

- to make human monoclonal antibodies from memory B cells: potent neutralization of SARS coronavirus [J]. *Nat Med*, 2004, 10(8):871–875.
- [36] Zhang JS, Chen JT, Liu YX, *et al.* A serological survey on neutralizing antibody titer of SARS convalescent sera [J]. *J Med Virol*, 2005, 77(2):147–150.
- [37] Miyoshi-Akiyama T, Ishida I, Fukushi M, *et al.* Fully human monoclonal antibody directed to proteolytic cleavage site in severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus S protein neutralizes the virus in a rhesus macaque SARS model [J]. *J Infect Dis*, 2011, 203(11):1574–1581.
- [38] Wang Q, Zhang L, Kuwahara K, *et al.* Immunodominant SARS coronavirus epitopes in humans elicited both enhancing and neutralizing effects on infection in non-human primates [J]. *ACS Infect Dis*, 2016, 2(5):361–376.
- [39] de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, *et al.* SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2016, 14(8):523–534.
- [40] Chen Z, Bao L, Chen C, *et al.* Human neutralizing monoclonal antibody inhibition of Middle East respiratory syndrome coronavirus replication in the common marmoset [J]. *J Infect Dis*, 2017, 215(12):1807–1815.
- [41] Stockman LJ, Bellamy R, Garner P, *et al.* SARS: systematic review of treatment effects [J]. *PLoS Med*, 2006, 3(9):e343.
- [42] Chan PK, Tang JW, Hui DS. SARS: clinical presentation, transmission, pathogenesis and treatment options [J]. *Clin Sci*, 2006, 110(2):193–204.
- [43] Chan JF, Yao Y, Yeung ML, *et al.* Treatment with lopinavir/ritonavir or interferon- β 1b improves outcome of MERS-CoV infection in a nonhuman primate model of common marmoset [J]. *J Infect Dis*, 2015, 212(12):1904–1913.
- [44] Lin SC, Ho CT, Chuo WH, *et al.* Effective inhibition of MERS-CoV infection by resveratrol [J]. *BMC Infect Dis*, 2017, 17(1):144.
- [45] McBride R, van Zyl M, Fielding BC. The coronavirus nucleocapsid is a multifunctional protein [J]. *Viruses*, 2014, 6(8):2991–3018.
- [46] de Wilde AH, Falzarano D, Zevenhoven-Dobbe JC, *et al.* Alisporivir inhibits MERS- and SARS-coronavirus replication in cell culture, but not SARS-coronavirus infection in a mouse model [J]. *Virus Res*, 2017, 228:7–13.
- [47] Kumar V, Shin JS, Shie JJ, *et al.* Identification and evaluation of potent Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) 3CLPro inhibitors [J]. *Antivir Res*, 2017, 141:101–106.
- [48] Josset L, Menachery VD, Gralinski LE, *et al.* Cell host response to infection with novel human coronavirus EMC predicts potential antivirals and important differences with SARS coronavirus [J]. *mBio*, 2013, 4(3):e00165–13.
- [49] Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, *et al.* Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):222.
- [50] A phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study to evaluate the efficacy and safety of remdesivir in hospitalized adult patients with mildly and moderately 2019-nCoV infection [EB/OL]. [2020-01-28]. <http://www.ucihealth.org/clinical-trials/memory-disorders/efficacy-and-safety-of-aducanumab-biib037-in-subjects-with-early-alzheimers-disease>.
- [51] 关文达, 杜秋伶, 江海明, 等. 阿比多尔与莲花清瘟胶囊对中东呼吸综合征冠状病毒的体内外抑制作用比较 [J]. *广东医学*, 2018, 39(23):3454–3458.

(2020-02-08 收稿 2020-02-28 修回)

(本文编辑 赵雅琳)

冠状病毒感染的免疫应答及其致病机制研究进展

李 卓, 陈丽华

[摘要] 近年来冠状病毒感染在全球多次暴发流行, 对全球公共卫生安全构成严重威胁。机体的免疫应答在病毒感染性疾病的发生、发展和转归中发挥重要作用, 与病毒的致病性密切相关, 对于控制和清除冠状病毒感染至关重要。本文在简述冠状病毒及其感染的相关疾病基础上, 综述机体固有免疫应答和适应性免疫应答在冠状病毒发生、发展和致病中的作用和机制, 为疾病的治疗和预防提供理论和实验依据。

