

· 综 述 ·

新型冠状病毒肺炎患者自身抗体研究进展*

鲁雁秋¹综述, 罗 明², 薛成军^{2△} 审校

重庆市公共卫生医疗救治中心: 1. 感染科; 2. 检验科, 重庆 400036

摘要:新型冠状病毒肺炎(COVID-19)在全球的大流行仍在持续,且新型冠状病毒(SARS-CoV-2)不断出现新的变异株,针对 COVID-19 患者的发病机制和临床特征进行深入研究就显得尤为重要。大量研究已经表明,SARS-CoV-2 会引起机体的免疫过度激活并诱发自身抗体的产生,同时会造成严重后果。因此,积极关注 COVID-19 患者自身抗体水平及其临床意义对患者病情的监测及治疗有重要意义。本文将重点围绕 COVID-19 相关自身抗体的产生机制及其与病情严重程度的相关性进行综述。

关键词:新型冠状病毒肺炎; 自身抗体; 严重程度

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.19.023 **中图法分类号:**R563.1

文章编号:1673-4130(2022)19-2426-04 **文献标志码:**A

Research progress of autoantibodies in COVID-19 patients

LU Yanqiu¹, LUO Ming², XUE Chengjun^{2△}

1. Department of Infectious Diseases; 2. Department of Clinical Laboratory, Chongqing Public Health Medical Center, Chongqing 400036, China

Abstract: As the global pandemic of coronavirus disease 2019 (COVID-19) continues and severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) continues to emerge, it is particularly important to conduct in-depth studies on the pathogenesis and clinical features of COVID-19 patients. A large number of studies have shown that SARS-CoV-2 can cause immune hyperactivation and induce the production of autoantibodies, which will cause serious consequences. Therefore, it is of great significance to actively pay attention to the level of COVID-19 patient's autoantibodies and their clinical significance for the monitoring and treatment of patient's conditions. This review focuses on the generation mechanism of COVID-19-related autoantibodies and its correlation with disease severity.

Key words: coronavirus disease 2019; autoantibodies; severity

新型冠状病毒肺炎(COVID-19)是由新型冠状病毒(SARS-CoV-2)引起的病毒性呼吸道传染病。自 COVID-19 疫情爆发以来,全球累计确诊病例约 4.7 亿,累计死亡病例逾 612 万,病死率为 1.3%^[1]。SARS-CoV-2 的这种高传染性和高致死率给临床诊疗带来了巨大的挑战。目前认为,SARS-CoV-2 可靶向攻击机体多个重要器官,导致危及生命的全身性并发症,包括肺损伤、呼吸衰竭、全身性炎症、免疫功能失调、血液高凝状态和全身器官衰竭等^[2-3],在此过程中,机体的免疫系统发挥了至关重要的作用。在 COVID-19 患者的临床和实验室研究中,发现大量与 SARS-CoV-2 相关的自身抗体,包括抗核抗体

(ANA)、抗磷脂抗体(APL)、抗干扰素(IFN)- α 抗体和抗 IFN-1 抗体、抗-白细胞介素(IL)抗体、抗趋化因子抗体、抗心磷脂抗体、抗干燥综合征 A(SSA)抗体、抗 Ro-52 抗体和抗 Ro-60 抗体^[4]。高水平的自身抗体与自身抗原形成免疫复合物进一步造成机体损伤,呈现出特有的临床表现,进一步增加 COVID-19 患者病情的严重程度。本文将重点围绕 COVID-19 相关自身抗体产生机制及其与病情严重程度的相关性进行综述。

1 COVID-19 患者自身抗体产生机制

SARS-CoV-2 通过其表面刺突的 S 蛋白与机体细胞膜表面的血管紧张素转换酶 2(ACE2)受体结合,

* 基金项目:重庆市卫生健康委员会医学科科研项目(2022WSJK037);重庆市科卫联合医学科科研项目(2022FYXX118,2022QNXM032)。

△ 通信作者, E-mail: xuecjun@sina.com。

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20220922.0849.002.html\(2022-09-26\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20220922.0849.002.html(2022-09-26))

