- 手套、連身防護衣（可加防水圍裙）
- 頭髮罩、靴套
- 穿脫過程勤洗手、清消；必要時考慮抗病毒預防

務實提醒：大規模、高氣溫的家禽/乳牛作業環境常難以完整落實建議 PPE——這是防護的現實挑戰，也凸顯「源頭控制（動物端）」與「教育宣導」的重要性。

流感防治須跨越人、動物、環境—One Health 是預防下一次大流行的框架

監測 Surveillance

- 主動（活體）+ 被動（死體）監測；結合病毒基因定序與血清學；哺乳類監測尤為迫切；可納入廢水監測

預防 Prevention

- 降低野鳥→家禽溢出；家禽/家畜疫苗接種；生物安全與衛生；避免農場設於濕地等野生動物豐富區

緩解 Mitigation

- 撲殺與預防性撲殺；家畜疫苗 + 監測並行；乳牛：大槽乳檢測、限制運輸、隔離、加強生物安全

人類介入

- 職業暴露者 PPE 與衛生；抗病毒治療/預防；接種 H5 疫苗（部分國家已儲備）；整合入大流行整備

Bellido-Martín B, et al. Evolution, spread and impact of HPAI H5 viruses. Nat Rev Microbiol. 2026;24:45.

疫苗仍是預防重點，抗病毒藥須及早使用

疫苗

- 因抗原漂變須每年重新配方
- 種類：不活化裂解、減毒活疫苗、重組蛋白（mRNA 等開發中）
- 效力中等，仍能顯著降低重症與死亡
- H5 大流行疫苗已於部分國家儲備

抗病毒藥

- NA 抑制劑：oseltamivir
- PA 抑制劑：baloxavir
- 症狀出現 48 小時內使用效果最佳
- 可縮短病程、預防嚴重併發症
- 新型流感重症可考慮併用不同機轉藥物

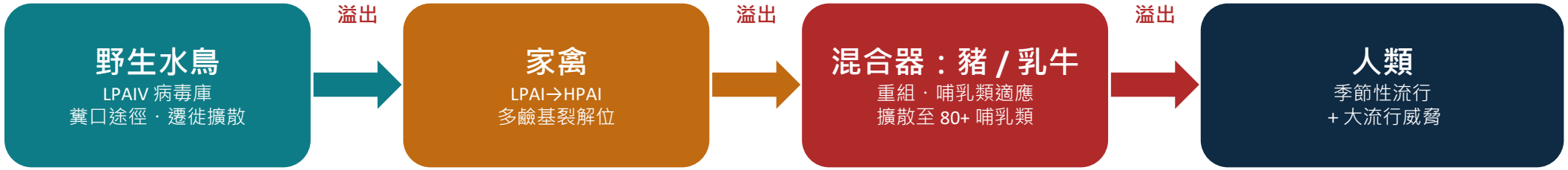
理解了病毒的善變（漂變/移型）、跨物種屏障與 H5N1 威脅後，就能明白—「為什麼每年要打疫苗、為什麼要研發廣效/通用疫苗」，正是下一段演講的核心。

整合示意圖

貫穿全課的核心觀念

整合機轉圖 · THE BIG PICTURE

從水鳥病毒庫到人類大流行的溢出路徑，以及橫亙其間的分子屏障



須跨越的分子屏障：受體 α2,3→α2,6 · HA pH 穩定性 · PB2/ANP32A 聚合酶 · MxA / BTN3A3 逃避 · HA–NA 平衡

TAKE-HOME MESSAGE

了解流感的病毒學與生態學，就是理解「為何要接種疫苗、為何要警覺禽鳥暴露」的基礎——因此，「接種疫苗」與「注意禽鳥/動物暴露」是每位臨床醫師的責任。

Neumann G, et al. Nat Rev Dis Primers 2026;12:51；Bellido-Martín B, et al. Nat Rev Microbiol 2026;24:45.

六大主軸的關鍵訊息

01 流行病學

- 流感年年造成數十萬死亡；COVID-19 後的免疫空窗使反彈與非典型流行成為隱憂。

02 歷史演化

- 四次大流行皆源自抗原移型；歷史證明新亞型的出現只是時間問題。

03 分子結構

- 八段基因體與關鍵蛋白，既是致病基礎，也是重組與變異的來源。

04 跨物種屏障

- 受體、pH、聚合酶、限制因子構成多重屏障；H5N1 正逐步侵蝕這些屏障。

05 生態角色

- 水鳥是病毒庫、豬/牛是混合器、H5N1 是最需警戒的高致病力威脅。

06 臨床防治

- 辨識高風險族群、及早治療、正確防護；疫苗與監測是最終防線。

身為內科醫師，我們現在就能做的六件事

- ✓ 流行季對高風險病人主動評估並鼓勵接種流感疫苗，自身亦應接種。
- ✓ 對疑似流感的高風險病人，於 48 小時內經驗性投予抗病毒藥物。
- ✓ 詢問旅遊史/職業史時，納入『禽鳥與動物暴露史』（家禽、乳牛、野鳥）。
- ✓ 遇不明原因重症肺炎且有動物暴露者，提高對新型流感的警覺並通報。
- ✓ 照護疑似新型流感病人時採空氣防護（N95、隔離病室）。
- ✓ 落實院內飛沫/接觸防護與手部衛生，避免醫療照護相關傳播。

TAKE-HOME MESSAGE

了解流感的病毒學與生態學，就是理解「為何要打疫苗、為何要警覺禽鳥暴露」的基礎。

關注疫情

免疫空窗 → 反彈風險

接種疫苗

抗原善變 → 每年更新

警覺暴露

H5N1 → One Health 防護

謝謝聆聽

歡迎提問與討論