[关键词] 冠状病毒; 免疫应答; 致病机制

[中国图书资料分类号] R392

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-8134(2020)01-0056-06

DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2020.01.012

Research progress of immune response and pathogenic mechanisms of coronavirus infection

LI Zhuo, CHEN Li-hua*

Department of Laboratory Medicine, Xi'an Health School, 710054, China

*Corresponding author, E-mail: chenlh@fmmu.edu.cn

[Abstract] In recent years, there have been many outbreaks of coronavirus infection around the world, posing a serious threat to global public health. The immune response of the body plays a critical role in the pathogenesis, development and outcome of viral infection disease, and it is closely related to the pathogenicity of the virus. It is very important for the control and elimination of coronavirus infection. In this paper, the coronavirus and related diseases are briefly introduced, and the role and mechanism of innate

[基金项目] 国家自然科学基金(81571531); 陕西省重点研发计划(2018SF-139)

[作者单位] 710054, 西安市卫生学校医学检验教研室(李卓); 710032 西安, 空军军医大学免疫学教研室(陈丽华)

[通信作者] 陈丽华, E-mail: chenlh@fmmu.edu.cn

immune response and adaptive immune response in the occurrence, development and pathogenesis of coronavirus are reviewed to provide theoretical and experimental references for the treatment and prevention of diseases.

[Key words] coronavirus; immune response; pathogenic mechanism

2019年12月,中国武汉发现不明原因肺炎,病原体判定为新型冠状病毒。2020年2月11日,WHO将由这种病毒引起的疾病命名为“COVID-19”^[1],国际病毒分类委员会将导致这次疾病的病毒正式命名为“SARS-CoV-2”。截至2020年2月12日,全球确诊病例超过45 000例,死亡超过1100例。SARS-CoV-2传播性较强,但是致死率不高,人群对其普遍缺乏免疫力,已引起全球极大关注^[2]。针对此类感染者,目前主要采用对症治疗方案,多数患者预后良好,死亡病例多见于老年人和有慢性基础疾病者,提示机体的免疫应答在疾病的发生、发展和致病中发挥至关重要的作用。但如果免疫系统对病原体的反应过度,也可能引发严重疾病。本文对冠状病毒感染后机体的免疫应答及其免疫学致病机制加以综述,以期为该病的治疗和预防提供借鉴。

1 冠状病毒概述

冠状病毒属于冠状病毒科(*Coronaviridae*)冠状病毒属(*Coronavirus*),是具有外膜的正链单股RNA病毒,具有多形性,可呈球形或椭圆形。包膜上的刺突呈放射状突起,整个病毒呈皇冠样。包膜表面主要有3种糖蛋白:刺突糖蛋白(S蛋白),是受体结合位点和主要抗原位点;包膜糖蛋白(E蛋白);膜糖蛋白(M蛋白)。少数种类还有血凝素糖蛋白(HE蛋白)。冠状病毒的RNA之间重组率非常高,故病毒易发生变异^[3]。

冠状病毒分布广泛,可感染人、禽类等脊椎动物,经接触、飞沫和气溶胶传播,引起呼吸道和肠道感染^[4]。目前发现的人冠状病毒(human coronavirus, HCoV)有7种, HCoV-HKU1、HCoV-OC43、HCoV-NL63和HCoV-229E主要引起成人普通感冒及儿童上呼吸道感染,易恢复^[3]。但2002年11月—2003年6月肆虐全球的严重急性呼吸综合征(severe acute respiratory syndrome, SARS)是由冠状病毒的一个变种SARS-CoV引起的,29个国家报告临床诊断病例8422例,死亡916例^[5]。2012年9月,又一种新型冠状病毒在沙特阿拉伯被发现,称为中东呼吸综合征冠状病毒(Middle East respiratory syndrome coronavirus, MERS-CoV),共造成1401例感染,其中543例死亡^[6-7]。结合近期流行的COVID-19,提示新型冠状病毒会意外地出现且容易传播,带来严重后