借助跨膜丝氨酸蛋白酶 2 的切割作用达到侵染宿主细胞的目的^[5]。由于 ACE2 广泛存在于人体各组织上皮细胞表面,尤其在肺泡上皮、血管内皮细胞和小肠上皮的表达更为丰富,因此部分 COVID-19 患者在疾病进展期可以出现多器官的损伤。在 SARS-CoV-2 侵入人体的过程中,机体免疫系统发挥着识别外来抗原和启动防御反应的关键作用。然而,在部分 COVID-19 患者中,自身抗体的出现削弱了机体免疫防御的功能,同时加重了机体自身的损伤。目前越来越多的证据显示,免疫系统过度激活和分子模拟是 COVID-19 患者自身抗体产生的主要机制^[6-7]。这两种自身抗体产生机制虽然具有相对的独立性,但更有可能会在部分 COVID-19 患者身上同时出现。

1.1 免疫系统过度激活 在 COVID-19 疫情爆发早期,就已经发现 COVID-19 患者存在免疫系统过度激活的现象。SARS-CoV-2 感染机体后,会引起单核/巨噬细胞活化并释放炎症因子,外周血白细胞分类也会发生改变^[6]。不仅如此,在炎症因子作用下,机体免疫细胞(如单核细胞、巨噬细胞、T 细胞、B 细胞等)或非免疫细胞(如内皮细胞)进一步活化,继续释放大量炎症因子,如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、IL-1、IL-6、IL-8、TNF- α 、IFN- γ 、IL-10、IL-12 和 IL-4 等^[8-9]。这一免疫系统过度激活的过程被称为“炎症因子风暴”,并且与病情的严重程度密切相关^[10]。一般认为,炎症因子风暴是 COVID-19 患者从重症转向危重症的重要节点,也是造成患者死亡的重要诱发因素。在这一过程中,T 细胞免疫在 SARS-CoV-2 感染中发挥“双刃剑”的作用,一方面通过抗原特异性 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞和中和抗体反应对宿主起着保护作用;另一方面,过度激活的 T 细胞分泌大量的炎症因子,打破了正常的免疫调节平衡,进一步加重病情的复杂性及危重程度^[11]。另有文献报道,SARS-CoV-2 可以激活人体内的肥大细胞,从而释放组胺并引起 IL-1 水平的升高,进而引发炎症因子风暴并加重肺损伤^[12]。这些免疫细胞的持续活化及炎症因子的持续释放,可能会造成隐蔽抗原的暴露,进而引发自身抗体的产生。另一个值得注意的是,重型 COVID-19 患者的中性粒细胞活化和胞外诱捕网(NETs)的产生同样在 COVID-19 中具有致病作用,这与一些自身免疫性疾病有相似之处^[13]。总之,机体的免疫系统一旦进入过度激活的状态,导致部分炎症因子水平短时间内出现显著的增高,机体的识别能力也相对减弱,进而诱发自身抗体的产生,导致病情的复杂程度进一步增加。

1.2 分子模拟 目前,分子模拟是感染因素引发自

身抗体产生普遍认可的机制,其中最确定的例子是 EB 病毒和人细小病毒 B19 通过分子模拟诱发机体产生多种自身抗体,并导致系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎等多种自身免疫性疾病^[14-16]。SARS-CoV-2 首先是一种导致机体免疫系统失调的快速“激发因子”,其某些抗原表位也与人体自身抗原存在交叉反应性。有研究团队已经在内质网膜、线粒体膜和核仁中发现了有功能的 SARS-CoV-2 基因序列,它们可能控制了宿主细胞部分信号通路激活及蛋白表达^[17-18]。SARS-CoV-2 开放阅读框可以诱导线粒体将其中的 DNA 释放到细胞质中,激活细胞质识别受体和核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3(NLRP3)炎症小体,或通过氧化应激启动细胞损伤^[19]。由于 SARS-CoV-2 在被感染细胞中的密集复制以及对其功能和表型的操纵,从而导致 SARS-CoV-2 和机体之间存在一些蛋白表位的相似性,即所谓的分子模拟^[20]。MARINO 等^[21]通过研究发现,在 SARS-CoV-2 具有免疫原性的蛋白质中,有少部分氨基酸序列与人体 B 细胞和 T 细胞表面蛋白的氨基酸序列有重复。ANAND 等^[22]报道 SARS-CoV-2 中独特的 S1/S2 切割位点与人类上皮钠通道 α 亚基(ENaC- α)上的弗林蛋白(Furin)酶切位点相同,而后者在呼吸道的稳态中起关键作用。这种 SARS-CoV-2 与机体内氨基酸序列的重复性或者切割位点的相似性,都可能导致自身抗体的产生,进一步增加 COVID-19 患者病情的严重性。SARS-CoV-2 采取分子模拟的方式导致患者产生自身抗体的机制可能比想象的还要复杂。由于病毒为了适应不同个体的免疫压力,其本身也在不断发生变异,最终致使 COVID-19 患者自身抗体水平和类别存在差异。自身抗体的这种差异可能会给后续临床规范诊疗带来更大的困难,因此加强 COVID-19 患者自身抗体产生机制的研究显得尤为重要。

