DOI：10.12287/j.issn.2096-8965.20210205

从免疫系统相关发病机制探讨COVID-19防治策略

孙之冰，许雅婷，施冬艳，陈云*

（南京医科大学免疫学系，江苏 南京 210009）

【摘要】新型冠状病毒肺炎（Corona Virus Disease 2019, COVID-19）自暴发以来，已造成全球2.1%的人口感染和数百万人死亡，成为当前全世界重要的公共卫生问题。免疫系统对控制和清除新型冠状病毒（Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, SARS-CoV-2）至关重要，免疫系统反应失调可加重肺组织炎性损伤及其他器官损害。本文将从免疫机制的角度，就SARS-CoV-2的感染过程、宿主针对其产生的固有免疫及适应性免疫应答、SARS-CoV-2疫苗的分类和制备及免疫治疗药物进行详细阐述，为COVID-19的诊断分型、病情监控及治疗预后提供科学依据。

【关键词】新型冠状病毒肺炎；新型冠状病毒；免疫机制；疫苗；细胞因子风暴

中图分类号：R511，R363.2+1，R457.2 **文献标识码**：A **文章编号**：2096-8965（2021）02-0031-08

Immune-related pathogenesis of COVID-19 and prevention and treatment strategies

Sun Zhibing, Xu Yating, Shi Dongyan, Chen Yun*

(Departments of Immunology, Nanjing Medical University, Nanjing 210009, Jiangsu, China)

【**Abstract**】Since the outbreak of Corona Virus Disease 2019 (COVID-19), 2.1% of the world's population has been infected and millions of people have died. COVID-19 has become the most serious public health problem throughout the world. Immune system is very important to control and eliminate SARS-CoV-2. The imbalance of immune responses aggravates lung tissue inflammatory injury and other organ damages. Here, we elaborate the process of SARS-CoV-2 infection, the innate and adaptive immune response of host cells against SARS-CoV-2, the classification and preparation of SARS-CoV-2 vaccines, and immunotherapy drugs from the perspective of immune mechanism, which provides a scientific basis for the diagnosis, condition monitoring, treatment and prognosis of COVID-19.

【**Keywords**】COVID-19; SARS-CoV-2; Immune mechanism; Vaccine; Cytokine storm

根据世界卫生组织《2019年冠状病毒病（COVID-19）形势报告》和中国国家卫生健康委员会的日常报告，截至2021年5月21日，全球累计新型冠状病毒肺炎（Corona Virus Disease 2019, COVID-19），确诊人数已达165 719 393人，死亡人数达3 439 179人，殃及200多个国家，严重威胁人类健康。

免疫系统功能的正常发挥对于机体抵抗病毒感染至关重要，全面认识新型冠状病毒（Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, SARS-CoV-2）及其与免疫系统的相互作用对于COVID-19防控和药物研发十分关键。本文将深入探讨COVID-19发病过程中机体免疫应答机制，并以此为基础，阐述免疫治疗相关药物以及疫苗研发进展，为临床上COVID-19的诊断分型、病情监控与治疗预后提供可靠的科学依据。

基金项目：国家自然科学基金（82071767；81772602）；江苏省社发重点项目（BE2018750）

通讯作者：陈 云（1977-），女，江苏人，博士生导师，主要从事病毒与肿瘤免疫的研究。E-mail：chenyun@njmu.edu.cn

1 SARS-CoV-2的结构

SARS-CoV-2是单股正链RNA病毒，属β-冠状病毒。冠状病毒（Coronavirus, CoVs）都具有相似的结构，由刺突糖蛋白（Spike Protein, S蛋白）、小包膜糖蛋白（Envelope Protein, E蛋白）、核衣壳蛋白（Nucleocapsid Protein, N蛋白）、膜糖蛋白(Membrane Protein, M蛋白）和核糖核酸组成[1]。CoVs的S蛋白由两个亚单位组成：N端S1亚单位和C端S2亚单位。S1亚单位含有与细胞结合的受体结合区（Receptor Binding Domain, RBD），能够识别并结合宿主细胞表面的受体：血管紧张素转换酶2（Angiotensin Converting Enzyme 2, ACE2）；S2区域促进膜融合及RNA基因的进入。SARS-CoV-2的特点在于其S蛋白为高度糖基化的同源三聚体，与ACE2的亲和力是非典型性肺炎病毒（SARS-CoV）的数十倍[2]。并且，与SARS-CoV不同的是，SARS-CoV-2的S蛋白在S1、S2亚基之间含有一个类似Furin蛋白的酶切位点，它在某些情况下可促进冠状病毒膜融合[3]，这可能是SARS-CoV-2相对于SARS-CoV具有更强传染力的原因。

