

· 基础研究破解新型冠状病毒谜题 ·

人体对新型冠状病毒的免疫应答

黄爱龙* 胡接力

重庆医科大学 感染性疾病分子生物学教育部重点实验室, 重庆 400016

[摘要] 作为新发突发传染病,新型冠状病毒感染流行已经且正在对全球造成巨大影响。免疫系统是人体抵御新冠病毒感染的自然武器。研究和认识人体的免疫反应,对于我们更好地应对新冠肺炎疫情流行很重要。得益于全球研究者的投入,我们在较短时期内,对新冠病毒感染后的免疫反应有了较广泛和深入的理解,本文将对这些进展做一简述。

[关键词] 新型冠状病毒;感染;天然免疫;适应性免疫

2019 年底暴发的新型冠状病毒(即严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 型(Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, SARS-CoV-2),以下简称“新冠病毒”)感染大流行^[1],符合“黑天鹅”事件的两个基本特征^[2],一是属于无法预测的小概率事件(规模和影响在人类历史中罕见),二是影响巨大,后果无法忽视。根据约翰霍普金斯大学冠状病毒资源中心的统计结果,到 2022 年 2 月 27 日为止,全球累计确诊感染超过 4.3 亿人次,死亡人数接近 600 万。虽然新冠流行的爆发无法预测,但从目前的情况看,由于病毒存在较广泛动物宿主,无症状感染比例较大,现存感染基数大,以及病毒突变常见,其在较长时期内将持续存在则是大概率事件^[3]。为此,我们需要做好长期与新冠病毒共存的准备,而这些准备的其中一个重要方面是要不断增加对新冠病毒这种病原体,以及病原体与宿主之间关系的理解。

新冠病毒属于冠状病毒(Coronavirus, CoV)的一种。冠状病毒是一类有包膜的单链 RNA 病毒,可感染各种脊椎动物。冠状病毒包括四个属(α 、 β 、 γ 和 δ),其中 α 和 β 具有通过跨越动物—人类障碍并导致人类疾病的能力^[4]。过去的二十年中,已有三种高致病性 β 型 CoV 出现人际传播。严重急性呼吸综合征冠状病毒(Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus, SARS-CoV)和中东呼吸系统



黄爱龙 国家杰出青年科学基金获得者,教育部“长江学者”特岗教授,感染性疾病分子生物学教育部重点实验室主任,中华医学会微生物学与免疫学分会主任委员,国家重点学科传染病学学科带头人, *Genes & Diseases* 共同主编。先后主持国家科技重大专项(重大传染病防治专项)项目 2 项、国家“863 计划”项目 2 项、国家自然科学基金国际(地区)合作交流项目及面上项目等 4 项。带领团队成功研发全球首款化学发光法新冠病毒抗体检测试剂盒,并较系统地研究了新冠病毒感染者体液免疫应答特征与规律;带领团队成功研发新冠抗原快速检测试剂盒并完成产业化。获得“全国抗击新冠肺炎疫情先进个人”称号。

综合征冠状病毒(Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus, MERS-CoV)分别于 2002 年和 2012 年出现局部流行^[5]。SARS-CoV-2 这种新出现的 β 型 CoV 则是导致新冠病毒肺炎(Coronavirus Disease 2019, COVID-19;中文简称“新冠肺炎”)的病原体^[6]。SARS-CoV-2 病毒颗粒的外膜由刺突蛋白(Spike Protein, S 蛋白)、包膜蛋白(Envelope Protein, E 蛋白)和膜蛋白(Membrane Protein, M 蛋白)组成^[7]。其内包裹着由基因组 RNA 与核衣壳蛋白(Nucleocapsid Protein, N 蛋白)组成桶型核衣壳^[8]。此外,该病毒还会编码几种辅助蛋白,在病毒致病中发挥多种作用。

与其他病毒一样, SARS-CoV-2 感染后要激发机体的免疫反应。机体的免疫系统大致分为先天免

收稿日期:2022-03-22;修回日期:2022-07-09

* 通信作者, Email: ahuang1964@163.com

本文受到国家自然科学基金项目(U20A20392)的资助

疫系统和适应性免疫系统。适应性免疫系统涉及三种主要细胞类型: B 细胞、CD4⁺ T 细胞和 CD8⁺ T 细胞。B 细胞产生抗体,是体液免疫的主要效应细胞。CD4⁺ T 细胞发挥一系列辅助和效应细胞功能,而 CD8⁺ T 细胞能杀死受感染的细胞,是介导细胞免疫的主要武器。适应性免疫反应具有抗原特异性,对于控制和清除导致人类疾病的病毒感染十分重要。而且,适应性免疫反应和免疫记忆也是所有疫苗得以成功的关键。本文将就我们目前对 SARS-CoV-2 引起的机体免疫反应的了解做一简述,在这里,重点关注体液免疫方面的研究情况。

1 新冠病毒感染与先天免疫反应

先天免疫反应发生在适应性免疫开始之前,病毒感染数小时内即可发生。机体对新冠病毒感染的先天免疫反应,与其他呼吸道病毒感染有共性。呼吸道上皮由多种细胞组成,其中杯状细胞能产生粘液,分泌细胞可产生蛋白酶,形成阻碍病毒感染的第一道屏障。当然,这种屏障始终存在,称之为“反应”并不恰当。真正的“反应”,其触发应该是某种主动感知行为。这种感知行为意味着病毒成分与细胞成分的接触,这种接触从病毒感染入胞开始。

病毒感染入胞,要借助细胞表面的受体。人血管紧张素转换酶 2 (Angiotensin I Converting Enzyme 2, ACE2) 是 SARS-CoV-2 的受体^[9],也是 SARS-CoV^[10] 以及人类冠状病毒 NL63 (Human Coronavirus NL63, HCoV-NL63) 的受体。此外,宿主跨膜丝氨酸蛋白酶 2 (Transmembrane Protease Serine 2, TMPRSS2) 能水解 S 蛋白,因而对其与受体相互作用和入胞过程很重要。表达受体的细胞在呼吸道如何分布,决定了病毒感染的临床表现。如果这些细胞仅存在于上呼吸道,那么感染很可能是有限的鼻炎(以流鼻涕和鼻塞为特征)或咽炎(表现为喉咙痛)。如果这些细胞存在于下呼吸道,则引起下呼吸道感染症状。对 ACE2 和 TMPRSS2 而言,鼻腔中的杯状分泌细胞以及肺部的 II 型肺泡细胞等都有较高水平表达^[11, 12],因而 SARS-CoV-2 的感染可以导致上呼吸道和下呼吸道症状。SARS-CoV-2 进入细胞后,脱去包膜释放病毒 RNA。RNA 被翻译成两种大的多聚蛋白, pp1a 和 pp1ab, 编码 16 种非结构蛋白(NSP)^[13]。这些蛋白质促进形成病毒复制—转录复合物,从病毒 RNA 生成反义负链模板,继而一系列复杂过程产生子代病毒。病毒入胞和复制的过程,提供了先天免疫系统感知

病毒成分的机会。例如,病毒外膜中的 S、E 和 M 蛋白在结合过程中,可暴露于宿主细胞表面的感受器,而宿主细胞质感受器可以接触病毒蛋白和核酸。这些接触可以启动促炎症信号通路、细胞因子产生以及细胞死亡。