果。感染SARS-CoV引起的SARS以发热、头痛、肌肉酸痛和干咳少痰等为主要临床表现,严重者可出现呼吸窘迫^[8]。过强的免疫应答并释放大量细胞因子等炎性介质破坏肺泡,导致患者极度呼吸困难,成为SARS患者死亡的元凶^[9]。病例分析发现北京3例SARS患者表现有中枢神经系统损害的症状,均发生在感染急性期后(均为2周之后),而这一时段正是全身感染后产生免疫应答的时期^[10]。MERS-CoV引起的MERS常有发热、寒战、肌肉酸痛、咳嗽、咳痰、气短、恶心、呕吐、腹痛和腹泻等症状,慢性肺部疾病和免疫功能低下者易发展为重症病例^[11]。感染SARS-CoV-2患者的主要症状为发热、乏力、干咳,重型病例逐渐出现呼吸困难,严重者出现呼吸窘迫综合征、脓毒症休克、难以纠正的代谢性酸中毒和出凝血功能障碍,但多为轻症^[12],致病机制尚未明确,但其与SARS-CoV和MERS-CoV相似的临床表现,提示免疫应答在致病中发挥重要作用。

2 冠状病毒的免疫学致病机制

冠状病毒通过表面蛋白与易感细胞表面受体结合,进入细胞,引起感染,同时诱发免疫应答。例如,MERS-CoV利用其S蛋白与二肽基肽酶-4的特殊受体结合进入宿主,这种受体在信号转导、固有和特异免疫应答的激活中被认为是一个关键因素^[13]。S蛋白还能诱导产生中和抗体、T细胞免疫应答^[14]。研究显示SARS-CoV-2与SARS-CoV类似,可通过S蛋白与人体细胞的血管紧张素转化酶2(angiotensin-converting enzyme 2, ACE2)结合,细胞实验也表明ACE2对于SARS-CoV-2进入细胞是必需的,基本可以证实ACE2是SARS-CoV-2的受体^[15]。进一步的研究发现肺中表达ACE2的主要是II型肺泡上皮细胞,这个细胞群体还有许多有利于病毒繁殖和传播的基因高表达^[16],这也提示机体感染后会出现严重的肺泡损伤。据报道,北京大学的研究团队发现常用药物沐舒坦等可能是靶向ACE2的治疗药物。

2.1 固有免疫系统 固有免疫也称先天性免疫,对病毒广泛抵抗,可以阻止或抑制病毒的初期感染;且通过抗原提呈启动适应性免疫,通过识别不同种类病原体,产生不同细胞因子影响适应性免疫应答的类型,还可协助适应性免疫应答产物

发挥作用。

2.1.1 组织屏障 健康的皮肤黏膜可对病原体起到直接的阻挡防御作用。机体各器官的细胞包括肺上皮细胞均有一定的天然抗病毒能力，是机体的自我保护机制，可阻止病毒的快速复制，这可能是一些冠状病毒感染潜伏期长的部分原因。

2.1.2 固有免疫细胞 抗病毒的固有免疫细胞主要有吞噬细胞、树突状细胞 (dendritic cells, DC)、NK 细胞等。固有免疫细胞通常使用模式识别受体 (pattern recognition receptor, PRR) 识别病原体相关分子模式 (pathogen-associated molecular pattern, PAMP) 来感知病毒。病毒通过与受体的相互作用进入被感染细胞后可进一步促进固有免疫细胞分泌 IL-1、IL-6、IL-18、IFN-I 等细胞因子和趋化因子，并激活炎症小体参与机体免疫应答。NOD 样受体蛋白 3、维甲酸诱导基因蛋白 1 及黑色素瘤缺乏因子 2 是参与抗病毒免疫应答的主要炎症小体；而另一方面，病原体也已经进化出多种相应的机制来抑制炎症小体的活化^[17]。机体内广泛分布的吞噬细胞可对病毒颗粒进行吞噬与降解，NK 细胞可以产生颗粒酶、穿孔素及诱导凋亡杀死病毒感染细胞，并分泌细胞因子与 DC 相互作用来抵御病毒感染。尸检结果显示 SARS-CoV 感染组织后引起相应组织（肺、脾、甲状腺）的细胞发生凋亡^[18]。此外，成纤维细胞、上皮细胞和内皮细胞等组织细胞，也可以通过产生细胞因子如 IFN-I 和 IL-1 等，表达 PRR 并对病毒做出反应。单核巨噬细胞是 SARS-CoV 感染的主要靶细胞之一，也是 IgM 介导的细胞变态反应的靶细胞，是免疫应答的抗原提呈细胞和效应细胞，巨噬细胞杀伤被病毒感染的巨噬细胞过程中释放大量炎性细胞因子，网状内皮系统受到过度刺激和免疫损伤，进而激发更为广泛的全身性炎症反应，使对机体有益的杀伤病毒感染细胞的免疫保护反应转变为免疫病理反应，引起自身细胞的广泛破坏，导致休克和死亡，其中肺泡巨噬细胞的损伤破坏是造成 SARS 患者呼吸衰竭的主要病因^[19-20]。研究显示 HCoV 可以诱导巨噬细胞、单核细胞、T 淋巴细胞和 DC 等免疫细胞发生凋亡，由此推测，大量清除这些免疫细胞可能是病毒抑制宿主固有和特异性免疫应答的一种策略^[21]。