2 SARS-CoV-2诱发的免疫应答

肺泡上皮细胞、肠上皮细胞、血管内皮细胞等细胞表面均表达ACE2，具有被SARS-CoV-2感染的潜在风险。SARS-CoV-2通过RBD与ACE2结合进入靶细胞复制，在复制过程中造成细胞损伤甚至死亡，诱发机体免疫反应（见图1）。

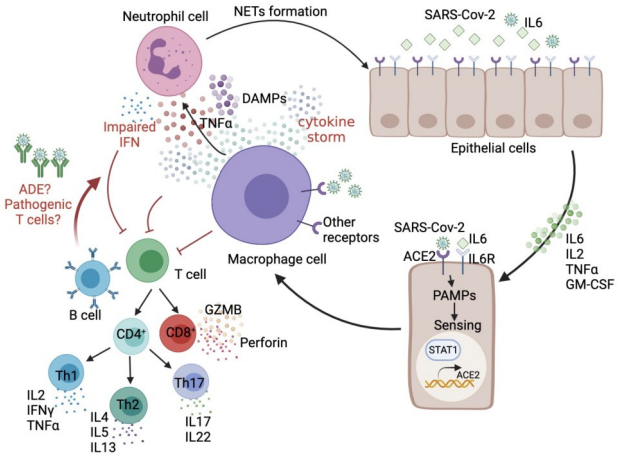

图1 诱发机体免疫反应

2.1 SARS-CoV-2诱发的固有免疫应答

固有免疫是机体防御病原微生物感染的第一道防线，在抵抗病毒入侵及激活人体特异性免疫应答中起重要作用。SARS-CoV-2感染可直接导致巨噬细胞促炎基因的激活和转录。在机体产生抗病毒抗体或效应T细胞的同时，大量被感染的肺泡细胞坏死，这些细胞连同机体的T细胞和B细胞将对巨噬细胞产生正反馈作用，导致M1巨噬细胞过度活化[4]，即巨噬细胞活化综合征。此外，在COVID-19患者中观察到富含与组织修复相关基因的巨噬细胞亚群，其能促进纤维化产生[5]。这意味着巨噬细胞的致病作用不仅在于促进急性炎症，而且促进肺纤维化，对机体组织造成不可逆损伤。巨噬细胞过度活化造成的大量细胞坏死和细胞因子风暴会促进疾病的发展，故清除过度活化的M1巨噬细胞对于控制COVID-19肺炎病情进展具有重要意义。

肺泡巨噬细胞释放的趋化因子可以促进免疫细胞，如单核细胞、中性粒细胞等进入感染的局部区域。有研究表明，重症COVID-19患者的支气管肺泡液中富含CCL2（C-C Motif Chemokine Ligand 2）和CCL7，它们能够有效募集$CCR2^+$单核细胞至肺组织[5]。在COVID-19患者的外周血中，$CD14^+CD16^+$炎性单核细胞所占比例显著高于健康人群[6]。此外，外周血单核细胞的scRNA-seq分析也佐证这一观点[7]。这些来自COVID-19患者的单核细胞不仅可以分泌GM-CSF（Granulocyte/Macrophage Colony-Stimulating Factor），更重要的是其IL-6的分泌水平亦显著升高[6]。$GM\text{-}CSF^+$单核细胞和$IL\text{-}6^+$单核细胞迅速扩增，具有造成细胞因子风暴的风险。利用流式细胞仪对这一炎症单核细胞亚群进行检测和连续监测，能够指导COVID-19患者的治疗并提示预后情况。

COVID-19患者血清中存在高浓度的粒细胞集落刺激因子G-CSF（Granulocyte Colony-Stimulating Factor）、肿瘤坏死因子TNF-α（Tumor Necrosis Factor Alpha）等细胞因子，可诱导中性粒细胞在炎症局部聚集和反应[8]。在炎症环境下，中性粒细胞释放一种内含多种抗菌蛋白的网状物质，即中性粒细胞捕获网（Neutrophil Extracellular Traps，NETs），可有效抑制并清除病毒，限制其扩散。但有研究表明，COVID-19患者血浆中NETs的含量增加[9]，可诱发肺上皮细胞坏死，加重组织器官的损伤。此外，随着COVID-19患者病情的进展，体内循环的中性粒细胞数量逐渐增加，中性粒细胞增多症已成为COVID-19患者严重呼吸道症状和不良结局的指标[10]。