先天免疫细胞,包括巨噬细胞、单核细胞、树突状细胞、中性粒细胞和自然杀伤细胞等,表达多种模式识别受体(Pattern Recognition Receptor, PRR) (图 1),可以识别病原相关分子模式(Pathogen-Associated Molecular Patterns, PAMPs)或损伤相关的分子模式(Damage Associated Molecular Patterns, DAMPs),诱导炎症信号通路和免疫反应。PRR 家族主要包括 Toll 样受体(Toll-like Receptors, TLR)、维甲酸诱导基因 1 (RIG-I) 样受体(RLR)、核苷酸结合寡聚化结构域(NOD)样受体(NLRs)、C 型凝集素受体以及 AIM2 样受体。迄今为止,一些 PRR,特别是 TLR2、MAD5、LGP2、NLRP3 和炎症小体已被证明可以被 SARS-CoV-2 的成分激活^[14-16]。SARS-CoV-2 一方面可以直接感染先天免疫细胞^[17-19],另一方面,免疫细胞可能通过吞噬受病毒感染的细胞,或者直接接触病毒颗粒或抗原,从而获得识别病毒成分的机会。这些感受器被激活的主要后果之一,是引起 I 型干扰素(α , β)表达增加,继而通过 I 型干扰素受体,诱导上百种干扰素诱导基因以及炎症因子的表达,形成一种抗病毒状态。这种状态下,细胞蛋白合成和病毒复制将受到抑制。同时, SARS-CoV-2 激活 PRR,也能导致其他促炎细胞因子释放,包括 IL-6、IL-1 β 、TNF、IL-12、IFN- β 、IFN- γ 等^[20, 21]。这些细胞因子有助于清除感染。但另一方面,如果这些促炎因子释放失调,可能导致细胞因子风暴。细胞因子风暴被定义为由过量细胞因子介导的危及生命的炎性细胞死亡(泛凋亡, PANoptosis)^[22]。TNF 和 IFN- γ 协同作用可诱导泛凋亡。二者通过信号转导和转录激活因子 1 (STAT1) 及干扰素调节因子(IRF1)传导信号,导致 caspase-8 的激活以驱动细胞死亡^[23]。TNF 和 IFN- γ 在小鼠中可诱发致命的休克综合征,这与一些重症 COVID-19 患者中观察到细胞因子风暴相似^[23]。

我们从免疫组学与代谢组学角度,研究了 COVID-19 患者代谢重塑与细胞因子风暴之间的关联性^[24]。发现与急性上呼吸道感染者和健康对照者相比, COVID-19 患者具有独特的代谢异常特征^[24],其中 36 种嘌呤、色氨酸和精氨酸代谢途径相

关代谢物的水平变化与疾病严重程度相关。进一步检测上述队列血清中的 28 种细胞因子/趋化因子, 发现细胞因子释放综合征 (Cytokine Release Syndrome, CRS) 相关细胞因子水平随疾病严重程度呈递进式升高。值得关注的是, 血清代谢物与细胞因子/趋化因子的相关性分析表明两者之间存在紧密关联, 并特别提示了重症患者中与促炎性细胞因子相关的代谢途径, 例如精氨酸与 CRS 相关炎性细胞因子 IL-6、IL-1 β 、M-CSF、IL-12、p70、IFN- α 2 等呈现强关联性, 因此推测重要代谢通路对促炎性细胞因子/趋化因子分泌具有潜在的调控作用。进而, 利用从 SARS-CoV-2 感染的恒河猴模型分离的外周血单个核细胞 (Peripheral Blood Mononuclear Cell, PBMC) 进行体外干预实验, 观察干预相关代谢通路能否调控 PBMC 细胞因子的分泌。结果显示, 外源补充代谢物精氨酸、或加入色氨酸代谢抑制剂 Epacadostat 或嘌呤代谢相关抑制剂霉酚酸可以有效调控 SARS-CoV-2 诱导的 PBMC 促炎性细胞因子的释放, 其中大部分细胞因子与 CRS 有关。有趣的是, 外源添加促炎细胞因子混合物可导致 PBMC 中部分代谢物水平发生改变, 表明 SARS-CoV-2 感染所导致的代谢重塑至少部分是由过度促炎细胞因子分泌所引起。

病毒也进化出一些策略来逃避宿主的天然免疫

防御。SARS-CoV-2 可通过阻止 mRNA 从转录位点释放, 或者触发细胞核中的转录产物的降解, 而在转录后水平限制 I 型和 III 型干扰素的产生^[25]。SARS-CoV-2 还编码了几种可以破坏 RLR 的识别、信号传导或效应的蛋白。例如, 类木瓜蛋白酶 (PLpro) 可抑制 MDA5 的激活。这主要是通过使 MDA5 的 CARD 结构域的去 ISG 化来实现的^[26]。ORF9b、N 和 M 蛋白可以通过干扰 RIG-I 和 MDA5 通路, 抑制 β 型干扰素 (Interferon- β , IFN- β) 和促炎细胞因子的表达^[27, 28]。ORF6 和 ORF8 抑制 IFN- β 的表达和 ISGs 的激活^[29]。I 型和 III 型 IFN 反应受损和延迟可能增加 COVID-19 的重症化风险。的确, 有研究发现, I 型 IFN 反应缺陷的感染者, 患重症或致死性 COVID-19 的风险显著增加^[30]。如果因为病毒逃逸或者感染者存在先天免疫缺陷, 导致先天免疫反应过度延迟, 会造成两种后果, 一是病毒得以在上呼吸道和肺部大量复制, 二是导致适应性免疫反应延迟, 二者最终共同导致较严重肺部疾病。