Tynell 等^[22]评估了 MERS-CoV 在人单核细胞来源的巨噬细胞 (monocyte derived macrophages, MDMs) 和 DC 来源的巨噬细胞 (monocyte derived

dendritic cells, MDDCs) 中复制和诱导先天免疫应答的能力，并将其与 SARS-CoV 进行了比较。对受染细胞中病毒蛋白和 RNA 水平的评估显示，这 2 种病毒在这些细胞中复制的能力都受到了损害，但 MERS-CoV 仍然能够诱导宿主产生容易检测到的先天性免疫应答产物 CXC 趋化因子配体 10 (CXC chemokine ligand 10, CXCL10)、抗黏液病毒 A (myxovirus resistance A, MxA) 蛋白和 IFN- λ 1，同时 CXCL10 和 MxA 的 mRNA 表达水平增高。以上结果表明，上述 2 种病毒在激活 MDMs 和 MDDCs 宿主固有免疫应答方面具有明显差异，这也提示 2 种病毒致病性存在差异。

2.1.3 固有免疫分子 抗病毒的固有免疫分子主要是补体系统和细胞因子。有些病毒可激活补体直接被灭活，或结合补体后被吞噬细胞破坏。病毒感染诱导的促炎细胞因子如 IL-1、IL-6、TNF- α 、IFN- γ 、IL-12 等和趋化因子巨噬细胞炎性蛋白-1 α (macrophage inflammatory protein-1 α , MIP-1 α)、IL-8、单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) 可协助巨噬细胞、中性粒细胞、DC 和 NK 细胞等参与先天抗病毒防御，还决定随后针对病毒的适应性免疫应答的性质和有效性。例如，IFN-I 和 IL-12 可以诱导 DC 成熟为最佳的抗原提呈细胞。此外，清除病毒的特异性 CD8⁺ T 细胞需要 IFN-I 和 IL-33 信号来扩增和形成免疫记忆。

IFN-I 通过受体引起多种基因变化，产生抗病毒蛋白，抑制病毒复制，具有免疫调节作用，可激活 DC、NK 和 T 细胞，保护 T 细胞免受 NK 细胞的攻击，使 NK 细胞能有效杀伤病毒感染的靶细胞。因此，阻断 IFN 的产生对病毒在宿主中的存活具有重要作用。SARS-CoV 和 MERS-CoV 感染机体后被认为诱导了大量细胞因子的产生，这些因子的产生使病毒能够在宿主防御机制的存在下仍旧大量增殖，逃避、抑制或阻断抗病毒的 IFN 反应^[23]。MERS-CoV 逃避宿主抗病毒固有免疫应答的能力可能是其引发机体严重感染的致病机制之一。研究表明 MERS-CoV 辅助蛋白 4b 竞争核转录因子 κ B (nuclear factor-kappa B, NF- κ B) 与核周蛋白 α 4 (karyopherin- α 4, KPNA4) 的结合并移位到细胞核干扰 NF- κ B 介导的免疫应答，影响 IFN 的产生^[24]。Mahmoudvand 等^[25]的研究显示 MERS-CoV 的 M 蛋白、4 蛋白、4b 蛋白和木瓜样蛋白酶 (papain-like protease, PLpro) 均可抑制 IFN-I 和 NF- κ B 信号通路，4a、4b 和 15 蛋白抑制双链 RNA 传感器，由此限制了 IFN-I 的早