2.2 SARS-CoV-2诱发的体液免疫应答

体液免疫主要由B细胞活化后产生的抗体来介导。其中，抗体介导的免疫反应对SARS-CoV-2感染起着至关重要的作用。SARS-CoV-2中和抗体的主要靶点为S蛋白，与RBD结合的抗体可阻断病毒与ACE2的结合，与S1和S2结合的抗体可分别抑制S蛋白的构象变化和阻断膜融合[11]。抗体出现的时间有一定的规律，在COVID-19症状发生后的第1周可检测到IgM，而IgG在第2周左右被检测到[12]。同时，IgA在COVID-19早期诊断中的作用也不容忽视。在出现症状后4-10天，相比于IgG和IgM，IgA的阳性诊断率（88.2%）最高，证明IgA在早期具有良好的诊断效果[13]。SARS-CoV-2主要通过呼吸道、口腔黏膜和结膜上皮入侵人体，故在一定程度上推测，黏膜IgA对这些物理屏障具有保护作用。有研究表明，经口鼻给予靶向SARS-CoV-2 RBD的黏膜疫苗诱导黏膜中IgA的分泌，可能成为预防COVID-19发展的一种治疗策略[14]。

另有研究发现，中和抗体反应的强度与疾病严重程度呈正相关[15]。重症COVID-19患者体内存在较高的抗体水平[15]，早期（< 14天）具有较高的IgM水平，而晚期（≥ 21天）具有较高的IgG水平[16]。相反，在轻症病例中观察到较低的抗体滴度[15]。抗SARS-CoV-2抗体介导的免疫反应抑制病毒感染，同时诱导促炎细胞因子的分泌，可能导致细胞因子风暴和急性呼吸窘迫综合征[16]。

中和抗体的持久度对预防再次感染和疫苗接种策略具有指导意义。COVID-19患者体内中和抗体滴度在感染5-8周后逐渐下降，但在8个月后，大多数康复的病人中仍可检测到中和抗体，以IgG抗体为主[17]。并且，Jiang等针对25名患者的研究表明，虽然血清中抗SARS-CoV-2特异性IgM水平迅速下降，但IgG和中和抗体（NAb）在感染后3-4个月仍保持相对稳定[18]。

2.3 SARS-CoV-2诱发的细胞免疫应答

T细胞是辅助体液免疫、直接杀伤、清除SARS-CoV-2的重要细胞，同时SARS-CoV-2也有相应的机制抑制T细胞的作用，病情的发展与预后一定程度上依赖两者交锋博弈的结果。COVID-19患者T细胞CD69、CD38和CD44的表达上升，促进T细胞增殖并发挥功能的OX40的表达也上升，均提示T细胞处于激活状态[6]。在单细胞转录谱分析实验中，COVID-19患者和恢复期患者的T细胞克隆扩增明显，值得注意的是，重症患者T淋巴细胞的克隆数目明显下降，即重症患者可能缺乏特异效应T细胞克隆扩增进而导致疾病进展[19]。

随着$CD8^+$T细胞的过度激活，$CD8^+$ T细胞数量趋于减少，细胞脱颗粒减少，其产生的IL-2、IFN-γ和颗粒酶B水平较低[20]。并有研究表明，重症患者体内$CD8^+$ T细胞PD-1、TIM-3以及$CD4^+$ T细胞PD-1的表达明显增加，提示此时T细胞处于功能耗竭状态[21]。

此外，Th17/Treg细胞失衡也是促进COVID-19患者病情发展的重要环节[22]。临床诊疗中需密切关注T细胞，尤以$CD4^+$及$CD8^+$ T细胞数量及功能的变化为重要，其将直接影响后期治疗方式的选择。以T细胞数量增加作为COVID-19患者预后良好的关键指标，过继特异性T细胞有助于患者康复[23]。

2.4 细胞因子风暴

细胞因子风暴是指机体在感染病原体或者其他剧烈刺激的情况下，免疫系统被过度激活，导致体液中多种细胞因子迅速大量产生的现象。2020年1月25日，Huang等揭示了首批COVID-19患者体内的细胞因子风暴现象[8]。在COVID-19患者的血浆中，IL-2、IL-7和TNF-α等多种促炎细胞因子浓度均有增加，并且在重症监护室(ICU)中的患者体内，各类炎症因子水平均高于非ICU患者[8]。这些现象均证明SARS-CoV-2感染中存在严重的肺部炎症和细胞因子风暴，并且能够危及生命。

已有研究证实，SARS-CoV-2能迅速激活致病性Th1细胞，Th1分泌促炎细胞因子，如GM-CSF和IL-6，进一步激活$CD14^+$ $CD16^+$炎性单核细胞，产生大量的IL-6和TNF-α[6]。IL-6等促炎因子造成的大量炎性细胞聚集能够造成肺损伤，其中IL-6具有激活单核-巨噬细胞系统[24]、调节抗原依赖性B细胞等功能[25]。此外，已有研究表明，IL-6具有促进Th17分化的功能，Th17进一步激活抗凋亡分子，如Bcl-2和Bcl-xl[26]，抑制受病毒感染靶细胞的凋亡，这一特点不利于病毒的清除。研究发现COVID-19患者存在Th17细胞的活化[27]，这提示IL-6所促进的Th17细胞活化有可能是加重肺组织损伤的原因之一。