2 新冠病毒感染与体液免疫反应

体液免疫的最突出表现是抗体产生。新冠病毒的主要抗原是 S 蛋白和 N 蛋白。在疫情爆发早期, 我们基于磁微粒化学发光法, 开发出了新冠抗体检

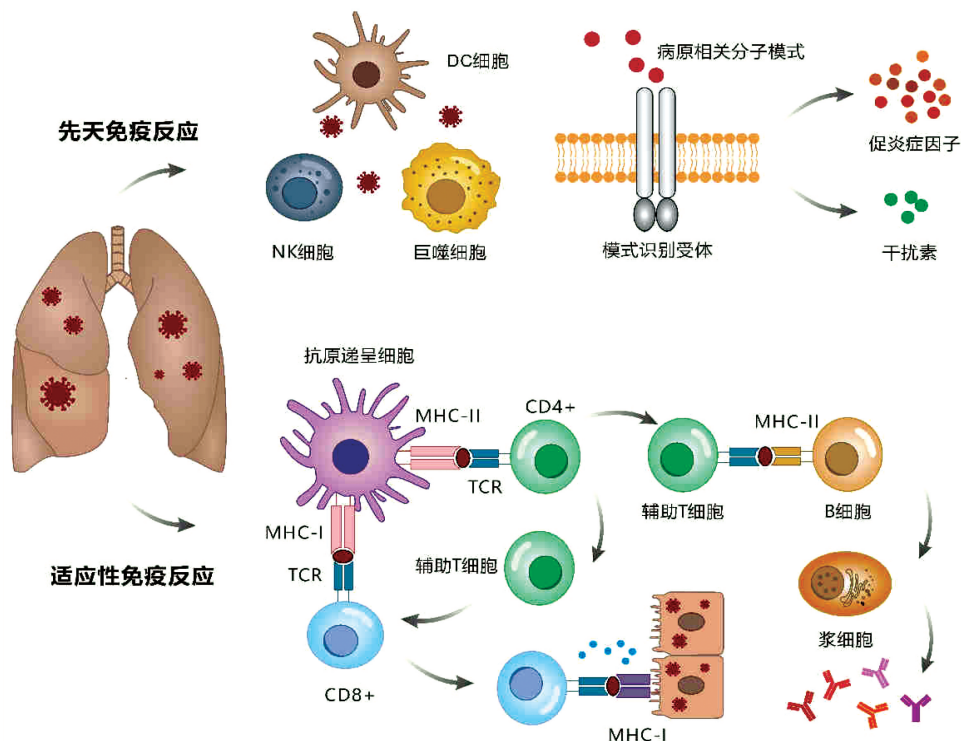


图 1 SARS-CoV-2 感染引起的免疫反应

测试剂盒^[31]。利用该试剂盒,我们在国际上较早研究了新冠病毒感染者的抗体演变情况^[32]。对 285 例 COVID-19 患者血清样本的横断面研究发现,症状出现后,随时间推移,患者血清中针对 SARS-CoV-2 的免疫球蛋白 G (Immunoglobulin G, IgG) 和免疫球蛋白 M (Immunoglobulin M, IgM) 整体阳性率呈逐渐升高趋势,离发病时间愈久, IgG 和 IgM 的检出率愈高。发病后 17~20 天, IgG 阳性率达到 100%。IgM 阳性率在发病后约 20~22 天,也高达 94.1%。通过纵向跟踪研究,在 26 例 COVID-19 患者中观察到明确的抗体血清转换(抗体由阴性转变为阳性)。这些患者发生 IgG 和 IgM 血清转换的中位数时间均为发病后 13 天。在时间上, IgM 血清转换可以早于或者同步或者晚于 IgG 血清转换,且并未发现抗体血清转换时间早、晚与患者的临床特征之间有明显相关性。对确诊患者抗体滴度动态变化的纵向跟踪结果显示,在第一次检测到抗体阳性后 6 天, 100% (19/19) 患者 IgG 滴度进入平台期,不同患者 IgG 平台期的滴度差异可达 20 倍以上(图 2)。我们的这些发现与其他团队的发现基本一致^[33, 34]。一般而言,抗原载量更高往往能诱导更高的抗体滴度。这也许可以解释某些研究中观察到的 COVID-19 疾病严重程度与峰值抗体滴度存在相关性的现象。在我们的一项对无症状感染者的研究中,也观察到无症状感染者在急性感染期以及康复期抗体水平均显著低于有症状患者组^[35]。出院 2 个月,约 80% 的无症状感染者中和抗体水平出现降低,平均降低幅度在 8% 左右;而有约 69% 的有症状患者中和抗体水平有降低,平均降低幅度在 11% 左右。与此一致的是,我们发现 18 种细胞因子/趋化因子水平在有症状患者中显著高于无症状感染者,例如 TRAIL, M-CSF, GRO- α , G-CSF 以及 IL-6 等。

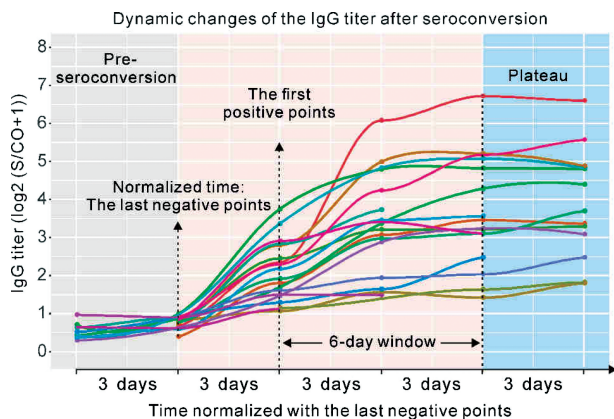


图 2 急性感染期病毒特异性 IgG 的动态变化^[32]

这提示无症状感染者对新冠病毒感染的免疫反应弱于有症状患者。

大多数 SARS-CoV-2 感染者都能产生中和抗体,在时间上与血清转换时间相似。S 蛋白是中和抗体主要靶标。COVID-19 患者中 >90% 的中和抗体所针对的是 S 蛋白的受体结合域 (Receptor-Binding Domain, RBD),少数中和抗体针对其 N 端结构域^[36, 37]。SARS-CoV-2 中和抗体由序列范围广泛的重链和轻链 V 基因编码,同时缺少体细胞超突变^[38, 39],这表示许多 B 细胞几乎不需要经过亲和力成熟过程,就能产生中和抗体,因而相对比较快速和容易。然而,缺乏亲和力成熟过程,可能导致感染体内的 SARS-CoV-2 中和抗体的滴度和效价较低。的确,研究发现大部分感染康复者循环中检测到的中和滴度相对较低^[40],提示这些抗体要么与抗原的亲和力偏弱,要么血清浓度较低。

在疫情发生早期,我们为了评价患者体内中和抗体情况,采用 HIV-1 骨架的慢病毒系统构建了 SARS-CoV-2-S 假病毒,并通过优化 SARS-CoV-2-S 假病毒包装策略,获取高滴度的 SARS-CoV-2-S 假病毒,建立了稳定的假病毒中和抗体评价技术平台^[41]。基于该平台,我们评估了重庆地区 30 名新冠肺炎患者体内 SARS-CoV-2 中和抗体动态变化情况,时间跨度自住院起为期三个月^[42]。发现 COVID-19 患者在出现症状 7~10 天后可以检测到低水平的 SARS-CoV-2 特异性中和抗体,抗体滴度在 2~3 周内迅速升高,并在感染后 33 天达到峰值。

感染者体液免疫反应与疾病严重程度之间的关系,目前看来比较复杂。早期研究提示,更高的抗体滴度与重型 COVID-19 有关^[43, 44]。这导致一种观点,即体液免疫反应可能在很大程度上是一种病理而非保护因素^[45]。抗体反应作为一种病理因素,被认为主要与抗体介导的炎症通路激活^[46-48]以及抗体依赖性增强作用 (Antibody-Dependent Enhancement, ADE) 有关^[49]。具有 ADE 表型的抗体,利用抗原结合片段 (Antigen-Binding Fragment, Fab) 与病毒颗粒结合,同时通过其可结晶片段 (Fragment Crystallizable, Fc) 与表达 Fc γ 受体 (Fc gamma R, Fc γ R) 的细胞结合,从而使病毒绕过特异性受体,通过 Fc γ R 进入宿主细胞。在 SARS-CoV 感染猕猴模型中,研究者发现 ADE 可加剧肺部炎症^[50]。在 COVID-19 感染康复期血浆中,的确存在具有体外 ADE 效应的抗体,它们主要通过 IgG 受体 Fc γ RIIA 和 Fc γ RIIIA 介导发挥 ADE 作用^[51]。在

体外,靶向 SARS-CoV-2 RBD 的中和抗体也具有 ADE 作用^[52, 53]。然而,这些抗体输注到小鼠和食蟹猴体内,并不导致病毒复制增强,而是表现为强烈的保护作用^[52]。此外,在恢复期血清治疗临床试验^[54],以及疫苗临床试验中^[55, 56],也并未观察到安全性问题。这些结果提示,ADE 在 SARS-CoV-2 感染中至少并非一个严重问题。

研究 COVID-19 严重程度与体液免疫特征的相关性,最重要的潜在价值,是可能找到预测疾病严重程度的生物学标志。前述重型 COVID-19 与更强抗体反应相关的观点,并非一致性结论。Lucas 等人^[57]的研究中,死亡患者的整体体液免疫反应水平,包括抗 S 的 IgG、抗 RBD 的 IgG 以及中和抗体水平,与幸存者并无显著差异。Wang 等人^[58]的研究中,轻症与重症患者在症状发作后 9 天,IgG 反应水平类似。这些结果提示,简单地通过抗体水平来反映甚至预测疾病严重程度缺乏可行性^[59]。相较抗体整体水平,抗体的细分图谱和动态特征似乎更有价值。Beltran 等人^[60]研究显示,抗体的中和强度,而不是抗体水平,是一种幸存预测因子,中和活性高者更容易存活。Atyeo 等^[61]发现,COVID-19 康复者与死亡患者相比,在感染早期,体内病毒特异性 IgG 水平上虽无差异,但康复者 S 特异性体液免疫反应更占优势,而最终死亡者针对 N (Nucleocapsid)蛋白的抗体反应更高,提示早期抗体反应的抗原特异性和功能特性,对患者预后具有预测价值。最近,Peddireddy 等^[62]通过解析新冠患者抗体图谱,发现包含 3 个参数(抗 S 的 IgA、抗 RBD 的 IgA2 和半乳糖基化 RBD 抗体)的模型,能较好地地区分幸存者和死亡者。他们还发现,针对病毒非典型抗原(S、N 蛋白被其称为典型抗原)的抗体,包括抗 orf8 IgA、抗 nsp13 IgG3 等,也具有预测作用。这些结果提示,对更广泛的抗体谱特征进行研究颇有价值。