期诱导产生,导致巨噬细胞快速凋亡。此外,不受控制的分泌 IFN- γ 诱导蛋白 10 和 MCP-1 可以抑制人类髓系前体细胞的增殖。Lui 等^[26]也报告 MERS-CoV 的 M 蛋白与 TNF 受体作用因子 3 (TNF receptor associated factor 3, TRAF3) 相互作用,破坏 TRAF3-TANK 结合激酶 1 (TANK binding kinase 1, TBK1) 的结合,导致 IFN 调节因子 (interferon regulatory factor 3, IRF3) 的激活减少,抑制 IFN-I 表达。由于 MERS-CoV 和 SARS-CoV 的 M 蛋白有高度相似的保守性结构域,推断高致病性的 MERS-CoV 和 SARS-CoV 利用其 M 蛋白在 TBK1 依赖的磷酸化和 IRF3 激活水平上抑制 IFN-I 的表达,从而逃避宿主的固有抗病毒应答,这是一种共同且保守的机制。以前的研究表明, SARS-CoV 的 PLpro 可抑制 IRF3 途径的激活,新研究发现膜结合的 PLpro 域通过与 IFN 基因刺激因子 (stimulator of interferon gene, STING) - TRAF3-TBK1 复合物的相互作用,扰乱了 IRF3 的磷酸化和二聚化,负调控 IRF3 的激活,抑制了 IFN-I 的产生,这是 SARS-CoV 对抗宿主固有免疫应答的一种策略^[27]。

MERS 致死率约 40%, 高于 SARS (致死率约 10%)。为了了解其致病机制, Zhou 等^[28]比较了 MERS-CoV 和 SARS-CoV 感染 MDMs 后的病毒复制、细胞因子或趋化因子产生的能力,表明只有 MERS-CoV 可以在 MDMs 中复制; 2 种病毒都无法显著刺激抗病毒细胞因子 IFN-I 的表达,但可诱导一定水平的 TNF- α 和 IL-6。值得注意的是, MERS-CoV 诱导的 IL-12、IFN- γ 和趋化因子 CXCL-10、MCP-1、MIP-1 α 、C-C 基序配体 5 (C-C motif ligand 5, CCL-5) 及 IL-8 表达水平明显高于 SARS-CoV。感染 MERS-CoV 的 MDMs 中主要组织相容性复合体 I 类分子和共刺激分子的表达水平明显高于感染 SARS-CoV 的细胞。最终证明, MERS-CoV 可以在人类巨噬细胞中复制感染,炎症因子和趋化因子的异常诱导可能在 MERS 的发病机制中发挥重要作用。

如果病毒的感染能力不是特别强,机体的固有免疫系统能够完成对病毒的清除,但通常固有免疫系统仅能部分阻止病毒的入侵,对病毒的清除必须依靠机体的适应性免疫应答。

2.2 适应性免疫系统 机体的适应性免疫系统由抗体介导的体液免疫应答和 T 细胞介导的细胞免疫应答组成。抗体通常结合游离在细胞外的病毒颗粒而发挥作用,阻断宿主细胞的感染; 而 T 细胞的作用主要是识别和破坏病毒感染的细胞及诱

发炎症反应。由于病毒在细胞内复制,且许多病毒可以在细胞间直接传播,因此适应性免疫系统的抗病毒感染能力更多地依赖于 T 细胞介导的细胞免疫应答^[29]。

2.2.1 细胞免疫应答 研究显示 SARS 引起的免疫应答是一把“双刃剑”, SARS 患者肺内浸润的淋巴细胞主要为细胞毒性 T 细胞,说明引起的免疫应答主要是细胞免疫应答。这种免疫应答一方面具有清除感染细胞内病毒的作用,另一方面过度的免疫应答又会造成肺部自身免疫损伤。研究证明 N 抗原和 E 抗原特异性 T 细胞的免疫记忆反应存在于所有的 SARS 恢复期患者体内,并可维持至少 2 年,且 CD4⁺ T 细胞和 CD8⁺ T 细胞均参与 N 抗原特异性免疫记忆,但以 CD8⁺ T 细胞反应为主。CD4⁺ T 细胞和 CD8⁺ T 细胞在 N 抗原的刺激下可迅速产生 IFN- γ 和 IL-2^[30]。与正常人相比, SARS 患者的外周血 CD4⁺ T 细胞和 CD8⁺ T 细胞数量均显著减少,恢复期可恢复正常^[31]。杨强等^[32]的研究表明老年 SARS 患者疾病晚期 T 细胞各亚群绝对数均低于中青年患者,重症患者低于轻症患者,提示 SARS 患者发病初期细胞免疫功能受到明显损害,老年、重症 SARS 患者的损害更为显著,外周血 CD3⁺ T、CD4⁺ T、CD8⁺ T 细胞下降的程度可作为病情轻重和预后判断的指标之一。根据对 21 例沙特阿拉伯 MERS 患者的血液样本分析,发现 MERS-CoV 感染人体后,也会诱导机体的 T 细胞免疫应答,大多数低抗体水平的患者体内能检测到 CD8⁺ T 细胞应答^[33]。Coleman 等^[34]的研究显示 CD4⁺ T 细胞、CD8⁺ T 细胞或巨噬细胞的去除对感染小鼠肺部的 MERS-CoV 复制没有影响。然而, CD8⁺ T 细胞和巨噬细胞的去除却加重 MERS-CoV 诱导的病理损伤和临床症状,表明炎症反应在 MERS-CoV 的发病机制中发挥重要作用。