Chen等对99例COVID-19患者的案例研究证实，52%的患者体内出现IL-6升高的情况[28]。此外，COVID-19死亡病例的IL-6水平明显高于治愈病例[29]。故IL-6水平的升高成为极具潜力的治疗细

胞因子风暴的靶点，并且可以作为预测COVID-19病情与预后的重要依据之一。

3 SARS-CoV-2疫苗研发及面临的挑战

COVID-19患者体内的免疫反应特点表明，SARS-CoV-2感染后患者体内可能产生保护性免疫，血液中特异性$CD4^+$ T细胞、$CD8^+$ T细胞、浆细胞和SARS-CoV-2特异性抗体水平升高[30]。目前已有近200种SARS-CoV-2疫苗进入临床或临床前试验阶段，其中15种SARS-CoV-2疫苗正在进行Ⅲ期临床试验（见表1）。

在SARS-CoV的案例研究中，已经证明只有针对S蛋白的抗体才能中和病毒并防止感染[31]。因此，所有正在研发的SARS-CoV-2疫苗都至少含有部分S蛋白，并且仅限于S1域或负责与宿主细胞结合的RBD结构。

3.1 mRNA疫苗

mRNA疫苗可将编码某种病毒蛋白的外源基因转移到动物体内，以进行蛋白质翻译和翻译后修饰，进而诱导宿主对该抗原蛋白产生免疫应答。SARS-CoV-2的mRNA疫苗设计基于以下两种策略[32]：一是利用mRNA表达位于SARS-CoV-2表面的S蛋白或S蛋白中的受体结合区RBD，从而诱导产生中和抗体；二是利用mRNA在体内表达形似SARS-CoV-2，却不含遗传物质的病毒样颗粒（VLP），进而激发免疫应答产生保护性抗体。

德国生物技术公司（BioNTech）和美国辉瑞公司（Pfizer）研发的BNT162b1是脂质纳米颗粒配制、核苷修饰的mRNA疫苗。通过加入1-甲基假尿嘧啶来修饰疫苗RNA，降低mRNA本身的免疫原性，使mRNA能够顺利进入宿主细胞转录翻译出病毒蛋白。目前临床研究的BNT162b1疫苗候选基因融合了这种核苷修饰的mRNA，编码SARS-CoV-2蛋白的RBD，后者是病毒中和抗体的关键靶点。纳米脂质体（LNP）可保护mRNA，并帮助其更有效地被宿主细胞吸收[33]。

表1 进入临床试验的全球SARS-CoV-2疫苗进展

疫苗类型	原理	代表	研发机构	主要研究结论
mRNA疫苗	将外源基因转移到动物体内，以进行蛋白质翻译和翻译后修饰，进而诱导免疫应答。	BNT162b1	德国生物技术公司(BioNTech)和美国辉瑞公司（Pfizer）[32]	目前临床研究的BNT162b1疫苗候选基因融合了这种核苷修饰的mRNA，编码SARS-CoV-2蛋白的RBD，后者是病毒中和抗体的关键靶点。
病毒载体疫苗	以病毒作为载体，将特定抗原的基因片段重组到该载体病毒基因组内。	腺病毒载体疫苗Ad5-nCoV	陈薇团队[33]	临床前期研究表明，接种表达全长S蛋白的重组腺病毒疫苗，大多数接种者都出现了RBD的快速结合反应，约在接种后4周达到高峰。
灭活病毒疫苗	病毒基因组在保留免疫原性的同时丧失感染性。	PiCoVacc	秦川团队[36]	可在非人类灵长类动物、小鼠、大鼠中诱导SARS-CoV-2特异性中和抗体。
重组蛋白疫苗	将编码病原体有效免疫原的基因插入载体基因组中，转化到细菌、酵母菌或动物细胞中进行诱导表达。	CHO细胞	中国科学院微生物研究所	蛋白质疫苗具有良好的安全性，但选用不同细胞做载体，所表达的抗原可能会与病毒天然抗原存在差异，所以免疫原性可能较低。
肽疫苗	肽疫苗仅保留其中最有效的免疫原成分，故可以大幅度地诱导对同一病原体的多个菌株的广谱免疫。	peptide vaccine	State Research Center of Virology and Biotechnology Vector[37]	一些研究小组正在探索SARS-CoV-2多表位肽疫苗的应用，根据生物信息学和免疫信息学对免疫原性表位进行预测，研究重点是T细胞表位。
DNA疫苗	人体细胞摄取可编码特定抗原的DNA或者mRNA，表达出相应的抗原蛋白，诱导人体产生免疫反应。	INO-4800	美国哈佛大学医学院[33]	编码不同区域S蛋白的DNA疫苗能够在恒河猴模型里诱导产生中和抗体应答，并产生与抗体正相关的免疫保护。