SARS-CoV-2 感染者体内抗体持续时间是一个令人关切的问题,这关系到自然感染者再感染以及疫苗接种的保护时期问题。早期很多担忧来自 1990 年开始的一项研究^[63]。该研究涉及普通感冒病毒 HCoV 对人体的多次感染问题。实验之初,用 HCoV-229E 进行鼻内攻毒,15 名受试者中的 10 名被感染,8 人出现临床感冒症状。11 个月后,受试者再次接受鼻内攻毒,在最初的感染组中,9 人中的 6 人被再次感染。据此认为,感染 HCoV 后获得的免疫力是短暂的。不过值得注意的是,并没有一位

受试者出现感冒症状。并且发生再次感染的受试者带毒时间显著缩短(从 5.6 天缩短到 2 天)。SARS-CoV-2 自然感染后,康复者体内中和抗体滴度的确随时间逐渐下降。我们对 COVID-19 住院患者出院后进行了随访,发现 93.3% 的感染患者(28/30)在出院后两个月随访时中和抗体滴度显著降低,降幅中位数为 34.8%。在出现症状 8 个月和 1 年后,病毒特异性抗体水平和中和抗体滴度均持续降低^[64]。与上述结果类似,Ibarrondo 等^[65]观察了轻症感染者抗体动态变化情况,发现与症状发生后 1 月相比,第 3 个月时抗体滴度下降明显,半衰期约为 36 天。抗体滴度下降迅速,带来的担忧,是自然感染或疫苗接种后的免疫保护时效问题。从群体角度看,反映免疫保护效果的最关键参数,应是感染率和重症率。感染率关系到感染基数和病例增加速度,重症率关系到医疗资源投入强度,二者共同决定特定时段公共卫生和医疗资源耗费程度。因此,衡量免疫保护效果,可以从这两方面考虑。多项流行病学和临床研究显示,与既往未感染过 SARS-CoV-2 的人群相比,自然感染过 SARS-CoV-2 者的再次感染率下降 80.5%~100%^[66-69]。当然,这些研究结论不能无条件推广,因为距离首次感染时间,以及当时流行突变株的性质都可能影响结论。最近发表的一项研究,跟踪了塞尔维亚 251 104 名初次感染者发生再次感染的情况,观察期至少距离初次感染 90 天以上(截至 2022 年 1 月 31 日)^[70]。结果发现,再感染总体发生率为 5.99%;99.17% 的再感染者表现为轻症;住院患者比初次感染时更少见(1.08% vs. 3.66%);死亡病例罕见(感染死亡率 0.15%);再感染风险随着时间延长增加,初次感染后 6 月 0.76%、9 月 1.36%、12 月 4.96%、15 月 16.68%、18 月 18.86%。从累计再感染率随时间的变化来看(图 3A),初次感染后的不同时间段,再感染率的增加速度(斜率,虚线)有明显区别,这可能反映了不同突变株的影响。的确,不同波次疫情对再感染率的影响巨大。如图 3B 所示,以 Omicron 为主的第 5 波疫情,首次感染后 6 个月,再感染率即接近 10%,而在之前波次中,再感染率达到 10%则需要更长时间。也就是说,初次感染建立的免疫保护,经过较短时间衰减后,对 Omicron 突变株的抵御能力有更明显(相对之前的突变株)下降。

不过,抗体滴度下降,并不表示免疫保护作用消失。Dan 等^[40]检测了 COVID-19 康复者($n=188$)在感染后超过 6 个月后,体内 SARS-CoV-2 抗原特

异性抗体、记忆 B 细胞和 CD8⁺ 和 CD4⁺ T 细胞的变化情况。发现针对 RBD 的 IgG 滴度的半衰期为 140 天,但抗原特异性记忆 B 细胞在感染后 150 天内逐渐增加至平台。另一项研究追踪了 136 名感染者,在感染后最长 15 个月内,抗体水平与免疫记忆变化情况^[71]。结果发现,病毒特异性 IgG 和中和滴度逐渐下降,记忆 T 细胞液也有明显下降,但记忆 B 细胞无明显降低。疫苗接种后抗体的持续时间关系到疫苗的保护时间。初期研究显示,由 mRNA-1273 疫苗诱发的抗体在第二剂疫苗接种后至少持续 6 个月。采用假设衰减率稳定的模型来计算,半

衰期为 52 天,若假设衰减率随时间降低,则半衰期为 109 天^[72]。Goel 等^[73]研究了接种 mRNA 疫苗后 6 个月的免疫记忆情况。结果发现,接种后中和抗体水平虽然随时间下降,但仍然保持相当水平;体内能产生针对 S 和 RBD 的记忆 B 细胞;这些 B 细胞的频率在接种后 3 到 6 个月期间呈上升趋势,它们与 Alpha、Beta 以及 Delta 突变株 RBD 也可以结合,并且能在刺激后迅速产生功能性抗体(图 4);病毒特异性 CD4⁺ 和 CD8⁺ 记忆 T 细胞水平在第二针后达到高峰,而后有所下降;接种后 3~6 个月期间,CD4⁺ 记忆 T 细胞水平相对平稳(图 4)。更长时期内免疫记忆的

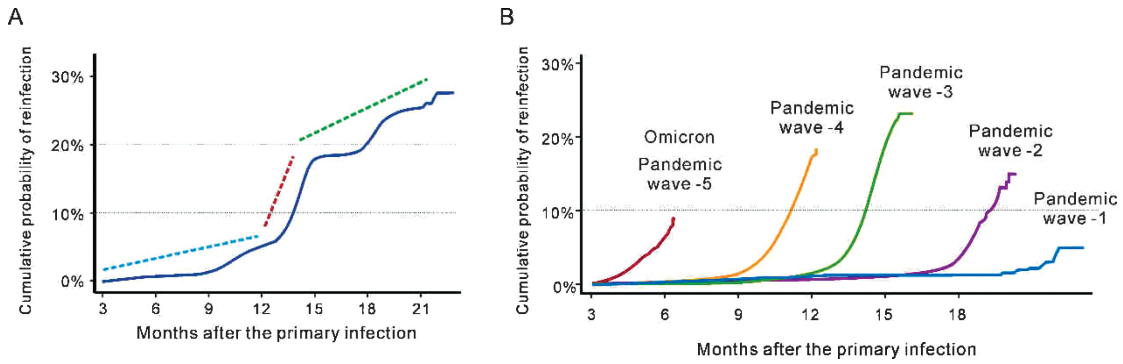


图 3 初次感染后不同时间后累计再次感染率的变化(改自^[70])

