

• 综 述 •

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.13.032

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210115.1016.002.html\(2021-01-15\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210115.1016.002.html(2021-01-15))

新型冠状病毒肺炎的潜在抗体依赖性增强效应^{*}

张一敏,胡 晨 综述,何 勇[△] 审校
(陆军特色医学中心呼吸与危重症医学科,重庆 400042)

[摘要] 由新型冠状病毒(SARS-CoV-2)所引发的新型冠状病毒肺炎(COVID-19)已成为全世界关注的焦点。研究表明多种病毒性疾病都存在抗体依赖性感染增强(ADE)效应而导致二次感染的病情加重。SARS-CoV-2 感染是否会诱发 ADE 效应是目前冬春季疫情防控的主要挑战之一。本文通过分析目前国内外学者对 ADE 效应的研究,以及 ADE 效应在其他病毒感染中的发生情况,梳理、总结相关文献,对 SARS-CoV-2 感染有可能导致 ADE 效应进行分析和探讨。

[关键词] 新型冠状病毒肺炎;抗体依赖性增强效应;二次感染
[中图法分类号] R373.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)13-2319-04

Potential antibody-dependent enhancement effect of COVID-19^{*}

ZHANG Yimin, HU Chen, HE Yong[△]
(Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Army Characteristic Medical Center, Chongqing 400042, China)

[Abstract] COVID-19 induced by SARS-CoV-2 infection has become a worldwide attention focus. The studies have shown that a variety of viral diseases have the antibody-dependent enhancement (ADE) effect and therefore cause the disease aggravation during reinfection. Whether or not SARS-CoV-2 infection can inducing the ADE effect is one of the challenges of epidemic prevention and control in winter and spring. By analyzing the studies of ADE at home and abroad and the occurrence situation of ADE on other virus infection, this article summarizes and organizes the relevant literatures to analyze and discuss the possibility of SARS-CoV-2 infection inducing the ADE effect.

[Key words] COVID-19; antibody-dependent enhancement effect; reinfection

由新型冠状病毒(SARS-CoV-2)所引发的新型冠状病毒肺炎(COVID-19)已成为全世界关注的焦点。根据世界卫生组织最新实时统计数据,截止至 2020 年 11 月,全球累计 COVID-19 确诊病例超过 5 000 万例,累计死亡病例 130 万例。到 2020 年 11 月为止,国内外尚无治疗 COVID-19 的特效药物。虽然国内疫情逐渐趋于稳定,但疫情防控仍然任重道远。抗体依赖性感染增强(ADE)效应是一种在低浓度免疫血清中的病毒复制被促进而不被抑制的现象,COVID-19 是否存在 ADE 而导致疫情加重? 这是值得在 2021 年冬春季节注意的一个问题。

1 ADE 的定义

人体感染病毒时会产生抗体,但当病毒发生变异后,先前产生的抗体可能会帮助病毒损害人体的免疫

系统从而加重病情,即为 ADE 效应。ADE 是一种免疫介导的机制多样的病毒感染效应,除病毒蛋白和宿主受体之间的相互作用外,还可通过病毒/抗体免疫复合物与 Fc 受体(FcR)、补体受体结合等机制进入细胞,或通过诱导包膜糖蛋白的构象改变(此种糖蛋白是病毒与细胞膜融合所需要的)导致感染加重^[1]。SMATTI 等^[2]发现当非中和抗体与新近感染的病毒结合后,会促进表达 Fc γ 受体的宿主细胞摄取病毒。总的来说,ADE 效应不但将导致先前产生的抗体无法发挥杀灭病毒作用,甚至还有助于二次感染的病毒进入宿主细胞,造成或加重感染。

