

长新冠综合症的免疫机制

高学斌 武将 李楷*

甘肃省中医院 甘肃兰州 730000

摘要: 长新冠综合症是一种复杂的多系统疾病,其免疫机制与器官损害密切相关。本文探讨了免疫异常在长新冠中的作用,以及其对心血管、呼吸、神经、肾脏和肝脏等系统的损害。研究表明,免疫细胞功能障碍、细胞因子失调和自身免疫反应在疾病过程中起重要作用。中性粒细胞、CD4 和 CD8 T 细胞的异常反应可导致炎症、组织损伤和细胞因子风暴等病理现象。深入研究免疫机制与器官损害之间的关系,有助于理解长新冠的病理过程,并为诊断和治疗提供新方向。

关键词: 长新冠综合症;免疫机制;器官损害

长新冠综合症 (COVID-19 后综合症) 指部分新冠患者在急性感染后持续出现的各种症状,涉及多系统和器官。随着 COVID-19 感染人数增加,长新冠成为公共卫生关注的焦点。其表现包括疲劳、呼吸困难、心悸和认知障碍等。免疫系统在其发展中起关键作用,急性期的免疫激活可能导致免疫失调,进而引发持续的炎症和组织损伤。与急性感染不同,长新冠中的免疫反应更加复杂,涉及免疫细胞功能障碍、细胞因子失调和自身免疫反应。本文将探讨长新冠免疫机制与器官损害的关系,并讨论免疫相关的诊断和治疗策略,以帮助更好地理解和应对长新冠。

1 长新冠综合症中的免疫异常

在急性 COVID-19 患者中,免疫系统会刺激多克隆 T 细胞活化和不同炎症分子的释放,如细胞因子、白细胞介素和趋化因子^[1]。该事件被称为细胞因子风暴,是 COVID-19 的一个独特免疫病理学特征。随着细胞因子风暴的加剧,血清淀粉样蛋白 A、血管性血友病因子、IL-6、IL-8、IL-10 和 TNF- α 等炎症分子水平急剧升高。严重的 COVID-19 会导致 B 细胞和 T 细胞淋巴细胞缺乏,也称为淋巴细胞减少。这反过来又可引起过度炎症,因为淋巴细胞参与感染后炎症的消退^[2]。T 细胞和 B 细胞数量减少也与持续的 SARS-CoV-2 脱落密切相关,这可能进一步促进长期 COVID 的慢性免疫激活。细菌和病毒感染已被确定为自身免疫性疾病病理生理学中的关键环境触发因素。SARS-CoV-2 感染可能诱导不同的自身抗体,IFN- α 2 自身抗体与病毒感染症状特异性相关。在 31 例具有各种长期 COVID 症状的前 COVID-19 病例中,靶向 G 蛋白偶联受体的 2 至 7 种不同

功能活性血清自身抗体作为受体激动剂^[3]。Klein 等^[4]发现 SARS-CoV-2 感染后一年的个体经常报告疲劳,脑雾,记忆困难和混乱。相反,他们发现在长期 COVID 病例中针对人细胞外蛋白质组的自身抗体水平没有变化,这表明在长期 COVID 中针对细胞外抗原的自身抗体参与较少。

2 长新冠综合症的器官损害

2.1 心血管系统损害

中性粒细胞产生中性粒细胞胞外陷阱 (NET),由颗粒和核成分组成的结构,参与病理生理过程,如自身免疫和炎症反应、血小板活化以及炎症风暴和血栓形成疾病的促进。COVID-19 通过多种机制触发 NET 表达增加,并且 NET 在从急性到慢性持续性新冠病毒感染的转变中起着重要作用^[5]。此外,动脉粥样硬化中的胆固醇晶体促进 NETs 的释放,NETs 激活巨噬细胞释放细胞因子并导致动脉粥样硬化性无菌性炎症的进一步发展^[6]。因此,长期 COVID 心血管症状的持续存在与神经内分泌瘤密切相关,靶向抑制神经内分泌瘤可能是减轻心脏损伤的有效治疗选择。除此之外,造血祖细胞的表观遗传重编程和细胞失调可能与长期 COVID 心血管系统的临床表现有关。SARS-CoV-2 侵入体会增加宿主细胞的应激反应并诱导细胞衰老,从而通过 Toll 样受体 3^[7]。SASP 激活中性粒细胞产生神经内分泌瘤,促进血小板活化,增强病毒对人体的炎症反应。同时,SASP 可以通过旁分泌途径扩大细胞衰老,从而进一步导致组织和器官损伤^[8]。