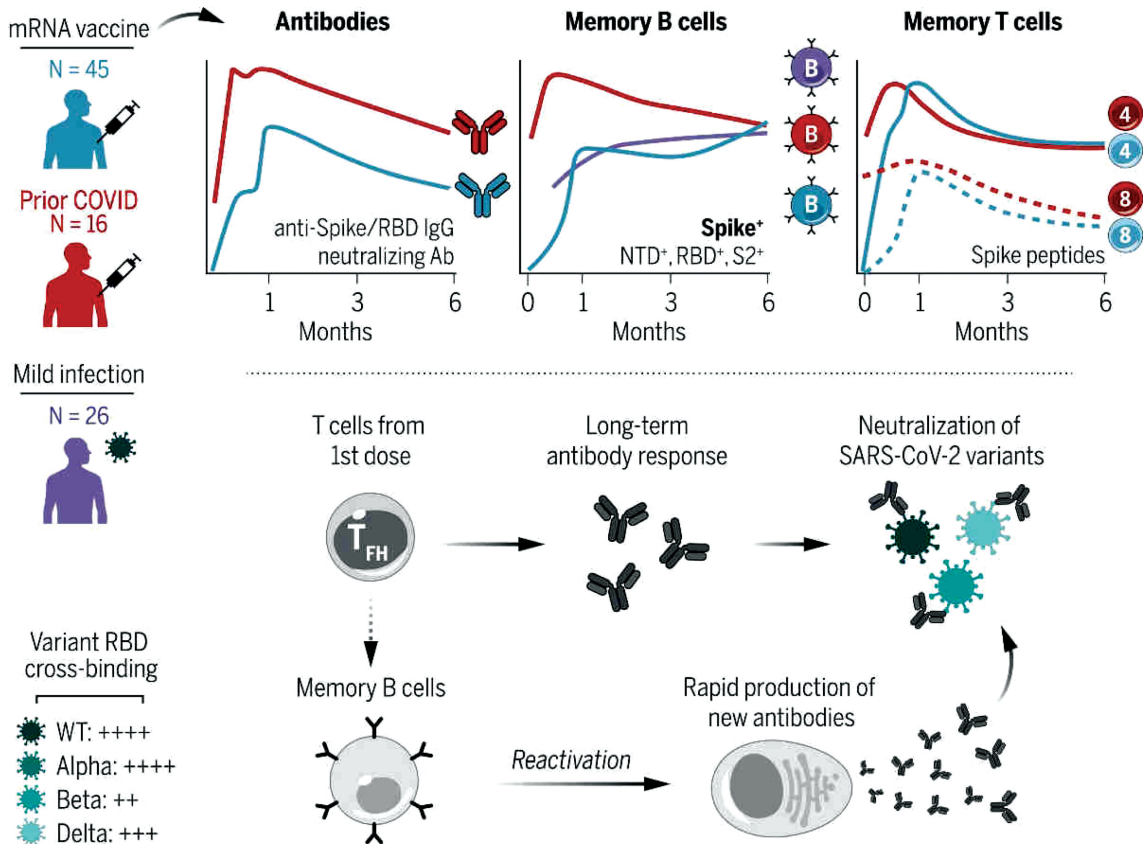


图 4 疫苗接种和自然感染 SARS-CoV-2 后的免疫记忆^[73]

维持情况如何,以及多次接种或者不同疫苗混合接种策略是否能延长免疫记忆,还需要继续研究。

除了抗体维持时间以外,抗体对不同变异病毒的中和活性,也是关涉疫苗保护效果的重要因素。SARS-CoV-2 变异是病毒 RNA 聚合酶不完全保真的自发结果,来自环境的压力则起到筛选作用。在疫情早期,那些具有传播优势变异株容易被筛选出来,成为主要流行株。在疫苗较广泛接种后,那些能够突破免疫屏障的变异株更可能被筛选出来。一旦出现这种情况,针对早期病毒所建立的免疫保护,很可能不再那么有效。我们前期的研究数据表明,COVID-19 康复者血清对携带 E484K 突变的 B. 1. 351 的中和效率显著降低^[74]。其他研究显示,阿斯利康 ChAdOx1 nCoV-19 疫苗对 B. 1. 351 变异株无效^[75]。在卡塔尔的研究表明辉瑞/BioNTech 公司 mRNA 疫苗针对 B. 1. 1. 7 变异株感染的保护力为 89.5%;而针对 B. 1. 351 变异株的保护力下降到 75%^[76]。近期,研究者评价了 7 种被 FDA 批准或在研单抗对不同突变株的中和能力,发现其中 4 种对 Omicron 突变株的中和活性几乎完全消失,另外几种单抗也有不同程度下降^[77]。

中和抗体可与 S 蛋白结合,从而干扰病毒与受体的相互作用,阻止病毒进入宿主,这是基于中和抗体治疗方法的理论基础。前期,本研究团队为了筛选 SARS-CoV-2 中和抗体,建立了高效抗体筛选技术^[78]。首先,从 COVID-19 康复者外周血获得 RBD 特异性记忆 B 细胞,然后,通过高效单细胞 PCR 扩增技术获得抗体 cDNA 基因表达盒;再利用该表达盒直接转染哺乳细胞,获得含有抗体蛋白的细胞上清进行高通量的 RBD 特异性抗体筛选。以该技术平台为基础,我们从 COVID-19 康复者体内分离到 209 株的 RBD 特异性抗体,其中超过 100 株在假病毒系统测试中表现出中和活性。进一步研究发现,其中中和活力最强的 3 个抗体(58G6、13G9 和 510A5)对多种突变株,包括 B. 1. 1. 7(α)株, B. 1. 351(β)株和 omicron 株均表现出很好的中和能力^[79]。目前,基于这些抗体的制剂正在临床测试中。

3 新冠病毒感染与细胞免疫应答

作为特异性免疫反应的另一支力量,细胞免疫反应能够识别和控制细胞内病原体,是机体最终清除病毒感染必不可少的组成部分(图 1)。COVID-19 患者 CD4⁺ T 细胞反应比 CD8⁺ T 细胞反应更突

出,这一点对于控制 SARS-CoV-2 感染比较重要。SARS-CoV-2 特异性 CD4⁺ T 细胞在发病后 2~4 天即可检测到^[33, 80, 81]。CD4⁺ T 细胞可分化成一系列辅助细胞和效应细胞,这些细胞不但对抗原特异性 B 细胞的发育成熟以及中和抗体的产生很重要,也能辅助 CD8⁺ T 细胞反应。早期的细胞毒性 CD8⁺ T 细胞反应,通常在出现症状的 7 天内出现并在 14 天内达到峰值,与体液免疫反应动力学比较接近^[82]。CD8⁺ T 细胞能够杀死受感染的细胞,因此对于清除病毒感染至关重要。在 SARS-CoV-2 感染中,病毒特异性 CD8⁺ T 细胞的存在与具有更好的预后相关^[33, 83]。猕猴模型中的研究显示,清除康复期猕猴体内的 CD8⁺ T 细胞,削弱了机体免疫对 SARS-CoV-2 再次攻击的保护功效,这表明 CD8⁺ T 细胞反应在抗体滴度减弱的情况下发挥作用^[84]。遗传性或获得性抗体反应缺陷的个体,以及接受 B 细胞耗竭治疗的患者,在感染 SARS-CoV-2 后可以恢复的事实^[85, 86],进一步证明了细胞免疫在清除病毒感染中的重要作用。临床上,肺部 SARS-CoV-2 特异性 T 细胞的数量与临床保护相关^[87]。而且,病毒特异性记忆 T 细胞在感染后至少 10 个月还能被检测到^[88],提示它们在限制疾病的严重程度方面发挥重要作用。

