T 细胞在新型冠状病毒感染中的作用

王铭渝　王道涵　朴美花

（延边大学附属医院（延边医院）检验科　延吉　133000）

【摘　要】新型冠状病毒（SARS-CoV-2）是新型冠状病毒感染（COVID-19）的病原体，最近几年SARS-CoV-2及其变异株在全球范围内的流行对世界卫生安全造成了巨大的威胁。免疫系统与病毒的相互作用是影响患者临床症状严重程度以及预后的重要因素，也一直都是相关研究的重点。T细胞作为机体适应性免疫反应的重要组成部分，在COVID-19的各个阶段都发挥着重要的作用。本文将阐述COVID-19患者在各个阶段T细胞反应的动态变化及影响因素并探讨T细胞检测在预防和治疗COVID-19中的应用。

【关键词】T细胞；新型冠状病毒；新型冠状病毒感染；适应性免疫

The role of T cells in novel coronavirus infection

Wang Mingyu　Wang Daohan　Pu Meihua

（Yanbian University Affiliated Hospital（Yanbian Hospital）Laboratory Department Yanji　133000）

[Abstract] novel coronavirus（SARS-CoV-2）is the pathogen of novel coronavirus infection（COVID-19）. In recent years，the prevalence of SARS-CoV-2 and its variants in the world has posed a huge threat to world health security. The interaction between the immune system and viruses is an important factor affecting the severity of clinical symptoms and prognosis in patients，and has always been a focus of related research. As an important component of the body's adaptive immune response，T cells play a crucial role in various stages of COVID-19. This article will elaborate on the dynamic changes and influencing factors of T cell responses in COVID-19 patients at various stages，and explore the application of T cell testing in the prevention and treatment of COVID-19.

[Key words] T cells；novel coronavirus Novel coronavirus infection；adaptive immunity

COVID-19 是由 SARS-CoV-2 经呼吸道感染人体引发的一种以呼吸系统感染表现为主的急性传染性疾病，其临床症状的严重程度存在很大的差异。影响患者临床症状严重程度的因素有很多，其中患者的免疫功能是影响 COVID-19 患者临床症状和预后的重要因素[1]。T 细胞作为机体适应性免疫反应的重要组成部分，在清除病毒以及预防 COVID-19 的过程中发挥非常着重要的作用。本文将阐述 COVID-19 患者在各个阶段 T 细胞反应的动态变化及影响因素并探讨 T 细胞检测在预防和治疗 COVID-19 中的应用。

1 COVID-19 急性期的 T 细胞反应

T 细胞可依据细胞表面表达的 CD 分子分为 CD4+T 细胞和 CD8+T 细胞。CD4+T 细胞主要识别抗原肽-MHCII 类复合物并分化为辅助 T 细胞（T helper，Th），而 CD8+T 细胞主要识别肽-MHCI 类复合物并分化为细胞毒性 T 淋巴细胞（cytotoxic lymphocyte，CTL）。Th 细胞主要通过调节其他免疫细胞的活性以及分泌细胞因子间接参与病毒的清除，而 CTL 细胞主要通过诱导被病毒感染的靶细胞死亡参与病毒的清除。MHC 分子-抗原复合物及共刺激分子与 T 细胞表面受体相结合后，T 细胞被激活并在多种细胞因子的参与下继续增殖和分化为一系列的效应细胞，参与适应性免疫反应。抗体的水平主要通过酶联免疫吸附试验检测来评估，而 T 细胞反应的检测和评估则相对复杂。目前 T 细胞的检测方法作用包括测量激活诱导标志物（activation-induced marker，AIM）以及测量抗原刺激产生的细胞因子等。T 细胞检测为了解 COVID-19 患者在各个阶段 T 细胞反应的动态变化提供了科学依据。