2 ADE 在病毒感染中的作用

研究证实多种病毒感染均会导致 ADE 效应,例如登革热、SARS 冠状病毒(SARS-CoV)、中东呼吸症

^{*} 基金项目:重庆市临床重点专科建设项目。 作者简介:张一敏(1997—),在读硕士研究生,主要从事呼吸与危重症医学的研究。

[△] 通信作者,E-mail:heyong8998@126.com。

候群冠状病毒(MERS-CoV)和罗斯河病毒(RRV)等。此外,ADE 还一直是埃博拉病毒和艾滋病毒感染的研究热点^[3-4]。

2.1 ADE 被认为是二次感染登革热病毒(DENV)导致重症登革热的机制

DENV 包含 4 种不同的血清型(DENV1-4),单一血清型自然感染会使感染者产生终身免疫,但对异型血清型只有短期交叉保护作用。DENV 特异性中和 IgG 抗体可持续数十年,而该抗体对其他血清型病毒的交叉反应活性却随时间逐渐降低^[5]。因此,当患者初次感染 DENV 后数月或数年,若患者再次感染其他血清型 DENV,先前产生的特异性抗体将与之结合形成复合物,并通过 FcR 介导的通路及减弱免疫细胞对病毒复制的抑制效应而进入免疫细胞,促进 DENV 增殖并最终诱导免疫细胞死亡^[6],使得二次感染发展为重症登革热,如登革热出血热/登革休克综合征(DHF/DSS)。寨卡病毒(ZIKV)感染也与 DENV 的 ADE 效应有关,ZIKV 感染更容易发生在以前有过 DENV 感染的地方,其原因可能是 DENV 的免疫血浆与 ZIKV 有着明显的交叉反应,从而导致 ADE 效应^[7]。

2.2 MERS-CoV 和 SARS-CoV 感染可诱导产生 ADE 效应

与 DENV 不同的是,MERS-CoV 相关 ADE 效应与二次感染无关。MERS-CoV 受体结合域的特异性中和单克隆抗体可通过模仿病毒受体的功能来调节 MERS-CoV 的 ADE 效应^[8]。RAJ 等^[9]发现以 MERS-CoV 刺突蛋白的受体结合域(RBD)为靶点的单抗可诱导蛋白质产生构象改变,有助于 MERS-CoV 与其受体二肽基肽酶 4(DPP4)相互作用,从而促进宿主细胞感染 MERS-CoV。

2003 年,由 SARS-CoV 所引发的严重急性呼吸综合征(SARS)在中国大暴发,感染例数超过 8 000 例,病死率高达 10%^[10]。WANG 等^[11]发现,高浓度抗 SARS-CoV 的免疫血清可中和 SARS-CoV,然而经大量稀释过的免疫血清可显著增强 SARS-CoV 感染,诱发 ADE 效应。因此,SARS-CoV 感染中 ADE 效应得到确定。

2.3 可致 ADE 效应的其他病毒

巨噬细胞是 RRV 感染的主要细胞^[12]。在 RRV 抗体的作用下,RRV 对巨噬细胞的感染力及其在巨噬细胞内的生长速度都显著增强,因此表现出 ADE 效应。

丝状病毒感染所诱导产生的抗体可致 ADE 效应。KUZMINA 等^[4]分离大量丝状病毒科病毒的不

同单克隆抗体,研究其对多种来自单核巨噬细胞系的免疫细胞的作用。研究发现,非中和抗体可增强感染,中和抗体在亚中和浓度时也可以表现出感染增强效应。

急性人类免疫缺陷病毒(HIV)-1 感染可诱导产生非中和抗体。WILLE 等^[3]利用表达补体受体 2(CR2;CD21)的 T 细胞系对补体介导的抗体依赖性增强进行纵向研究发现,在 HIV 感染早期可以持续观察到 ADE 效应,其感染增强效应可超过 350 倍。

3 COVID-19 是否存在 ADE 及应对措施

到目前为止还无法证实 SARS-CoV-2 病毒感染存在 ADE 效应。但就目前的临床证据表明,ADE 完全可能出现在 COVID-19 中^[13]。一项纳入 222 例 COVID-19 患者的研究结果显示,患者病情的严重程度与增强的 IgG 反应有关^[14];而重病患者不仅有更强的 IgG 反应,且其总抗体滴度更高,预后更差^[15-16]。综合两项研究结果可以得知,IgG 滴度越高,COVID-19 患者病情越严重。基于以上结果,CAO^[14]研究显示,ADE 效应存在于 SARS-CoV-2 感染是很有可能的。不同国家所报道的病例间严重程度存在差异,发病的地理差异和疗效的个体差异也引起越来越多的关注。研究者发现,SARS-CoV-2 感染更容易影响患有并发症的老年男性,甚至导致致命的呼吸道疾病^[17],可能是由于老年患者之前多数有暴露于其他冠状病毒,并由此产生病毒抗体以致产生 SARS-CoV-2 的 ADE 效应。