2.2 呼吸系统损害

当 SARS-CoV-2 进入呼吸系统时,宿主免疫反应会被激活。病毒的 S 蛋白通过与 ACE2 受体结合进入细胞,触发

先天免疫反应, I 型干扰素和自然杀伤细胞帮助识别并攻击病毒感染的细胞。这一过程还激活 T 细胞和 B 细胞, 帮助清除病毒并产生特异性抗体。在急性 COVID-19 中, 重症患者常出现淋巴细胞减少和细胞因子增加, 特别是肿瘤坏死因子和炎症细胞因子, 这些促炎 T 细胞在肺部尤为明显^[9]。SARS-CoV-2 的入侵激活了抗病毒免疫反应, 有助于清除病毒, 但过量的炎症细胞因子可能引发细胞因子风暴。当免疫反馈回路产生过多细胞因子时, 会损害受损器官的细胞和组织。SARS-CoV-2 通过靶向肺泡巨噬细胞, 激活巨噬细胞产生细胞因子风暴^[10]。对于细胞因子风暴, 立即进行免疫调节剂、细胞因子特异性疗法和抗病毒药物等治疗以减少损伤。这些治疗会降低免疫反应, 以减少组织和器官损伤。然而, 如果炎症反应被这些药物严重抑制, 患者可能会进入延长的免疫抑制状态。CD8T 细胞在急性呼吸道病毒感染期间主要提供保护功能^[11]。然而, 由于其强大的组织损伤能力, 长期和 / 或失调的 CD8T 细胞活动可能在呼吸道病毒感染后的肺损伤和 / 或病理发展中起到重要作用。研究发现, 老年 COVID-19 康复者的呼吸道 CD69+、CD103+T 细胞表达较高的细胞毒性或炎症分子, 且与肺功能下降和病变恶化相关。CD103+T 细胞富含与 TCR 信号通路相关的基因, 表明它们可能由肺部残留抗原维持, 持续的 TCR 信号在小鼠流感感染后也能驱动这些细胞的维持错误! 未定义书签。。因此, SARS-CoV-2 抗原在感染性病毒清除后可能也会持续一段时间, 从而维持和 / 或刺激 CD103-TRM 细胞引起组织损伤。或者, 部分 CD69+、CD103+ T 细胞可能像 SARS-CoV-2 感染后报道的发展自身抗体一样被自身抗原限制和刺激。表现出肺归巢潜能的循环 CD69+、CD103+T 细胞已被认为与 COVID-19 的急性病理机制有关^[13]。因此, 有可能同一亚群的呼吸道 T 细胞可能在急性感染和 PASC 期间对肺部病理起作用。

2.3 神经系统损害

SARS-CoV-2 对中枢神经系统的影响可能导致急性和长期的神经系统变化, 或加重已有的神经疾病。长期 COVID 指的是那些从 COVID-19 感染中康复但症状持续时间远超预期的人群, 影响多个系统, 包括呼吸、心血管和神经系统。患者常见症状包括疲劳、呼吸困难、心脏异常、认知障碍、睡眠障碍、创伤后应激障碍、肌肉疼痛、注意力不集中和头痛^[14]。SARS-CoV-2 的神经病理学因素包括其刺突蛋白与