1.1 T 细胞的检测方法

AIM 的主要方法是测量活化诱导标记，而检测抗原刺激产生的细胞因子常用的方法包括酶联免疫吸附斑点检测（enzyme-linked immunosorbent spot，ELISPOT）和细胞内细胞因子染色（intracellular cytokine staining，ICS）。不同的测量方法各有其固有的优势和局限性。ELISPOT 可以检测 T 细胞的功能，但不能识别产生相关细胞因子的细胞类型[2]。与流式细胞术相结合的分析方法则可以对 T 细胞进行更进一步的检测，例如 ICS 与流式细胞术相结合能够同时检测特异性 T 细胞所属的亚群、表达的标志物和功能以及多种细胞因子和趋化因子[3]。大多数与流式细胞术相结合的细胞检测都需要对 T 细胞进行体外再刺激，因此都需要新鲜血液样本或冷冻保存的外周血单核细胞[3]。T 细胞检测方法的选择需要综合考虑于试剂、设备、操作人员是否具备相应的专业知

识以及检测规模等因素。

1.2 COVID-19 急性期的 CD4+T 细胞反应

受抗原性质和细胞因子的影响，Th 细胞可分化为不同的亚群。在感染急性期 SARS-CoV-2 特异性 CD4+T 细胞主要分化为 Th1 细胞和滤泡辅助 T 细胞（follicular helper T，Tfh 细胞）两个亚群，少部分分化为 CTL。Th1 细胞主要通过分泌细胞因子例如 γ 干扰素（Interferon-γ，IFN-γ）和白细胞介素 2（interleukin-2，IL-2）等促进免疫细胞激活，增强机体的免疫反应。IFN-γ是公认的 T 细胞活化标志物，可以增加抗原呈递、干扰病毒复制、诱导细胞凋亡和刺激与炎症过程相关的许多基因的表达。IL-2 有利于记忆 T 细胞的发育以及它们在面对特定抗原时的增殖和维持[4]。Tfh 细胞主要通过促进 B 细胞增殖分化和支持 B 细胞生发中心活化参与体液免疫，对中和抗体反应和长期体液免疫反应十分重要。大量研究表明 COVID-19 患者体内 SARS-CoV-2 特异性 Tfh 细胞数量与中和抗体滴度之间存在相关关系，并且 Tfh 细胞应答可预测中和抗体应答的后续幅度、广度和持续时间[5]。CD4+CTL 是唯一在重症 COVID-19 患者肺部表现出显着扩增的 CD4+T 细胞亚群，然而有研究发现 CD4+CTL 增加可能导致肺部炎症并最终导致肺纤维化。CD4+CTL 的扩增可能与重症 COVID-19 患者体内 CD8+T 细胞数量显著下降有关[6]。SARS-CoV-2 特异性的 CD4+T 细胞反应最早可在症状出现后 2-4 天左右观察到[7]。在病毒感染早期，CD4+T 细胞的增多有助于有利于控制感染，减轻临床症状[8]。合并有人类免疫缺陷病毒（Human Immunodeficiency Virus，HIV）感染等本身存在 CD4+T 细胞受损的 COVID-19 患者也更容易出现严重的临床症状和不良的临床结局[9]。

1.3 COVID-19 急性期的 CD8+T 细胞反应

成熟活化的 CD8+T 细胞可以通过多种机制诱导被病毒感染的靶细胞死亡，包括促进 IFN-γ和 TNF-α等细胞因子的分泌，促进 Fas 配体和受体之间的相互作用以及分泌颗粒酶和穿孔素等。在感染急性期，COVID-19 患者体内通常可检测到分泌 IFN-γ和颗粒酶的 CD8+T。SARS-CoV-2 特异性的 CD8+T 细胞反应通常可以在症状出现后 1 天内观察到，然后在 7 天内快速增殖并在 14 天左右达到峰值，与有效的病毒清除显著相关。由于抗体无法作用于在细胞内繁殖的病毒，所以 CD8+T 细胞反应对于机体清除病毒非常重要[7]。研究发现，合并血液系统肿瘤等 CD8+T 细胞持续低于健康人群水平的 COVID-19 患者更容易出现严重的临床症状且预后更差。有研究表明 CD8+T 细胞应答与合并有血液系统恶性肿瘤患者的疾病严重程度和死亡率相关，CD8+T 细胞数量较多的患者生存率更高[10]。一些动物模型也表明 CD8+T 细胞反应有助于在抗体水平低或减弱的情况下提供保护[11]。