2.2.2 体液免疫应答 抗病毒抗体与病毒结合后可阻止病毒附着或进入靶细胞,之后通过激活补体、抗体依赖细胞介导的细胞毒作用和 / 或调理作用等清除病毒。MERS-CoV 诱导的中和抗体对机体具有保护作用^[35]; 黏膜表面的分泌型免疫球蛋白 A 可阻断上皮细胞的感染。在有些情况下,抗体结合病毒后,可与细胞表面的 Fc 受体结合导致细胞感染,即抗体依赖性增强 (antibody dependent enhancement, ADE) 作用,并导致更严重的组织损伤,常见于登革热和寨卡病毒感染^[36]。变异的冠状病毒与非中和性抗体结合,通过 ADE 作用,增强单核吞噬细胞的感染,再通过抗体桥联将效应

细胞与病毒感染细胞联接起来,最后使病毒感染的细胞破坏。而被杀伤的病毒感染细胞又可释放病毒继续感染单核/巨噬细胞。病毒变异和非中和性抗体产生是 SARS 发病的病因之一^[20]。

除了抗体依赖性增强作用导致机体免疫损伤外,抗体相关的变态反应也会导致组织损伤。尽管 Drosten 等^[37]报道 SARS 患者的特异性 IgG 抗体具有特异性保护作用,但受损组织血管壁有大量的免疫复合物,导致血管通透性增大,血管基膜损伤尤以肺、淋巴结和肾脏血管基膜损伤明显,免疫复合物以 IgG、C3 为主。提示体内产生的特异性抗体与肺内相应的抗原结合,形成免疫复合物沉积于血管基膜,激活补体 C3,引起血管及其周围的炎症而损伤肺部。患者血中冠状病毒抗体强阳性,符合免疫复合物型变态反应,表明 SARS 患者的体液免疫在组织损伤中发挥重要作用。

免疫系统对病毒的清除关键在于有效识别病毒,病毒的毒力越强,越容易被免疫系统识别。黄波^[38]认为当前的 SARS-CoV-2 比 SARS-CoV 和 MERS-CoV 的毒力和致病性弱,但由于某种突变,在患者某个感染的肺上皮细胞内,会产生出高毒力和高致病性的变异病毒颗粒,其释放后再感染周围的肺上皮细胞,会出现免疫识别的增强。而在少数情况下是由于病毒毒力增强导致对组织损伤增强,引发大量免疫细胞到达损伤部位,进而识别并攻击损伤部位的病毒。这样,机体免疫系统能够很好地将因变异而产生的高毒力、高致病性的病毒进行控制,避免其在体内扩散。

3 结 语

对于突发的新型冠状病毒感染,机体的免疫应答在疾病的发生、发展和恢复中发挥着至关重要的作用。一方面,机体过强的免疫应答和病毒的免疫逃逸往往导致病毒感染性疾病病情的加重;另一方面,机体的固有免疫应答和适应性免疫应答都参与了机体对冠状病毒的防御和清除。阐明冠状病毒感染后机体的免疫应答及其免疫学致病机制有助于为疾病的治疗和预防提供借鉴,为寻找有效的治疗靶点奠定基础。

【参考文献】

- [1] Zhu N, Zhang D, Wang W, *et al.* A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019 [J]. *N Engl J Med*, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017.
- [2] Wang C, Horby PW, Hayden FG, *et al.* A novel coronavirus outbreak