重症患者也许曾暴露于冠状病毒,由于抗原表位的异质性,使得患者遭受 ADE 效应^[13]。ZHOU 等^[18]发现,SARS-CoV-2 与 SARS-CoV 的基因组序列相似度达 79.6%,且 SARS-CoV-2 及 SARS-CoV 均以 ACE2 作为病毒受体。考虑到 SARS-CoV-2 和 SARS-CoV 具有病原体相似、靶细胞和受体相同的特征,因此 SARS-CoV-2 同样有可能诱导 ADE 效应。从临床表现上来讲,ADE 效应减弱了机体控制肺部和其他地方炎症的能力,这可能会导致急性呼吸损伤、急性呼吸窘迫症^[13]。综上所述,受 ADE 效应的影响,从 SARS-CoV-2 感染中康复患者不仅有二次感染的可能,并且可能因 ADE 效应,导致更严重的病情。那么针对感染且治愈的患者就十分有必要防止其二次感染。

国外有个案报道,1 例 COVID-19 患者在核酸检测转阴后 1 个月再次出现更加严重的 COVID-19 症状,且核酸检测转阳^[19]。LAFAIE 等^[20]报道了 3 例 COVID-19 患者在经积极治疗后症状改善,但经过数周到数月不等的时间内,病情急剧恶化最终治疗无效

死亡。这些情况是否与 ADE 效应有关? 推测初次感染时产生的抗体未在其二次感染时起到保护作用。另一项病例报道也显示, 1 例 COVID-19 患者在治愈 4 个月后发生二次感染, 且其二次感染的病毒株是现在欧洲更普遍流行的 D614G 突变病毒株, 抗体中和实验显示, 首次感染的病毒产生的抗体对二次感染的病毒效果不佳^[21]。2020 年 4 月 WHO 已发出警告: 目前还没有证据表明从治愈的 COVID-19 治愈患者体内抗体可防止二次感染。黄爱龙教授团队随访观察了从 SARS-CoV-2 感染中康复个体的 IgG 和中和抗体水平发现, 有部分患者的 IgG 和中和抗体水平在感染后 2~3 个月内开始下降^[22]。在另一项针对 8 例 COVID-19 康复期患者的中和抗体滴度动态分析显示, 4 例患者在发病约 7 周后中和抗体减少^[23]。上述研究提示, COVID-19 患者免疫力的持续时间较短。所以, 一些国家政府提倡发放“免疫护照”来对一些人群放松管禁是不可取的, 因为还不知道这些产生过 SARS-CoV-2 特异性抗体康复人群的免疫力是否能禁得起二次感染, 受到 ADE 效应的威胁, 群体免疫策略可能会产生更加严重的后果。

ADE 效应可能还是开发 SARS-CoV-2 疫苗的重要障碍。因为如果疫苗浓度接种不当, 其所产生的病毒特异性抗体也许能提高病毒进入靶细胞的能力, 从而加重病情^[24]。抗体的特异性、浓度、亲和力和同种型等多个因素决定了抗体是否能中和病毒并保护宿主, 或者是引起 ADE 和急性炎症^[25]。所以疫苗开发和基于抗体疗法都必须把所有病毒亚型和抗体水平等多种因素考虑进去, 并且在评估疫苗安全性时应充分考虑 ADE 效应。据了解, 截至 2020 年 11 月 13 日, 全球已有 12 个疫苗进入 3 期临床试验, 其中已经获得批准或者有限使用批准的疫苗共 5 个。疫苗有望于 2021 年投入市场, 但疫苗的安全性及病毒潜在的 ADE 效应不可忽视。

总的来说, 目前无法预测 ADE 是否会发生。因此, 在进行疫苗接种和抗体疗法之前都必须要先找到预防 ADE 效应发生和对抗 ADE 效应的方法。进入 2020 年秋冬季以来, 国际疫情形势依然十分严峻, 我国北京、黑龙江、新疆、大连、青岛等地都出现过小范围聚集性感染事件, 散在报道的无症状感染者, 冷链环境中检测出 SARS-CoV-2 等都表明我国疫情防控仍不可松懈。随着大量 COVID-19 康复患者体内抗体水平的降低以及人群流动性增加, 对有可能发生的第二波疫情必须做好充分准备, 因为 SARS-CoV-2 的潜在 ADE 效应, 第二波疫情有可能比第一波更加猛烈。冬春季是呼吸道传染病高发时期, 在全球疫情加