3.2 病毒载体疫苗

病毒载体疫苗的原理是以有复制活性的或非复制型病毒作为载体，将特定抗原的基因片段重组到该载体病毒基因组内。载体病毒到达机体宿主细胞内诱导其表达特定的抗原，从而产生相应的免疫应答。2020年3月16日，陈薇团队牵头研发的基于5型复制缺陷型腺病毒作为载体表达SARS-CoV-2 S蛋白的重组病毒载体疫苗Ad5-nCoV进入I期临床试验，临床前期研究表明，接种表达全长S蛋白的重组腺病毒疫苗，大多数接种者都出现了RBD的快速结合反应，约在接种后4周达到高峰[34]，但缺点是由于预先广泛存在的对人类腺病毒的免疫，机体对病毒载体预存的免疫应答会有一定干扰，并且可能阻碍其作为载体进入临床应用，因此该疫苗建议选用在人群中低血清阳性率的人源（如Ad26、Ad68）或非人灵长动物源腺病毒载体[35]。另有研究显示鼻内接种N蛋白通用T细胞表位的腺病毒载体疫苗后，可诱导气道记忆$CD4^+$ T细胞应答，提示针对N蛋白的通用保守T细胞表位是开发SARS-CoV-2疫苗的潜在策略[36]。

3.3 灭活疫苗

灭活病毒疫苗也称全病毒疫苗，是通过加热和化学方法等手段灭活病原微生物及其代谢产物，使病毒基因组在保留免疫原性的同时丧失感染性，诱导特异性抗体的产生，从而达到抵抗病毒保护机体的作用。秦川团队研发的灭活病毒疫苗PiCoVacc可在非人类灵长类动物、小鼠、大鼠中诱导SARS-CoV-2特异性中和抗体，以抵抗SARS-CoV-2病毒攻击，是全球首个公开动物实验结果的SARS-CoV-2疫苗。将SARS-CoV-2（HB02菌株）接种于非洲绿猴肾细胞（Vero Cell）中进行培养，灭活纯化后添加佐剂可制得[37]。此外，灭活病毒疫苗是细胞毒性$CD8^+$ T细胞的低诱导剂，这可能是SARS-CoV-2疫苗发挥效应所必需的。

3.4 其他疫苗

重组蛋白疫苗是基因工程疫苗，原理是将编码病原体有效免疫原的基因插入载体基因组中，转化到细菌、酵母或动物细胞中进行诱导表达。我国已开展重组蛋白疫苗相关临床试验，进一步完善了基于不同研发平台的新冠疫苗开发。相比重组蛋白疫苗，肽疫苗仅保留其中最有效的免疫原成分，故可以大幅度地诱导对同一病原体的多个菌株的广谱免疫。一些研究小组正在探索SARS-CoV-2多表位肽疫苗的应用，根据生物信息学和免疫信息学对免疫原性表位进行预测，研究重点是T细胞表位[38, 39]。同时，美国哈佛大学医学院研究表明，编码不同区域S蛋白的DNA疫苗能够在恒河猴模型里诱导产生中和抗体应答，并产生与抗体正相关的免疫保护，为DNA疫苗临床推广提供了重要基础[40]。

研究表明，SARS-CoV-2和SARS-CoV基因组的相似性高达86%，提示这两种病毒可能存在较多的交叉表位[41]。然而大多数针对SARS-CoV S蛋白及其RBD区域的中和抗体对SARS-CoV-2无明显的交叉作用及中和活性[42]，这可能与二者RBD区域关键氨基酸的差异程度有关。具有交叉中和能力的抗体大多作用于病毒的保守部位，为后续关于针对两种SARS-CoV的疫苗研究奠定重要基础。

3.5 疫苗研发面临的挑战

开发SARS-CoV-2疫苗的一个潜在风险是中和抗体滴度不足引发的抗体依赖性增强作用（Antibody Dependent Enhangcement，ADE）。ADE的原理是抗原—抗体复合物与宿主细胞上的Fc受体结合，激活补体系统或诱导病毒包膜的糖蛋白发生变化，并且通过此途径感染不含ACE2受体的巨噬细胞，增加病毒感染性，从而导致疾病的加重。防止ADE效应发生的有效方法之一就是选择最有效的靶抗原，尽量减少非中和抗体诱导区。相比全长S蛋白，单独使用S1区或者RBD作为靶抗原同样可以获得很好的免疫保护。另外，登革热病毒感染小鼠模型中有证据表明，T细胞有助于抑制疾病的ADE[43]。因此，一种旨在诱导中和抗体和强力T细胞免疫的疫苗策略可能有助于减轻ADE的风险。

疫苗注射诱导的中和抗体的持续时间是另一个需要广泛关注的问题。研究表明，抗体水平在一定时间内达到峰值并在维持一段时间后逐渐减低，在这些患者中，抗体滴度在发病后10-15天达到高峰，此后到第22天一直保持稳定[44]。这种现象可能与SARS-CoV-2感染和病毒脱落引起的个体免疫反应有关，这提示疫苗诱导产生的特异性免疫反应可能随时间延长而衰减。而新冠病毒疫苗是否需要每年注射以及是否需要多次免疫仍值得探索。