宿主细胞 ACE2 的结合, 打破 ACE/ACE2 平衡并激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统, 从而加重高血压、糖尿病和心血管疾病的进展。病毒可通过血源性途径跨越血脑屏障进入中枢神经系统, 全身炎症反应会增加血脑屏障的通透性, 促进免疫细胞侵入并引发脑损伤^[15]。炎症因子和免疫反应在神经病理学上起到负面作用。此外, SARS-CoV-2 引起的缺氧、炎症因子增多和凝血功能障碍增加脑血管疾病的风险。因此, 减少缺氧和保护大脑免受细胞因子伤害是治疗的重要目标。未来, 免疫调节干预可能是减少与 SARS-CoV-2 感染相关的急性和长期神经并发症的关键。

2.4 肾功能损害

Covid-19 感染会影响幼稚和获得性宿主免疫反应。SARS-CoV-2 可以分两个阶段诱导免疫反应: 早期特异性获得性免疫反应以根除病毒并抑制疾病进展, 以及不受控制的炎症, 作为 ARDS 的负责机制^[16]。T 细胞的坏死或凋亡通过释放细胞因子风暴促进, 导致 T 细胞减少, 特别是在重症病例中, 循环 CD4 和 CD8T 细胞较低, IL-1 和 TNF α 水平较高^[17]。因此, 无节制的炎症会通过促进 T 细胞耗竭来损害病毒清除。几乎所有 Covid-19 患者都出现了淋巴细胞减少症, 这是免疫系统紊乱的重要标志。肾巨噬细胞在免疫防御中起着关键作用, 因为它们是与病毒靶标交流的主要细胞, 可以激活吞噬细胞和趋化因子信号传导^[18]。此外, SARS-CoV-2 病毒的细胞病变作用可以在感染和复制步骤中直接损害肾小管细胞, 从而传播复杂的免疫反应。

2.5 肝功能损害

Xu 等^[19]报告了一名死于严重 COVID-19 的患者的首次尸检结果。在他们的研究中, 肝脏组织学显示肝小叶和门静脉束中存在中度微泡性脂肪变性和轻度炎症浸润。此外, 外周血检查显示, 处于促炎状态的 CD4 和 CD8 细胞明显减少但反应性高。研究还发现 CCR6+、CD4T 细胞增加, 以及 CD8 细胞出现细胞毒性颗粒, 这可能导致肝细胞功能障碍。在 Tian 等^[20]发现, 4 例 COVID-19 患者死后肝活检显示轻度窦状扩张和局灶性大泡脂肪变性。有轻度小叶淋巴细胞浸润, 但在门静脉区域不明显。其中一名患者通过 RT-PCR 从肝组织中分离出 SARS-CoV-2RNA。尽管胆管上皮表达更高水平的 ACE2 受体, 但没有太多证据表明胆管受损。免疫组化研究表明, SARS-CoV 感染期间肝细胞的 Ki 增殖指数远高于慢性丙型肝炎感染和肝脏再生期间。有丝分裂指数可

能是由于 SARS-CoV 感染后的细胞周期停滞^[21]。

3 总结

长新冠综合症是一种复杂的多系统疾病，其免疫机制与器官损害密切相关。在急性 COVID-19 感染期间，免疫系统被激活以清除病毒，但免疫失调可能导致持续炎症和组织损伤，尤其影响心血管、呼吸、神经、肾脏和肝脏等器官。长新冠中的免疫细胞功能障碍、细胞因子失调和自身免疫反应等因素可能加剧器官损害。中性粒细胞、CD4 和 CD8 T 细胞的过度活跃和异常反应可引发炎症、组织损伤和细胞因子风暴。免疫反应与器官特异性病变的关联为诊断和治疗提供新方向。深入研究免疫机制与器官损害的关系，有助于开发更有效的诊断和治疗策略，并平衡免疫反应以保护组织免受损伤，同时维持病毒防御。理解长新冠的免疫机制对改善患者预后和治疗方案至关重要。