SARS-CoV-2 的基因组 mRNA 长达 30kb,因此可能编码许多 T 细胞表位。事实上,目前已经确定了超过 1 400 个潜在表位^[89, 90]。利用覆盖整个 SARS-CoV-2 病毒蛋白质组的多肽库,研究者发现感染者体内存在针对所有病毒蛋白的 T 细胞反应,反应的强度与不同病毒蛋白的表达水平相关^[91, 92]。正因为存在众多的 T 细胞表位,而且细胞免疫并不像体液免疫那样,仅有针对 RBD 的中和抗体才具有中和作用,因而发生病毒完全逃逸细胞免疫记忆的可能性应该很小。有研究显示,大流行前个体体内存在的记忆 T 细胞,对 SARS-CoV-2 具有交叉保护效应^[92-95]。Swadling 等^[96]研究了具有潜在暴露风险但始终未有明确感染标志的医护人员,发现该人群与未暴露对照人群相比,具有更强、更广的多特异性记忆 T 细胞。这些细胞更多地针对病毒 RNA 聚合酶而非典型的结构蛋白,它们对多种人类冠状病毒突变体表现出交叉反应。这些细胞的激活,可能是该人群得以在感染早期就清除病毒终止感染的原因。这一现象提示,以非典型结构蛋白为疫苗靶点是一种值得考虑的策略。由于灭活疫苗包含了所有病毒蛋白,它们能否以及在何种程度上能诱导针对

非典型结构蛋白的 T 细胞免疫记忆,也是一个值得关注和研究的问题。T 细胞表位的丰富多样性的一个好处,是即使某些表位的单点或多点突变,虽然可以使得一些 T 细胞克隆失去作用,但不太可能使全部或者大部分记忆 T 细胞失效。一项研究显示,自然感染或疫苗接种者体内的 T 细胞,仍然能够有效识别各种突变体;93%的 CD4⁺ T 细胞表位以及 97%的 CD8⁺ T 细胞表位在不同的突变体之间 100%保守^[97]。

4 小 结

免疫系统作为自然进化的产物,是人类面对各种感染性疾病威胁的最重要武器。以疫苗为代表的病毒感染防控手段,也是人类对免疫系统工作原理学习和模仿的成果。得益于众多学科的长期发展,我们对新冠这一新发突发传染病,在较短时期内即获得了广泛和深入认识。在免疫学方面,经过长期发展的成熟免疫学框架,已经迅速应用到新冠病毒感染相关研究。同时,对新冠病毒感染免疫学这一具体特例的研究,又丰富了既有免疫学的内容,促进了免疫学的发展。当然,面对一种远未结束而且可能长期存在的传染病,我们对其认识仍需更加深入与全面,如此才能更加有效地应对这一威胁,并为应对未来未知的其他威胁做好准备。

参 考 文 献

- [1] Zhu N, Zhang DY, Wang WL, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *The New England Journal of Medicine*, 2020, 382(8): 727—733.
- [2] Schultze JL, Aschenbrenner AC. COVID-19 and the human innate immune system. *Cell*, 2021, 184(7):1671—1692.
- [3] Telenti A, Arvin A, Corey L, et al. After the pandemic: perspectives on the future trajectory of COVID-19. *Nature*, 2021, 596(7873): 495—504.
- [4] Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods in Molecular Biology* (Clifton, N J), 2015, 1282: 1—23.
- [5] Zhu ZX, Lian XH, Su XS, et al. From SARS and MERS to COVID-19: a brief summary and comparison of severe acute respiratory infections caused by three highly pathogenic human coronaviruses. *Respiratory Research*, 2020, 21(1): 224.
- [6] Mackenzie JS, Smith DW. COVID-19: a novel zoonotic disease caused by a coronavirus from China; what we know and what we don't. *Microbiology Australia*, 2020, 41(1): 45—50.
- [7] Dërmaku-Sopjani M, Sopjani M. Molecular characterization of SARS-CoV-2. *Current Molecular Medicine*, 2021, 21(7): 589—595.
- [8] Yao HP, Song YT, Chen Y, et al. Molecular architecture of the SARS-CoV-2 virus. *Cell*, 2020, 183(3): 730—738. e13.
- [9] Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS₂ and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*, 2020, 181(2): 271—280. e8.
- [10] Li WH, Moore MJ, Vasilieva N, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*, 2003, 426(6965): 450—454.
- [11] Qi FR, Qian S, Zhang SY, et al. Single cell RNA sequencing of 13 human tissues identify cell types and receptors of human coronaviruses. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2020, 526(1): 135—140.
- [12] Zou X, Chen K, Zou JW, et al. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Frontiers of Medicine*, 2020, 14(2): 185—192.
- [13] V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, et al. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nature Reviews Microbiology*, 2021, 19(3): 155—170.
- [14] Zheng M, Karki R, Williams EP, et al. TLR2 senses the SARS-CoV-2 envelope protein to produce inflammatory cytokines. *Nature Immunology*, 2021, 22(7): 829—838.
- [15] Yin X, Riva L, Pu Y, et al. MDA5 governs the innate immune response to SARS-CoV-2 in lung epithelial cells. *Cell Reports*, 2021, 34(2): 108628.
- [16] Rodrigues TS, de Sá KSG, Ishimoto AY, et al. Inflammasomes are activated in response to SARS-CoV-2 infection and are associated with COVID-19 severity in patients. *The Journal of Experimental Medicine*, 2021, 218(3): e20201707.
- [17] Pontelli MC, Castro IA, Martins RB, et al. SARS-CoV-2 productively infects primary human immune system cells *in vitro* and in COVID-19 patients. *Journal of Molecular Cell Biology*, 2022, doi: 10.1093/jmcb/mjac021.
- [18] Junqueira C, Crespo Á, Ranjbar S, et al. FcγR-mediated SARS-CoV-2 infection of monocytes activates inflammation. *Nature*, 2022, 606(7914): 576—584.
- [19] Ren XW, Wen W, Fan XY, et al. COVID-19 immune features revealed by a large-scale single-cell transcriptome atlas. *Cell*, 2021, 184(7): 1895—1913. e19.
- [20] Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science*, 2020, 369(6504): 718—724.
- [21] Lucas C, Wong P, Klein J, et al. Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID-19. *Nature*, 2020, 584(7821): 463—469.
- [22] Karki R, Kanneganti TD. The 'cytokine storm': molecular mechanisms and therapeutic prospects. *Trends in Immunology*, 2021, 42(8): 681—705.
- [23] Karki R, Sharma BR, Tuladhar S, et al. Synergism of TNF-α and IFN-γ triggers inflammatory cell death, tissue damage, and mortality in SARS-CoV-2 infection and cytokine shock syndromes. *Cell*, 2021, 184(1): 149—168. e17.