2 自身抗体与 COVID-19 患者病情严重程度的相关性

根据 COVID-19 病情严重程度,将患者分为轻型、普通型、重型和危重型^[23]。目前,已有大量文献报道自身抗体不仅导致 COVID-19 患者出现特异性临床表现,同时也与病情严重程度密切相关^[24-28]。ZHOU 等^[24]通过对 21 例重型和危重型患者体内的 12 种自身抗体进行筛查检测,发现了 ANA(50%)、抗 Ro-60 抗体(25%)、抗 Ro-52 抗体(20%)、抗 DNA 拓扑异构酶 I(scl-70)抗体(5%)和抗核糖核蛋白 U1(U1-RNP)抗体(5%),并且有 1 例患者同时具有 5 种自身抗体。PASCOLINI 等^[25]通过对 33 例 COVID-19 患者血清中的自身抗体进行检测,发现 45% 的患

者至少有一种自身抗体呈阳性,其中 ANA 阳性占 33%,APL 阳性占 24%, β_2 -糖蛋白抗体阳性占 9%,并且自身抗体阳性患者病情一般都较重。另外有两项研究显示,超过 50%的受试者存在至少一种 APL,并且会出现血栓和慢性头痛等症状,且高滴度的 APL 提示更严重的病情^[26]。以上各研究显示 COVID-19 患者的自身抗体种类和阳性率存在明显的异质性,排除样本量大小等统计学因素外,可能与患者的人群差异和病毒本身面临的不同免疫压力有关。

除了上述常见的自身抗体外,还在 COVID-19 患者中发现了针对细胞因子和神经系统相关蛋白的自身抗体^[27-28]。IFN-1 是抗病毒免疫应答的关键细胞因子,COVID-19 重症患者中抗 IFN-1 抗体($-\omega$ 、 $-\alpha$ 或两者兼有)占 13.7%^[27]。这些自身抗体只针对严重疾病,在无症状或轻型的 COVID-19 患者中均未发现。在可检测到抗 IFN-1 抗体的 10.2%的患者中,该自身抗体具有中和抗体的能力,体外实验已证实抗 IFN-1 抗体可以阻断 SARS-CoV-2 的感染^[27]。这表明并非所有的自身抗体都有潜在的致病作用。此外,一些出现严重神经症状的 COVID-19 患者也会产生以神经元为靶点的自身抗体。FRANKE 等^[28]在一项纳入 11 例有神经症状的 COVID-19 患者的队列研究中发现,2 例患者的血清中存在抗髓磷脂抗体,各有 1 例患者存在抗 Yo 抗体和抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体抗体,并且这些自身抗体的存在与神经过度兴奋直接有关(癫痫和肌紧张)。不仅如此,SARS-CoV-2 通过分子模拟可以与人脑干波氏蛋白前复合体中的 3 种蛋白质(DAB1, AIFM 和 SURF1)发生交叉免疫反应,影响机体呼吸中枢的功能,造成 COVID-19 患者的呼吸衰竭^[20]。以上所提及的自身抗体均通过直接或间接作用参与了 COVID-19 患者的病情进展,增加了病情的严重程度。