- of global health concern [J]. *Lancet*, 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30185-9.
- [3] Schoeman D, Fielding BC. Coronavirus envelope protein: current knowledge [J]. *Virology*, 2019, 16 (1):69.
- [4] Pradesh U, Upadhyay PDD, Vigyan PC. Coronavirus infection in equines: a review [J]. *Asian J Anim Vet Adv*, 2014, 9(3):164-176.
- [5] Holmes KV, Enjuanes L. Virology. The SARS coronavirus: a postgenomic era [J]. *Science*, 2003, 300(5624):1377-1378.
- [6] Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, *et al.* Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(19):1814-1820.
- [7] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Severe respiratory illness associated with a novel coronavirus—Saudi Arabia and Qatar, 2012 [J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2012, 61:820.
- [8] Manocha S, Walley KR, Russell JA. Severe acute respiratory distress syndrome (SARS): a critical care perspective [J]. *Crit Care Med*, 2003, 31(11):2684-2692.
- [9] Cameron MJ, Bermejo-Martin JF, Danesh A, *et al.* Human immunopathogenesis of severe acute respiratory syndrome (SARS) [J]. *Virus Res*, 2008, 133(1):13-19.
- [10] 张新卿, 田莉莉. SARS 病毒引起的免疫反应可能造成神经系统损害 [J]. *中华医学信息导报*, 2003, 18(14):8.
- [11] Alhamlan FS, Majumder MS, Brownstein JS, *et al.* Case characteristics among Middle East respiratory syndrome coronavirus outbreak and non-outbreak cases in Saudi Arabia from 2012 to 2015 [J]. *BMJ Open*, 2017, 7(1):e011865.
- [12] 国家卫生健康委员会, 医药医局. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第五版) [EB/OL]. [2020-02-05]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/3b09b894ac9b4204a79db5b8912d4440.shtml>.
- [13] Mubarak A, Alturaiki W, Hemida MG. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): infection, immunological response, and vaccine development [J]. *J Immunol Res*, 2019, 2019:6491738.
- [14] Wang Q, Wong G, Lu GW, *et al.* MERS-CoV spike protein: targets for vaccines and therapeutics [J]. *Antiviral Res*, 2016, 133:165-177.
- [15] Xu XT, Chen P, Wang JF, *et al.* Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission [J]. *Sci Chi L Sci*, 2020. DOI: 10.1007/s11427-020-1637-5.
- [16] Zhao Y, Zhao ZX, Wang YJ, *et al.* Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCoV [J]. *BioRxiv*, 2020. DOI: 10.1101/2020.01.26.919985.
- [17] Kanneganti TD. Central roles of NLRs and inflammasomes in viral infection [J]. *Nat Rev Immunol*, 2010, 10(10):688-698.
- [18] Krählhling V, Stein DA, Spiegel M, *et al.* Severe acute respiratory syndrome coronavirus triggers apoptosis via protein kinase R but is resistant to its antiviral activity [J]. *J Virol*, 2009, 83(5):2298-2309.
- [19] 陈德昌, 修明. 感染细胞因子与多器官功能衰竭 [J]. *中华医学杂志*, 1991, 71(12):717-719.
- [20] 陈仁厚. SARS 病毒引起自身免疫损伤机理及中药防治的探讨 [J]. *中药新药与临床药理*, 2005, 16(4):304-307.
- [21] Lim YX, Ng YL, Tam J P, *et al.* Human coronaviruses: a review of virus-host interactions [J]. *Diseases*, 2016, 4(3). DOI: 10.3390/diseases4030026.
- [22] Tynell J, Westenius V, Ronkko E, *et al.* Middle East respiratory syndrome coronavirus shows poor replication but significant induction of antiviral responses in human monocyte-derived macrophages and dendritic cells [J]. *J Gen Virol*, 2016, 97(2):344-355.
- [23] Kindler E, Thiel V, Weber F. Interaction of SARS and MERS