不同患者特异性中和抗体滴度存在个体差异。病毒载体疫苗能够诱导抗体，抗体的滴度取决于病毒载体疫苗的用量，特别是非复制型病毒载体疫苗。SARS-CoV-2特异性中和抗体的滴度在不同患者之间存在差异，老年和中年患者的NAbs滴度高

于年轻患者，可见SARS-CoV-2特异性中和抗体的滴度与患者年龄成正相关[15]，故疫苗的用量需要根据年龄进行谨慎选择。探明中和抗体滴度与机体免疫反应的相关性对于指导有效的SARS-CoV-2疫苗的开发至关重要。

病毒变异是疫苗研发面临的另一个挑战，将会直接影响当前疫苗的效果。近期在印度及其周边国家活跃的新冠病毒已产生变异，如印度变异体(B.1.617) S蛋白上出现的L452R和E484Q突变。此双突变将导致BNT162b2疫苗接种者血清中和活性下降[45]。因此，为保证疫苗的有效性，必须跟进不同生物来源毒株的序列情况，对病毒的进化方向进行判断以保证疫苗研发的时效性。

4 免疫治疗

COVID-19重症患者免疫反应失调造成的淋巴细胞亚群的紊乱、过度的炎症反应，例如细胞因子风暴、巨噬细胞活化综合征和T细胞的衰竭状态，均是导致多器官衰竭的重要诱因。因此，目前COVID-19的免疫治疗旨在恢复免疫系统淋巴细胞功能和抑制炎性免疫损伤，控制病情的重症化发展。

预防或改善COVID-19患者“细胞因子风暴”的药物有望在COVID-19的治疗中发挥重要的作用。已有研究指出，在COVID-19患者中，免疫细胞的损伤与血清高水平的IL-6密切相关[6]。托珠单抗（Tocilizumab）是一种靶向IL-6受体的单克隆抗体，可特异性与mIL6R和sIL6R结合，并通过抑制其介导的信号传导发挥作用，从而降低炎症反应。2020年3月3日，由魏海明教授和徐晓玲主任为首的团队提出“托珠单抗+常规治疗”免疫治疗方案，该方案针对新冠肺炎重症、危重症患者，已加入我国《新型冠状病毒肺炎诊疗方案》[46]。

针对新冠肺炎患者出现淋巴细胞数量减少的现象，临床上会使用诸如胸腺肽、丙种球蛋白等提高机体的免疫功能。胸腺肽Tα1的作用包括增加重症COVID-19患者T细胞的数量、阻遏T细胞的耗竭，从而降低死亡率，对于循环$CD8^+$ T细胞和$CD4^+$ T细胞数量分别少于400个/μL和650个/μL的COVID-19患者可用Tα1治疗[47]。

此外，已发表的指南指出，对于快速进展的COVID-19患者，可以采用小剂量和短时的全身糖皮质激素治疗[46]，但长期使用大剂量的糖皮质激素会增加不良反应的风险并延长住院时间[48]。因此，糖皮质激素在SARS-CoV-2感染中的应用尚存争议。

5 总结

COVID-19作为重大公共卫生突发事件已肆虐全球，明确机体对抗SARS-CoV-2的主要免疫机制对该病的预防及治疗至关重要。SARS-CoV-2通过其表面S蛋白的RBD区域与靶细胞表面ACE2受体结合而入侵细胞。固有免疫是抵御SARS-CoV-2入侵的第一道防线，其中中性粒细胞和单核—巨噬细胞扮演着重要的角色，在临床治疗的过程中，应关注它们的变化，及时控制、干预免疫反应的发展。并且，SARS-CoV-2主要利用Th1细胞和CTL细胞介导的细胞免疫来控制病毒感染，体液免疫中B细胞产生的中和抗体对阻止病毒与宿主细胞的结合，减少病毒对宿主细胞的侵入从而发挥保护作用。

但重度患者则出现失调、过度的免疫反应，如巨噬细胞活化综合征、细胞因子风暴、T细胞衰竭，这提示我们需深入了解COVID-19患者病情发展的免疫机制，寻找诱导保护性免疫的因素，抑制过度的炎症反应，从而阻止疾病的重症化发展。

产生高效、持久的中和抗体是阻断SARS-CoV-2传播的有效途径，寻找有效的治疗方式和研发疫苗已成为刻不容缓的任务。候选疫苗包括mRNA疫苗、病毒载体疫苗、灭活病毒疫苗等，各自具有优缺点。疫苗研发过程中需要特别警惕ADE效应和病毒的变异情况，并注意抗体滴度的持久性。未来的研究中，将需要更进一步的大规模临床样本研究，来探索保护性免疫所需的中和抗体类型、滴度及持久性，并以此为据研发疫苗并制定注射方案。此外，研发疫苗的过程中，应尽量全面考虑如何诱导机体的广泛免疫。