自身抗体不仅与 COVID-19 患者病情严重程度有关,并且还直接导致 COVID-19 并发相关自身免疫性疾病,如川崎病、多系统炎症综合征、吉兰-巴雷综合征、免疫性血小板减少性紫癜和系统性红斑狼疮等^[29-30]。COVID-19 并发自身免疫性疾病进一步增加了患者病情的复杂程度,也给重症患者治疗方案的选择带来了困难。因此,根据 COVID-19 患者的临床症状,及时进行有针对性的自身抗体筛查,采取激素类和抗氧化类药物进行积极治疗对缓解病情有重要价值。

3 小 结

当前 COVID-19 在全球的大流行仍在持续,并且 SARS-CoV-2 不断出现新的变异株,因此,针对 COV-

ID-19 患者的发病机制和临床特征进行深入研究就显得尤为重要。大量临床观察和实验室研究已经表明,SARS-CoV-2 会引起机体免疫过度激活并诱发自身抗体的产生,同时会引发严重并发症并影响患者预后。由于自身抗体的产生需要一定的时间,因此,导致 COVID-19 患者病情严重的主要因素是炎症因子的过度释放还是后续自身抗体的产生,这还需要进一步探讨。根据机体免疫反应的规律,推测在 COVID-19 患者感染早期即出现重症表现,可能是机体的过度应激免疫反应占主导因素;而 COVID-19 患者感染中晚期出现重症表现,可能是与自身抗体的过度累积后并发自身免疫性疾病有关。当前,SARS-CoV-2 奥密戎变异株已取代德尔塔变异株在全球流行,并表现出较强的传染性和较低的致病性,同时伴随着相关疫苗的广泛接种,COVID-19 患者自身抗体的表达可能呈现出更复杂的状态。然而,深入研究 COVID-19 患者的临床特征并积极关注 COVID-19 患者自身抗体水平和相关并发症,依然会对患者病情的监测及治疗有重要意义,同时为临床治疗药物的研发提供新的有价值的信息。

参考文献

- [1] World Health Organization. Coronavirus disease(COVID-2019) situation reports[EB/OL]. [2022-01-20]. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>.
- [2] QIAN S, HONG W D, LINGJIE-MAO, et al. Clinical characteristics and outcomes of severe and critical patients with 2019 novel coronavirus disease(COVID-19) in Wenzhou:a retrospective study[J]. *Front Med*, 2020, 7:552002.
- [3] GALEOTTI C, BAYRY J. Autoimmune and inflammatory diseases following COVID-19[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2020, 16(8):413-414.
- [4] MACELA A, KUBELKOVA K. Why does SARS-CoV-2 infection induce autoantibody production[J]. *Pathogens*, 2021, 10(3):380.
- [5] KADEN R. Early phylogenetic diversification of SARS-CoV-2:determination of variants and the effect on epidemiology, immunology, and diagnostics[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(6):1615.
- [6] RUAN Q, YANG K, WANG W, 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.
- [7] DOTAN A, MULLER S, KANDUC D, et al. The SARS-CoV-2 as an instrumental trigger of autoimmunity[J].