综上所述，SARS-CoV-2 特异性 T 细胞数量减少是导致 COVID-19 患者临床症状加重和死亡的危险因素之一。这些研究成果提示，T 细胞检测对于评估患者疾病的严重程度和预后具有一定价值。一些研究通过统计分析发现 T 细胞数量是预测 COVID-19 患者临床结局的有效指标[11]。判断患者疾病的严重程度和预后有利于对患者进行分层管理，对高危人群进行早期干预并制定合适的治疗策略，减少 COVID-19 的死亡率。此外，增加 T 细胞数量或减少 T 细胞凋亡例如调节细胞因子的分泌、扩增恢复期 COVID-19 患者血清中的 T 细胞回输等也是治疗重症 COVID-19 的新思路。

2 COVID-19 恢复期的 T 细胞反应

在感染急性期，患者体内的 T 细胞数量均出现了不同程度的下降。然而在个恢复期，随着患者临床症状的减退和消失，患者体内的 T 细胞数量也逐渐增加并恢复到健康人群的水平[12]。除了数量增加，恢复期 COVID-19 患者体内 T 细胞的构成也会发生了一些变化，包括效应 T 细胞数量下降，记忆 T 细胞的数量增加，表达表达耗竭标志物的 T 细胞增加，CD4+T 细胞谱改变，分泌 IL-17 增多等。这些变化与免疫记忆的建立和维持、急性新型冠状病毒感染后遗症（post-acute COVID-19 syndrome，PACS）等存在相关关系。

2.1 记忆 T 细胞与免疫记忆的建立和维持

SARS-CoV-2 特异性的记忆 T 细胞是机体获得抗病毒免疫的关键之一。研究发现包括无症状感染者在内几乎所有既往感染者的体内都存在记忆 T 细胞[13]。记忆 T 细胞的保护效力与其数量、功能和存活时间密切相关。中国的一项研究发现在感染 4 个月后，重症感染者体内的记忆 T 细胞反应更强并且具有增殖作用的中央记忆 T 细胞占比更高。而轻度感染者体内记忆 T 细胞表现出的功能更丰富，并且有细胞毒性作用的效应记忆 T 细胞占比更高。这提示记忆 T 细胞的数量和功能可能与疾病的严重程度相关。相较于中和抗体，SARS-CoV-2 特异性记忆 T 细胞的半衰期更长，更有助于长期免疫记忆的形成。一项对 COVID-19 患者进行长期观察和纵向比较的研究发现 COVID-19 后产生的记忆 T 细胞反应可以存在超过 8 个月，在此期间 T 细胞数量仅有轻微的下降，且功能活性维持稳定[14]。此外，SARS-CoV-2 特异性的记忆 T 细胞可以广泛识别病毒蛋白，能够对病毒及其变异株产生交叉免疫反应，因此能够有效地应对病毒基因变异导致的免疫逃逸[14]。

2.2 T 细胞功能失调与 PACS

PACS 是一种确诊或疑似 COVID-19 患者在发病至少三个月后出现并持续至少两个月的症状，包括精神睡眠障碍、呼吸困难、咳嗽、心悸、胸痛和乏力等。这些症状可能随时间推移而消退或持续数月或数年。T 细胞功能失调可能是的

PASC 发病机制之一。研究发现 PACS 患者体内的 SARS-CoV-2 特异性 CD4+T 细胞和 CD8+T 细胞表达耗竭标志物 PD1 和 CTLA4 增加，这提示这些患者体内可能存在 T 细胞的持续激活或衰竭[14]。呼吸困难，胸闷等症状与 T 细胞的持续激活或衰竭相关，而疲劳和认知功能障碍等神经系统症状则不一定。有研究发现表现出神经系统症状的 PASC 患者体内的 CD4+T 细胞反应增强而 CD8+T 细胞反应减弱，并且 CD8+T 细胞分泌的 IL-6 增多与神经系统症状的严重程度增加相关[15]。目前 COVID-19 患者 T 细胞功能失调与 PACS 之间的关系还需要进行进一步的研究。