速蔓延的形势下, 我国疫情防控决不能掉以轻心。

参考文献

- [1] SULLIVAN N J. Antibody-mediated enhancement of viral disease[J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2001, 260: 145-169.
- [2] SMATTI M K, AL THANI A A, YASSINE H M. Viral-induced enhanced disease illness[J]. *Front Microbiol*, 2018, 9: 2991.
- [3] WILLEY S, AASA-CHAPMAN M M, O'FARRELL S, et al. Extensive complement-dependent enhancement of HIV-1 by autologous non-neutralising antibodies at early stages of infection[J]. *Retrovirology*, 2011, 8: 16.
- [4] KUZMINA N A, YOUNAN P, GILCHUK P, et al. Antibody-dependent enhancement of ebola virus infection by human antibodies isolated from survivors[J]. *Cell Rep*, 2018, 24(7): 1802-1815.
- [5] MAMMEN M P, LYONS A, INNIS B L, et al. Evaluation of dengue virus strains for human challenge studies[J]. *Vaccine*, 2014, 32(13): 1488-1494.
- [6] HALSTEAD S B, MAHALINGAM S, MAROVICH M A, et al. Intrinsic antibody-dependent enhancement of microbial infection in macrophages: disease regulation by immune complexes[J]. *Lancet Infect Dis*, 2010, 10(10): 712-722.
- [7] DEJNIRATTISAI W, SUPASA P, WONGWIWAT W, et al. Dengue virus sero-cross-reactivity drives antibody-dependent enhancement of infection with zika virus[J]. *Nat Immunol*, 2016, 17(9): 1102-1108.
- [8] WAN Y, SHANG J, SUN S, et al. Molecular mechanism for antibody-dependent enhancement of coronavirus entry[J]. *J Virol*, 2020, 94(5): e02015-02019.
- [9] RAJ V S, MOU H, SMITS S L, et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC[J]. *Nature*, 2013, 495(7440): 251-254.
- [10] ROTA P A, OBERSTE M S, MONROE S S, et al. Characterization of a novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome

- [J]. *Science*, 2003, 300(5624): 1394-1399.
- [11] WANG S F, TSENG S P, YEN C H, et al. Antibody-dependent SARS coronavirus infection is mediated by antibodies against spike proteins [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 451(2): 208-214.
- [12] LIDBURY B A, MAHALINGAM S. Specific ablation of antiviral gene expression in macrophages by antibody-dependent enhancement of Ross River virus infection [J]. *J Virol*, 2000, 74(18): 8376-8381.
- [13] TETRO J A. Is COVID-19 receiving ADE from other coronaviruses? [J]. *Microbes Infect*, 2020, 22(2): 72-73.
- [14] CAO X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy [J]. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20(5): 269-270.
- [15] ZHAO J, YUAN Q, WANG H, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019 [J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 71(16): 2027-2034.
- [16] 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]. *Front Mol Biosci*, 2020, 7: 157.
- [17] CHEN N, ZHOU M, DONG X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study [J]. *Lancet*, 2020, 395(10223): 507-513.
- [18] ZHOU P, YANG X L, WANG X G, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin [J]. *Nature*, 2020, 579(7798): 270-273.
- [19] ALONSO F O M, SABINO B D, GUIMARÃES M, et al. Recurrence of SARS-CoV-2 infection with a more severe case after mild COVID-19, reversion of RT-qPCR for positive and late antibody response: case report [J]. *J Med Virol*, 2021, 93(2): 655-656.
- [20] LAFAIE L, CÉLARIER T, GOETHALS L, et al. Recurrence or relapse of COVID-19 in older patients: a description of three cases [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2020, 68(10): 2179-2183.
- [21] GOLDMAN J D, WANG K, ROLTGEN K, et al. Reinfection with SARS-CoV-2 and failure of humoral immunity: a case report [J/OL]. (2020-09-22) [2020-12-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32995830/>.
- [22] LONG Q X, TANG X J, SHI Q L, et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections [J]. *Nat Med*, 2020, 26(8): 1200-1204.
- [23] Ho M S, Chen W J, Chen H Y, et al. Neutralizing antibody response and SARS severity [J]. *Emerg Infect Dis*, 2005, 11(11): 1730-1737.
- [24] CANCEL-TIRADO S M, R B EVANS, K J YOON. Monoclonal antibody analysis of porcine reproductive and respiratory syndrome virus epitopes associated with antibody-dependent enhancement and neutralization of virus infection [J]. *Vet Immunol Immunopathol*, 2004, 102(3): 249-262.
- [25] IWASAKI A, Y YANG. The potential danger of suboptimal antibody responses in COVID-19 [J]. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20(6): 339-341.

(收稿日期: 2020-11-18 修回日期: 2021-03-08)