- [24] Xiao N, Nie M, Pang HH, et al. Integrated cytokine and metabolite analysis reveals immunometabolic reprogramming in COVID-19 patients with therapeutic implications. *Nature Communications*, 2021, 12: 1618.
- [25] Felgenhauer U, Schoen A, Gad HH, et al. Inhibition of SARS-CoV-2 by type I and type III interferons. *The Journal of Biological Chemistry*, 2020, 295(41): 13958–13964.
- [26] Liu GQ, Lee JH, Parker ZM, et al. ISG15-dependent activation of the sensor MDA5 is antagonized by the SARS-CoV-2 papain-like protease to evade host innate immunity. *Nature Microbiology*, 2021, 6(4): 467–478.
- [27] Wu J, Shi YH, Pan XY, et al. SARS-CoV-2 ORF9b inhibits RIG-I-MAVS antiviral signaling by interrupting K63-linked ubiquitination of NEMO. *Cell Reports*, 2021, 34(7): 108761.
- [28] Chen K, Xiao F, Hu D, et al. SARS-CoV-2 nucleocapsid protein interacts with RIG-I and represses RIG-mediated IFN- β production. *Viruses*, 2020, 13(1): E47.
- [29] Li JY, Liao CH, Wang Q, et al. The ORF6, ORF8 and nucleocapsid proteins of SARS-CoV-2 inhibit type I interferon signaling pathway. *Virus Research*, 2020, 286: 198074.
- [30] Galani IE, Rovina N, Lampropoulou V, et al. Untuned antiviral immunity in COVID-19 revealed by temporal type I/III interferon patterns and flu comparison. *Nature Immunology*, 2021, 22(1): 32–40.
- [31] Cai XF, Chen J, Hu JL, et al. A peptide-based magnetic chemiluminescence enzyme immunoassay for serological diagnosis of coronavirus disease 2019. *The Journal of Infectious Diseases*, 2020, 222(2): 189–193.
- [32] Long QX, Liu BZ, Deng HJ, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nature Medicine*, 2020, 26(6): 845–848.
- [33] Moderbacher CR, Ramirez SI, Dan JM, et al. Antigen-specific adaptive immunity to SARS-CoV-2 in acute COVID-19 and associations with age and disease severity. *Cell*, 2020, 183(4): 996–1012. e19.
- [34] Zhao J, Yuan Q, Wang H, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with novel coronavirus disease 2019. *Clinical Infectious Diseases*, 2020, 71(16): 2027–2034.
- [35] Long QX, Tang XJ, Shi QL, et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nature Medicine*, 2020, 26(8): 1200–1204.
- [36] Brouwer PJM, Caniels TG, van der Straten K, et al. Potent neutralizing antibodies from COVID-19 patients define multiple targets of vulnerability. *Science*, 2020, 369(6504): 643–650.
- [37] Robbiani DF, Gaebler C, Muecksch F, et al. Convergent antibody responses to SARS-CoV-2 in convalescent individuals. *Nature*, 2020, 584(7821): 437–442.
- [38] Gaebler C, Wang ZJ, Lorenzi JCC, et al. Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2. *Nature*, 2021, 591(7851): 639–644.
- [39] Rogers TF, Zhao FZ, Huang DL, et al. Isolation of potent SARS-CoV-2 neutralizing antibodies and protection from disease in a small animal model. *Science*, 2020, 369(6506): 956–963.
- [40] Dan JM, Mateus J, Kato Y, et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science*, 2021, 371(6529): eabf4063.
- [41] Hu J, Gao QZ, He CL, et al. Development of cell-based *Pseudovirus* entry assay to identify potential viral entry inhibitors and neutralizing antibodies against SARS-CoV-2. *Genes & Diseases*, 2020, 7(4): 551–557.
- [42] Peng P, Hu J, Deng HJ, et al. Changes in the humoral immunity response in SARS-CoV-2 convalescent patients over 8 months. *Cellular & Molecular Immunology*, 2021, 18(2): 490–491.
- [43] Kuri-Cervantes L, Pampena MB, Meng WZ, et al. Comprehensive mapping of immune perturbations associated with severe COVID-19. *Science Immunology*, 2020, 5(49): eabd7114.
- [44] Rijkers G, Murk JL, Wintermans B, et al. Differences in antibody kinetics and functionality between severe and mild severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infections. *The Journal of Infectious Diseases*, 2020, 222(8): 1265–1269.
- [45] Zohar T, Alter G. Dissecting antibody-mediated protection against SARS-CoV-2. *Nature Reviews Immunology*, 2020, 20(7): 392–394.
- [46] Bye AP, Hoepel W, Mitchell JL, et al. Aberrant glycosylation of anti-SARS-CoV-2 spike IgG is a prothrombotic stimulus for platelets. *Blood*, 2021, 138(16): 1481–1489.
- [47] Hoepel W, Chen HJ, Geyer CE, et al. High titers and low fucosylation of early human anti-SARS-CoV-2 IgG promote inflammation by alveolar macrophages. *Science Translational Medicine*, 2021, 13(596): eabf8654.
- [48] Larsen MD, de Graaf EL, Sonneveld ME, et al. Afucosylated IgG characterizes enveloped viral responses and correlates with COVID-19 severity. *Science*, 2021, 371(6532): eabc8378.
- [49] Iwasaki A, Yang YX. The potential danger of suboptimal antibody responses in COVID-19. *Nature Reviews Immunology*, 2020, 20(6): 339–341.
- [50] Liu L, Wei Q, Lin QQ, et al. Anti-spike IgG causes severe acute lung injury by skewing macrophage responses during acute SARS-CoV infection. *JCI Insight*, 2019, 4(4): e123158.
- [51] Maemura T, Kuroda M, Armbrust T, et al. Antibody-dependent enhancement of SARS-CoV-2 infection is mediated by the IgG receptors Fc γ RIIA and Fc γ RIIIA but does not contribute to aberrant cytokine production by macrophages. *mBio*, 2021, 12(5): e0198721.
- [52] Li DP, Edwards RJ, Manne K, et al. *In vitro* and *in vivo* functions of SARS-CoV-2 infection-enhancing and neutralizing antibodies. *Cell*, 2021, 184(16): 4203–4219. e32.
- [53] Zhou YJ, Liu ZZ, Li SB, et al. Enhancement versus neutralization by SARS-CoV-2 antibodies from a convalescent donor associates with distinct epitopes on the RBD. *Cell Reports*, 2021, 34(5): 108699.