目前COVID-19的治疗方法主要聚焦于免疫干预方面，旨在通过减少机体过度的炎症反应，恢复正常的免疫功能。如胸腺肽、免疫球蛋白有助于逆转T细胞功能耗竭状态。IL-6靶向抗体在COVID-19的治疗中具有抗炎症反应、治疗细胞因子风暴的作用，但我们仍未确定何时使用该药物、针对何种患者使用该药物能够带来最大治疗效益，亟需开展更多研究以确定针对不同患者的治疗方案。

参考文献

[1] WALLS A C, PARK Y J, TORTORICI M A, et al. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike

glycoprotein[J]. Cell, 2020, 181(2): 281-292.e6.

[2] WRAPP D, WANG N S, CORBETT KS, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation[J]. Science, 2020, 367(6483): 1260-1263.

[3] COUTARD B, VALLE C, DE LAMBALLERIE X, et al. The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade[J]. Antiviral Res, 2020, 176: 104742.

[4] 袁小林,赵德伟.重症COVID-19肺炎与肺部巨噬细胞活化综合征[J].国际免疫学杂志,2020,43(4): 357-361.

[5] MERAD M, MARTIN J C. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages[J]. Nat Rev Immunol, 2020, 20(6): 355-362.

[6] ZHOU Y G, FU B Q, ZHENG X H, et al. Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients[J]. National Science Review, 2020, 7(6): 998-1002.

[7] WEN W, SU W R, TANG H, et al. Immune cell profiling of COVID-19 patients in the recovery stage by single-cell sequencing[J]. Cell Discov, 2020, 6: 31.

[8] HUANG C L, WANG Y M, LI X W, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. Lancet, 2020, 395(10223): 497-506.

[9] VERAS F P, PONTELLI M C, SILVA C M, et al. SARS-CoV-2-triggered neutrophil extracellular traps mediate COVID-19 pathology[J]. J Exp Med, 2020, 217(12): e20201129.

[10] GUAN J, WEI X, QIN S, et al. Continuous tracking of COVID-19 patients' immune status[J]. Int Immunopharmacol, 2020, 89(Pt A): 107034.

[11] JIANG S B, HILLYER C, DU L Y. Neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 and other human Coronaviruses[J]. Trends Immunol, 2020, 41(5): 355-359.

[12] GUO L, REN L, YANG S, et al. Profiling early humoral response to diagnose novel coronavirus disease (COVID-19)[J]. Clin Infect Dis, 2020, 71(15): 778-785.

[13] MA H, ZENG W H, HE H L, et al. Serum IgA, IgM, and IgG responses in COVID-19[J]. Cell Mol Immunol, 2020, 17(7): 773-775.

[14] CHAO Y X, RÖTZSCHKE O, TAN E K. The role of IgA in COVID-19[J]. Brain Behav Immun, 2020, 87: 182-183.

[15] SEOW J, GRAHAM C, MERRICK B, et al. Longitudinal observation and decline of neutralizing antibody responses in the three months following SARS-CoV-2 infection in humans[J]. Nat Microbiol, 2020, 5(12): 1598-1607.

[16] ZHANG B C, ZHOU X Y, ZHU C L, et al. Immune phenotyping based on the neutrophil-to-lymphocyte ratio and IgG level predicts disease severity and outcome for patients with COVID-19[J]. Front Mol Biosci, 2020, 7:157.

[17] DISPINSERI S, SECCHI M, PIRILLO M F, et al. Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in symptomatic COVID-19 is persistent and critical for survival[J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 2670.

[18] JIANG X L, WANG G L, ZHAO X N, et al. Lasting antibody and T cell responses to SARS-CoV-2 in COVID-19 patients three months after infection[J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 897.

[19] ZHANG J Y, WANG X M, XING X, et al. Single-cell landscape of immunological responses in patients with COVID-19[J]. Nat Immunol, 2020, 21(9): 1107-1118.

[20] ZHENG M J, GAO Y, WANG G, et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients[J]. Cell Mol Immunol, 2020, 17(5): 533-535.

[21] DIAO B, WANG C H, TAN Y J, et al. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)[J]. Front Immunol, 2020, 11: 827.

[22] SADEGHI A, TAHMASEBI S, MAHMOOD A, et al. Th17 and Treg cells function in SARS-CoV2 patients compared with healthy controls[J]. J Cell Physiol, 2021, 236(4): 2829-2839.

[23] LUO X H, ZHU Y, MAO J, et al. T cell immunobiology and cytokine storm of COVID-19[J]. Scand J Immunol, 2021, 93(3): e12989.