参考文献：

- [1] 王玉亮, 王峰, 耿洁. 细胞因子与细胞因子风暴 [J]. 天津医药, 2020, 48(6): 494-499.
- [2] 秦书敏, 杨元明, 吴皓萌, 等. 感染后肠易激综合征证候及病理机制研究思路探讨 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2023, 31(1): 61-64.
- [3] Wallukat G, Hohberger B, Wenzel K, et al. Functional autoantibodies against G-protein coupled receptors in patients with persistent Long-COVID-19 symptoms [J]. Journal of Translational Autoimmunity, Elsevier BV, 2021, 4: 100100.
- [4] Klein J, Wood J, Jaycox J R, et al. Distinguishing features of long COVID identified through immune profiling [J]. Nature, Springer Science and Business Media LLC, 2023, 623(7985): 139 - 148.
- [5] 马明仁, 马凌, 刘燕, 等. SARS-CoV-2 靶向 CypA/CD147 受体途径诱导心肌细胞凋亡 [J]. 西安交通大学学报 (医学版), 2024, 45(05): 734-740.
- [6] 段宇清, 黄辉, 范傲, 等. 急性心肌梗死患者血浆 NETs 水平与冠状动脉病变严重程度的关系 [J]. 华中科技大学学报 (医学版), 2022, 51(2): 235-240..
- [7] 赵娜, 夏杰, 李百侠, 等. 体育锻炼抵御 COVID-19 发生, 发展的作用与可能分子机制 [J]. 上海体育大学学报, 2022, 46(11): 89-98.
- [8] 单天姣, 孙健, 梁海海. 细胞衰老与器官纤维化研究进展 [J]. 药理学, 2019, 54(9): 1531-1537.
- [9] 靳云洲, 李明芳, 郑胜, 等. 新型冠状病毒肺炎患者不同病情状态下淋巴细胞, 白细胞介素 -6 及炎症指标的变化 [J]. 实用临床医药杂志, 2020, 24(6): 1-4.
- [10] 丁芳, 江平, 李力, 等. 新型冠状病毒刺蛋白对单核巨噬细胞分泌炎症因子的影响 [J]. 新发传染病电子杂志, 2023, 8(3): 34.
- [11] 冯伟生, 杜斌, 冯宝举. 恢复期去红细胞成分血治疗重症严重急性呼吸综合征和新型冠状病毒肺炎的机制及安全性探索 [J]. 中华危重病急救医学, 2020, 32(6): 652-657.
- [12] 谢珂, 林时辉, 徐昉. 急性呼吸窘迫综合征炎症微环境对调节性 T 细胞分化的影响 [J]. 中国急救医学, 2019, 39(05): 491-496.
- [13] Wang E Y, Mao T, Klein J, et al. Diverse functional autoantibodies in patients with COVID-19 [J]. Nature, Springer Science and Business Media LLC, 2021, 595(7866): 283 - 288.
- [14] 魏良兵, 冉晴雨, 胡兴民, 等. 某三甲中医院治疗新型冠状病毒感染病人中药处方分析 [J]. 安徽医药, 2025, 29(01): 183-188+218..
- [15] 蒋智民, 张谓霄, 魏凡华, 等. A 型流行性感冒病毒的神经嗜性 [J]. 中国科学: 生命科学, 2018, 48(12): 1252-1262..
- [16] 秦士杰, 李艳华, 樊春祥, 等. “长新冠”: 事实、证据与机制 [J/OL]. 科学通报, 1-17 [2025-03-01].
- [17] 石丹丹, 陈染, 叶金明, 等. 组织驻留记忆 T 细胞参与新型冠状病毒感染研究进展 [J]. 中国病理生理杂志, 1-7 [2025-03-01].
- [18] 段宇鑫, 张燕妮, 柏艺, 等. 急性肾损伤中巨噬细胞调控机制进展 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2025, 30(1): 110..
- [19] Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome [J]. The Lancet Respiratory Medicine, Elsevier BV, 2020, 8(4): 420 - 422.
- [20] Tian S, Xiong Y, Liu H, et al. Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies [J]. Modern Pathology, Elsevier BV, 2020, 33(6): 1007 - 1014.

[21]Chau T-N, Lee K-C, Yao H, et al. SARS-associated viral hepatitis caused by a novel coronavirus: Report of three cases[J]. Hepatology, Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health),2004,39(2): 302 - 310.

作者简介:

高学斌(1986—),男,汉,辽宁,本科,甘肃省中医院,住院医师,中医药治疗急危重症