- coronaviruses with the antiviral interferon response [J]. *Adv Vir Res*, 2016, 96:219–243.
- [24] Canton J, Fehr AR, Fernandez-Delgado R, *et al.* MERS-CoV 4b protein interferes with the NF- κ B-dependent innate immune response during infection [J]. *PLoS Pathog*, 2018, 14(1):e1006838.
- [25] Shokri S, Mahmoudvand S, Taherkhani R, *et al.* Modulation of the immune response by Middle East respiratory syndrome coronavirus [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(3):2143–2151.
- [26] Lui PY, Wong LYR, Fung CL, *et al.* Middle East respiratory syndrome coronavirus M protein suppresses type I interferon expression through the inhibition of tbk1-dependent phosphorylation of IRF3 [J]. *Emerg Microbes Infect*, 2016, 5(4):e39.
- [27] Chen XJ, Yang XX, Zheng Y, *et al.* SARS coronavirus papain-like protease inhibits the type I interferon signaling pathway through interaction with the STING-TRAF3-TBK1 complex [J]. *Protein Cell*, 2014, 5(5):369–381.
- [28] Zhou J, Chu H, Li C, *et al.* Active replication of Middle East respiratory syndrome coronavirus and aberrant induction of inflammatory cytokines and chemokines in human macrophages: implications for pathogenesis [J]. *J Infect Dis*, 2014, 209(9):1331–1342.
- [29] Wherry EJ, Kurachi M. Molecular and cellular insights into T cell exhaustion [J]. *Nat Rev Immunol*, 2015, 15(8):486–499.
- [30] 彭辉. SARS 冠状病毒 N 蛋白和 E 蛋白特异性细胞免疫记忆及 T 细胞表位的研究 [D]. 广州: 中山大学, 2007.
- [31] 李太生, 邱志峰, 韩扬, 等. 严重急性呼吸综合征急性期 T 淋巴亚群异常改变 [J]. *中华检验医学杂志*, 2003, 26(5):297–299.
- [32] 杨强, 聂秀红, 王烁, 等. 严重急性呼吸综合征患者细胞免疫功能的变化 [J]. *首都医科大学学报*, 2003, 24(4):385–388.
- [33] Zhao J, Alshukairi AN, Baharoon SA, *et al.* Recovery from the Middle East respiratory syndrome is associated with antibody and T-cell responses [J]. *Sci Immunol*, 2017, 2(14). DOI: 10.1126/sciimmunol.aan5393.
- [34] Coleman CM, Sisk JM, Halasz G, *et al.* CD8⁺ T cells and macrophages regulate pathogenesis in a mouse model of Middle East respiratory syndrome [J]. *J Virol*, 2016, 91(1). DOI: 10.1128/JVI.01825–16.
- [35] Coleman CM, Venkataraman T, Liu YV, *et al.* MERS-CoV spike nanoparticles protect mice from MERS-CoV infection [J]. *Vaccine*, 2017, 35(12):1586–1589.
- [36] Khandia R, Munjal A, Dhama K, *et al.* Modulation of Dengue/Zika virus pathogenicity by antibody-dependent enhancement and strategies to protect against enhancement in Zika virus infection [J]. *Front Immunol*, 2018, 9:597.
- [37] Drosten C, Günther S, Preiser W, *et al.* Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(20):1967–1976.
- [38] 黄波. 武汉新型冠状病毒致病性会加强还是减弱? [EB/OL]. [2020-02-04]. <http://www.csi.org.cn/article/content/view?id=977>.

(2020-02-06 收稿 2020-02-17 修回)
(本文编辑 赵雅琳)

冠状病毒动物模型研究进展 及 2019-nCoV 可能的易感小动物模型

熊 芮, 吕建军, 聂建辉, 柳全明, 范昌发

[摘要] 建立高致病性冠状病毒动物模型对疫苗、抗体、药物、病毒致病机制研究意义重大。非人灵长类、雪貂、叙利亚仓鼠等动物均可用于建立冠状病毒的感染和疾病动物模型。不同动物模型能从不同层面模拟重现临床感染症状。然而, 从适用性、经济性、易于获取等角度综合考虑, 建立冠状病毒易感的小鼠模型, 并快速提供数量充足的动物, 对于冠状病毒疫情防控更有现实意义。本文简述了 MERS-CoV、SARS-CoV 以及新型冠状病毒 (2019-nCoV) 3 种高致病性冠状病毒小鼠模型的研究进展。基于近日发表在 *Nature* 的研究成果, 即 SARS-CoV 和 2019-nCoV 均利用 hACE2 受体感染宿主细胞推测, 我们于 2018 年构建的 hACE2-KI/NIFDC 人源化小鼠模型有望用于 2019-nCoV 的相关研究。

[关键词] 高致病性冠状病毒; 2019-nCoV; hACE2-KI 人源化小鼠; 进展

[中国图书资料分类号] R-322

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-8134(2020)01-0061-04

DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2020.01.013

Advances in coronavirus animal models and potential small animal models susceptible for 2019-nCoV

XIONG Rui, LÜ Jian-jun, NIE Jian-hui, LIU Quan-ming, FAN Chang-fa*

Division of Animal Model Research, Institute for Laboratory Animal Resources, National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 102629, China

*Corresponding author, E-mail: fancf@nifdc.org.cn

[基金项目] 艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治专项 (2017ZX10304402)

[作者单位] 102629 北京, 中国食品药品检定研究院实验动物资源研究所模式动物研究室 (熊芮、柳全明、范昌发), 安全评价研究所病理室 (吕建军), 生物制品检定所艾滋病性病病毒疫苗室 (聂建辉)

[通信作者] 范昌发, E-mail: fancf@nifdc.org.cn