- [54] Pinto D, Park YJ, Beltramello M, et al. Cross-neutralization of SARS-CoV-2 by a human monoclonal SARS-CoV antibody. *Nature*, 2020, 583(7815): 290—295.
- [55] Jackson LA, Anderson EJ, Roupheal NG, et al. An mRNA vaccine against SARS-CoV-2 - preliminary report. *Clinical Infectious Diseases*, 2020, 383(20): 1920—1931.
- [56] Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA covid-19 vaccine. *Annals of Internal Medicine*, 2020, 383(27): 2603—2615.
- [57] Lucas C, Klein J, Sundaram M, et al. Kinetics of antibody responses dictate COVID-19 outcome. *medRxiv [Preprint]*, 2020, doi: 10.1101/2020.12.18.20248331.
- [58] Wang YQ, Zhang L, Sang L, et al. Kinetics of viral load and antibody response in relation to COVID-19 severity. *The Journal of Clinical Investigation*, 2020, 130 (10): 5235—5244.
- [59] Phipps WS, SoRelle JA, Li QZ, et al. SARS-CoV-2 antibody responses do not predict COVID-19 disease severity. *American Journal of Clinical Pathology*, 2020, 154 (4): 459—465.
- [60] Garcia-Beltran WF, Lam EC, Astudillo MG, et al. COVID-19-neutralizing antibodies predict disease severity and survival. *PLoS One*, 2021, 184(2): 476—488. e11.
- [61] Atyeo C, Fischinger S, Zohar T, et al. Distinct early serological signatures track with SARS-CoV-2 survival. *Immunity*, 2020, 53(3): 524—532. e4.
- [62] Peddireddy SP, Rahman SA, Cillo AR, et al. Antibodies targeting conserved non-canonical antigens and endemic coronaviruses associate with favorable outcomes in severe COVID-19. *Cell Reports*, 2022, 39(13): 111020.
- [63] Callow KA, Parry HF, Sergeant M, et al. The time course of the immune response to experimental coronavirus infection of man. *Epidemiology and Infection*, 1990, 105 (2): 435—446.
- [64] Wang K, Long QX, Deng HJ, et al. Longitudinal dynamics of the neutralizing antibody response to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection. *Clinical Infectious Diseases*, 2020, 73 (3): e531—e539.
- [65] Ibarondo FJ, Fulcher JA, Goodman-Meza D, et al. Rapid decay of anti-SARS-CoV-2 antibodies in persons with mild covid-19. *The New England Journal of Medicine*, 2020, 383 (11): 1085—1087.
- [66] Hansen CH, Michlmayr D, Gubbels SM, et al. Assessment of protection against reinfection with SARS-CoV-2 among 4 million PCR-tested individuals in Denmark in 2020: a population-level observational study. *The Lancet*, 2021, 397 (10280): 1204—1212.
- [67] Kojima N, Roshani A, Brobeck M, et al. Incidence of SARS-CoV-2 infection among previously infected or vaccinated employees. *International Journal of Infectious Diseases*, 2022, 118: 21—23.
- [68] Pilz S, Chakeri A, Ioannidis JP, et al. SARS-CoV-2 reinfection risk in Austria. *European Journal of Clinical Investigation*, 2021, 51(4): e13520.
- [69] Sheehan MM, Reddy AJ, Rothberg MB. Reinfection rates among patients who previously tested positive for coronavirus disease 2019: a retrospective cohort study. *Clinical Infectious Diseases*, 2021, 73(10): 1882—1886.
- [70] Medić S, Anastassopoulou C, Lozanov-Crvenković Z, et al. Risk and severity of SARS-CoV-2 reinfections during 2020–2022 in Vojvodina, Serbia: a population-level observational study. *The Lancet Regional Health - Europe*, 2022, 20: 100453.
- [71] Marcotte H, Piralla A, Zuo FL, et al. Immunity to SARS-CoV-2 up to 15 months after infection. *iScience*, 2022, 25 (2): 103743.
- [72] 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. *The New England Journal of Medicine*, 2021, 384(23): 2259—2261.
- [73] Goel RR, Painter MM, Apostolidis SA, et al. mRNA vaccines induce durable immune memory to SARS-CoV-2 and variants of concern. *Science*, 2021, 374 (6572): abm0829.
- [74] Hu J, Peng P, Wang K, et al. Emerging SARS-CoV-2 variants reduce neutralization sensitivity to convalescent sera and monoclonal antibodies. *Cellular & Molecular Immunology*, 2021, 18(4): 1061—1063.
- [75] Madhi SA, Baillie V, Cutland CL, et al. Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 covid-19 vaccine against the B. 1. 351 variant. *The New England Journal of Medicine*, 2021, 384 (20): 1885—1898.
- [76] Abu-Raddad LJ, Chemaitelly H, Butt AA, et al. Effectiveness of the BNT162b2 covid-19 vaccine against the B. 1. 1. 7 and B. 1. 351 variants. *The New England Journal of Medicine*, 2021, 385(2): 187—189.
- [77] Takashita E, Kinoshita N, Yamayoshi S, et al. Efficacy of antibodies and antiviral drugs against covid-19 *Omicron variant*. *The New England Journal of Medicine*, 2022, 386 (10): 995—998.
- [78] Han XJ, Wang YM, Li SL, et al. A rapid and efficient screening system for neutralizing antibodies and its application for SARS-CoV-2. *Frontiers in Immunology*, 2021, 12: 653189.
- [79] Li TT, Han XJ, Gu CJ, et al. Potent SARS-CoV-2 neutralizing antibodies with protective efficacy against newly emerged mutational variants. *Nature Communications*, 2021, 12: 6304.
- [80] Tan AT, Linster M, Tan CW, et al. Early induction of functional SARS-CoV-2-specific T cells associates with rapid viral clearance and mild disease in COVID-19 patients. *Cell Reports*, 2021, 34(6): 108728.
- [81] Weiskopf D, Schmitz KS, Raadsen MP, et al. Phenotype and kinetics of SARS-CoV-2-specific T cells in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome. *Science Immunology*, 2020, 5(48): eabd2071.

- [82] Notarbartolo S, Ranzani V, Bandera A, et al. Integrated longitudinal immunophenotypic, transcriptional and repertoire analyses delineate immune responses in COVID-19 patients. *Science Immunology*, 2021, 6(62): eabg5021.
- [83] Peng YC, Mentzer AJ, Liu GH, et al. Broad and strong memory CD4⁺ and CD8⁺ T cells induced by SARS-CoV-2 in UK convalescent individuals following COVID-19. *Nature Immunology*, 2020, 21(11): 1336–1345.
- [84] McMahan K, Yu JY, Mercado NB, et al. Correlates of protection against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. *Nature*, 2021, 590(7847): 630–634.
- [85] Cohen B, Rubinstein R, Gans MD, et al. COVID-19 infection in 10 common variable immunodeficiency patients in New York City. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology in Practice*, 2021, 9(1): 504–507. e1.
- [86] Bange EM, Han NA, Wileyto P, et al. CD8⁺ T cells contribute to survival in patients with COVID-19 and hematologic cancer. *Nature Medicine*, 2021, 27(7): 1280–1289.
- [87] Szabo PA, Dogra P, Gray JI, et al. Longitudinal profiling of respiratory and systemic immune responses reveals myeloid cell-driven lung inflammation in severe COVID-19. *Immunity*, 2021, 54(4): 797–814. e6.
- [88] Grau-Expósito J, Sánchez-Gaona N, Massana N, et al. Peripheral and lung resident memory T cell responses against SARS-CoV-2. *Nature Communications*, 2021, 12: 3010.
- [89] Grifoni A, Sidney J, Vita R, et al. SARS-CoV-2 human T cell epitopes: adaptive immune response against COVID-19. *Cell Host & Microbe*, 2021, 29(7): 1076–1092.
- [90] Quadeer AA, Ahmed SF, McKay MR. Landscape of epitopes targeted by T cells in 852 individuals recovered from COVID-19: Meta-analysis, immunoprevalence, and web platform. *Cell Reports Medicine*, 2021, 2(6): 100312.
- [91] Tarke A, Sidney J, Kidd CK, et al. Comprehensive analysis of T cell immunodominance and immunoprevalence of SARS-CoV-2 epitopes in COVID-19 cases. *Cell Reports Medicine*, 2021, 2(2): 100204.
- [92] Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, et al. Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals. *Cell*, 2020, 181(7): 1489–1501. e15.
- [93] Mateus J, Grifoni A, Tarke A, et al. Selective and cross-reactive SARS-CoV-2 T cell epitopes in unexposed humans. *Science*, 2020, 370(6512): 89–94.
- [94] Braun J, Loyal L, Frentsch M, et al. SARS-CoV-2-reactive T cells in healthy donors and patients with COVID-19. *Nature*, 2020, 587(7833): 270–274.
- [95] Schulien I, Kemming J, Oberhardt V, et al. Characterization of pre-existing and induced SARS-CoV-2-specific CD8⁺ T cells. *Nature Medicine*, 2021, 27(1): 78–85.
- [96] Swadling L, Diniz MO, Schmidt NM, et al. Pre-existing polymerase-specific T cells expand in abortive seronegative SARS-CoV-2. *Nature*, 2022, 601(7891): 110–117.
- [97] Tarke A, Sidney J, Methot N, et al. Impact of SARS-CoV-2 variants on the total CD4⁺ and CD8⁺ T cell reactivity in infected or vaccinated individuals. *Cell Reports Medicine*, 2021, 2(7): 100355.

Immune Response to SARS-CoV-2

Ailong Huang* Jieli Hu

Key Laboratory of Molecular Biology on Infectious Diseases, Ministry of Education, Chongqing Medical University, Chongqing 400016

Abstract As a typical emerging infectious disease, the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic has had a significant impact on global health. Humans' natural defense against SARS-CoV-2 infection is their immune system. How effectively a person or a herd fights off an illness depends on how well their immune systems react to the virus's components, whether these are from vaccines or naturally occurring viruses. Therefore, understanding immune responses is critical for a better pandemic response. We now understand a lot about how the host immune system responds to SARS-CoV-2 infection as a result of international work. We summarized these progressions in this review.

Keywords SARS-CoV-2; infection; innate immunity; adaptive immunity

(责任编辑 魏鹏飞 张强)

* Corresponding Author, Email: ahuang1964@163.com