- Autoimmun Rev, 2021, 20(4):102792.
- [8] VASSALLO M, MANNI S, PINI P, et al. Patients with COVID-19 exhibit different immunological profiles according to their clinical presentation[J]. Int J Infect Dis, 2020, 101:174-179.
- [9] SUN Y, DONG Y, WANG L, et al. Characteristics and prognostic factors of disease severity in patients with COVID-19: the Beijing experience[J]. J Autoimmun, 2020, 112:102473.
- [10] WANG J, JIANG M, CHEN X, et al. Cytokine storm and leukocyte changes in mild versus severe SARS-CoV-2 infection: review of 3 939 COVID-19 patients in China and emerging pathogenesis and therapy concepts[J]. J Leukoc Biol, 2020, 108(1):17-41.
- [11] RYDYZNSKI C, RAMIREZ S, DAN J, et al. Antigen-specific adaptive immunity to SARS-CoV-2 in acute COVID-19 and associations with age and disease severity[J]. Cell, 2020, 183(4):996-1012.
- [12] CONTI P, CARAFFA A, TETE G, et al. Mast cells activated by SARS-CoV-2 release histamine which increases IL-1 levels causing cytokine storm and inflammatory reaction in COVID-19[J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2020, 34(5):1629-1632.
- [13] ZUO Y, YALAVARTHI S, SHI H, et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19[J]. JCI Insight, 2020, 5(11):e138999.
- [14] JOG N R, YOUNG K A, MUNROE M E, et al. Association of Epstein-Barr virus serological reactivation with transitioning to systemic lupus erythematosus in at-risk individuals[J]. Ann Rheum Dis, 2019, 78(9):1235-1241.
- [15] JOG N R, MCCLAIN M T, HEINLEN L D, et al. Epstein Barr virus nuclear antigen 1 (EBNA-1) peptides recognized by adult multiple sclerosis patient sera induce neurologic symptoms in a murine model[J]. J Autoimmun, 2020, 106:102332.
- [16] PAGE C, FRANÇOIS C, GOËB V, et al. Human parvovirus B19 and autoimmune diseases. Review of the literature and pathophysiological hypotheses[J]. J Clin Virol, 2015, 72:69-74.
- [17] WU K E, FAZAL F M, PARKER K R, et al. RNA-GPS predicts SARS-CoV-2 RNA residency to host mitochondria and nucleolus[J]. Cell Syst, 2020, 11(1):102-108.
- [18] BATTAGELLO D S, DRAGUNAS G, KLEIN M O, et al. Unpuzzling COVID-19: tissue-related signaling pathways associated with SARS-CoV-2 infection and transmission[J]. Clin Sci(Lond), 2020, 134(16):2137-2160.
- [19] BURTSCHER J, CAPPELLANO G, OMORI A, et al. Mitochondria: in the cross fire of SARS-CoV-2 and immunity[J]. Science, 2020, 23(10):101631.
- [20] LUCCHESI G, FLÖEL A. Molecular mimicry between SARS-CoV-2 and respiratory pacemaker neurons[J]. Autoimmun Rev, 2020, 19(7):102556.
- [21] MARINO GAMMAZZA A, LÉGARÉ S, LO BOSCO G. Human molecular chaperones share with SARS-CoV-2 antigenic epitopes potentially capable of eliciting autoimmunity against endothelial cells: possible role of molecular mimicry in COVID-19[J]. Cell Stress Chaperones, 2020, 25(5):737-741.
- [22] ANAND P, PURANIK A, ARAVAMUDAN M, et al. SARS-CoV-2 strategically mimics proteolytic activation of human ENaC[J]. Elife, 2020, 9:e58603.
- [23] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第八版修订版)[J]. 中华临床感染病杂志, 2021, 14(2):81-88.
- [24] ZHOU Y, HAN T, CHEN J, et al. Clinical and autoimmune characteristics of severe and critical cases of COVID-19[J]. Clin Transl Sci, 2020, 13(6):1077-1086.
- [25] PASCOLINI S, VANNINI A, DELEONARDI G, et al. COVID-19 and immunological dysregulation: can autoantibodies be useful[J]. Clin Transl Sci, 2021, 14(2):502-508.
- [26] ZUO Y, ESTES S K, ALI R A, et al. Prothrombotic autoantibodies in serum from patients hospitalized with COVID-19[J]. Sci Transl Med, 2020, 12(570):eabd3876.
- [27] BASTARD P, ROSEN L B, ZHANG Q, et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19[J]. Science, 2020, 370(6515):eabd4585.
- [28] FRANKE C, FERSE C, KREYE J, et al. High frequency of cerebrospinal fluid autoantibodies in COVID-19 patients with neurological symptoms[J]. Brain Behav Immun, 2021, 93:415-419.
- [29] EHRENFELD M, TINCANI A, ANDREOLI L, et al. COVID-19 and autoimmunity[J]. Autoimmun Rev, 2020, 19(8):102597.
- [30] GUNTHER C, ASCHOFF R, BEISSERT S. Cutaneous autoimmune diseases during COVID-19 pandemic[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2020, 34(11):e667-e670.