SARS-CoV-2 的高传染性与变异性使其对人类健康和公共卫生安全造成了很大的威胁，目前仍然需要更多的研究为 COVID-19 尤其是重症 COVID-19 的患病率以及改善 COVID-19 患者的预后提供理论基础和新的思路。根据已有的研究，快速协调的免疫反应对于快速清除病毒以及控制感染非常重要。作为适应性免疫反应重要的效应细胞，既往大量的研究证明了 T 细胞在 COVID-19 各个阶段的作用。这些研究成果提示在 COVID-19 防治中，T 细胞检测能够协助判断疾病进展以及预测感染风险等，为个体化诊疗方案提供科学依据。未来研究需进一步探索 T 细胞检测在抗病毒领域的临床应用，实现对 COVID-19 的更有效的防控。

3 总结

参考文献：

[1]MOSS P. The T cell immune response against SARS-CoV-2[J/OL].Nature Immunology，2022，23（2）：186-193.

[2]AMERATUNGA R，WOON S T，JORDAN A，et al. Perspective：diagnostic laboratories should urgently develop T cell assays for SARS-CoV-2 infection[J/OL].Expert Review of Clinical Immunology，2021，17（5）：421-430.

[3]VARDHANA S，BALDO L，MORICE W G，et al. Understanding T cell responses to COVID-19 is essential for informing public health strategies[J/OL].Science Immunology，2022，7（71）.

[4]SWAIN S L，MCKINSTRY K K，STRUTT T M. Expanding roles for CD4$^+$T cells in immunity to viruses[J/OL].Nature Reviews Immunology，2012，12（2）：136-148.

[5]CUI D，TANG Y，JIANG Q，et al. Follicular Helper T Cells in the Immunopathogenesis of SARS-CoV-2 Infection[J/OL].Front Immunol. 2021，12：731100

[6]KANEKO N，BOUCAU J，KUO H H，et al. Temporal changes in T cell subsets and expansion of cytotoxic CD4+ T cells in the lungs in severe COVID-19[J/OL].Clinical Immunology，2022，237：108991.

[7]RYDYZNSKI MODERBACHER C，RAMIREZ S I，DAN J M，et al. Antigen-Specific Adaptive Immunity to SARS-CoV-2 in Acute COVID-19 and Associations with Age and Disease Severity[J/OL].Cell，2020，183（4）：996-1012.e19.

[8]HOFT MA，BURGERS WA，RIOU C. The immune response to SARS-CoV-2 in people with HIV[J/OL].Cell Mol Immunol，2024，21（2）：184-196.

[9]ZHANG B，ZHOU X，ZHU C，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/OL].Front Mol Biosci，2020，7：157.

[10]PENG Y，MENTZER A J，LIU G，et al. Broad and strong memory CD4+ and CD8+ T cells induced by SARS-CoV-2 in UK convalescent individuals following COVID-19 [J/OL].Nature Immunology，2020，21（11）：1336-1345.

[11]ZHAO Q，MENG M，KUMAR R，et al. Lymphopenia is associated with severe coronavirus disease 2019（COVID-19）infections：A systemic review and meta-analysis[J/OL].International Journal of Infectious Diseases，2020，96：131-135.

[12]LEE J S，PARK S，JEONG H W，et al. Immunophenotyping of COVID-19 and influenza highlights the role of type I interferons in development of severe COVID-19[J/OL].Science Immunology，2020，5（49）：eabd1554.

[13]SEKINE T，PEREZ-POTTI A，RIVERA-BALLESTEROS O，et al. Robust T Cell Immunity in Convalescent Individuals with Asymptomatic or Mild COVID-19[J/OL]，Cell，2020：158-168.

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

[15]VISVABHARATHY L，HANSON B A，ORBAN Z S，et al. Neuro-PASC is characterized by enhanced CD4+ and diminished CD8+T cell responses to SARS-CoV-2 Nucleocapsid protein[J/OL].Front Immunol. 2023，14：1155770.