[24] CHOMARAT P, BANCHEREAU J, DAVOUST J, et al. IL-6 switches the differentiation of monocytes from dendritic cells to macrophages[J]. Nat Immunol, 2000, 1 (6): 510-514.

[25] URASHIMA M, CHAUHAN D, HATZIYANNI M, et al. CD40 ligand triggers interleukin-6 mediated B cell differentiation[J]. LeukRes, 1996, 20(6): 507-515.

[26] HOU W, KANG H S, KIM B S. Th17 cells enhance viral persistence and inhibit T cell cytotoxicity in a model of chronic virus infection[J]. J Exp Med, 2009, 206(2): 313-328.

[27] XU Z, SHI L, WANG Y J, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome[J]. Lancet Respir Med, 2020, 8(4): 420-422.

[28] CHEN N S, ZHOU M, DONG X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study[J]. Lancet, 2020, 395(10223): 507-513.

[29] RUAN Q R, YANG K, WANG W X, et al. Clinical

predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China[J]. Intensive Care Med, 2020, 46(5): 846-848.

[30] DAN J M, MATEUS J, KATO Y, et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection[J]. Science, 2021, 371(6529), eabf4063.

[31] BUCHHOLZ U J, BUKREYEV A, YANG L J, et al. Contributions of the structural proteins of severe acute respiratory syndrome coronavirus to protective immunity[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004, 101(26) : 9804-9809.

[32] AHAMMAD I, LIRA S S. Designing a novel mRNA vaccine against SARS-CoV-2: an immunoinformatics approach[J]. Int J Biol Macromol, 2020, 162: 820-837.

[33] HASSETT K J, BENENATO K E, JACQUINET E, et al. Optimization of lipid nanoparticles for intramuscular administration of mRNA vaccines[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2019, 15: 1-11.

[34] ZHU F C, LI Y H, GUAN X H, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial[J]. Lancet, 2020, 395 (10240): 1845-1854.

[35] ZHANG S J, HUANG W X, ZHOU X Y, et al. Seroprevalence of neutralizing antibodies to human adenoviruses type-5 and type-26 and chimpanzee adenovirus type-68 in healthy Chinese adults[J]. J MedVirol, 2013, 85(6): 1077-1084.

[36] ZHAO J C, ZHAO J X, MANGALAM A K, et al. Airway memory CD4(+) T cells mediate protective immunity against emerging respiratory Coronaviruses[J]. Immunity, 2016, 44(6): 1379-1391.

[37] GAO Q, BAO L L, MAO H Y, et al. Development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2[J]. Science, 2020, 369(6499): 77-81.

[38] KALITA P, PADHI AK, ZHANG KYJ, et al. Design of a peptide-based subunit vaccine against novel coronavirus SARS-CoV-2[J]. Microb Pathog, 2020, 145: 104236.

[39] BARUAH V, BOSE S. Immunoinformatics-aided identification of T cell and B cell epitopes in the surface glycoprotein of 2019-nCoV[J]. J Med Virol, 2020, 92(5): 495-500.

[40] YU J Y, TOSTANOSKI L H, PETER L, et al. DNA vaccine protection against SARS-CoV-2 in rhesus macaq-ues [J]. Science, 2020, 369(6505): 806-811.

[41] YUAN M, WU N C, ZHU X Y, et al. A highly conserved cryptic epitope in the receptor binding domains of SARS-CoV-2 and SARS-CoV[J]. Science, 2020, 368(6491): 630-633.

[42] TIAN X L, LI C, HUANG A L, et al. Potent binding of 2019 novel coronavirus spike protein by a SARS coronavirus-specific human monoclonal antibody[J]. Emerg Microbes Infect, 2020, 9(1): 382-385.

[43] DIAMOND M S, PIERSON T C. The challenges of vaccine development against a new virus during a pandemic[J]. Cell Host Microbe, 2020,27(5): 699-703.

[44] LAU E H Y, TSANG O T Y, HUI D S C, et al. Neutralizing antibody titres in SARS-CoV-2 infections[J]. Nat Commun, 2021,12(1): 63.

[45] GUPTA R K. Will SARS-CoV-2 variants of concern affect the promise of vaccines? [J]. Nat Rev Immunol, 2021: 1-2.

[46] 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第8版)[J].中国医药，2020，15(10): 1494-1499.

[47] LIU Y, PAN Y, HU Z, et al. Thymosin alpha 1 reduces the mortality of Severe Coronavirus Disease 2019 by restoration of lymphocytopenia and reversion of exhausted T cells[J]. Clin Infect Dis, 2020, 71(16): 2150-2157.

[48] LU S Y, ZHOU Q, HUANG L P, et al. Effectiveness and safety of glucocorticoids to treat COVID-19: a rapid review and meta-analysis[J]. Ann Transl Med, 2020, 8 (10): 627.

［收稿日期］2021−04−13