

· 专家述评 ·

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.15.001

如何看待新型冠状病毒肺炎的潜在抗体依赖性增强效应与疫苗

何 勇

(陆军特色医学中心呼吸与危重症医学科,重庆 400042)

[摘要] 新型冠状病毒(SARS-CoV-2)是否存在抗体依赖性增强(ADE)效应一直备受关注。大阪大学研究团队首次发现在感染 SARS-CoV-2 后既会产生抵御感染的中和抗体,也会产生增强感染的抗体,在体外证实了 SARS-CoV-2 导致 ADE 的可能性,由此更导致大众对疫苗接种的疑虑和担心。本文结合该研究对感染增强抗体在人体中是否导致 ADE,以及对疫苗接种和开发的影响进行了剖析和展望。

[关键词] 新型冠状病毒;抗体依赖性增强;感染;疫苗

[中图分类号] R392

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2021)15-2521-03

How to understand the potential antibody-dependent enhancement effect and vaccine of SARS-CoV-2

HE Yong

(Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Army Medical Characteristic Center of PLA, Chongqing 400042, China)

[Abstract] Antibody-dependent enhancement (ADE) effect of novel coronavirus (SARS-CoV-2) has attracted much attention. The Osaka University research team has for the first time found that infection with SARS-CoV-2 produces both neutralizing antibodies against infection and enhancing antibodies against infection, confirming the possibility that SARS-CoV-2 causes ADE in vitro, thus which further raising public doubts and concerns about vaccination. In this paper, we analyzed and prospected whether the infection-enhancing antibody causes ADE in human body and its impact on vaccination and vaccine development.

[Key words] SARS-CoV-2; antibody dependent enhancement; infection; vaccine



2021 年 5 月 24 日,著名的《Cell》期刊发表了一篇来自日本大阪大学的论文^[1],论文提到新型冠状病毒肺炎(COVID-19)患者体内的某些非中和抗体可使病毒感染细胞的能力增强,即可以导致抗体依赖性增强(antibody-dependent en-

hancement, ADE) 效应。ADE 究竟意味着什么? 这篇论文真的证实了新型冠状病毒(SARS-CoV-2)存在 ADE 效应吗? 是否需要担心 ADE, 还能放心接种新冠疫苗吗? 目前,我国正处于 SARS-CoV-2 疫苗接种扩面的关键时期,疫苗的接种事关群体免疫的建立。此次大阪大学的研究结论一定程度上引发了公众对于 SARS-CoV-2 疫苗接种的疑虑和担心,为此,我们

有必要就该文进行客观、专业的分析,帮助大家更好地理解 ADE 效应与 SARS-CoV-2 之间的关系。

ADE 是指病毒在感染宿主细胞时,其产生的相关抗体增强其感染能力的现象。换言之,经自然感染或疫苗接种后,再次接触相关病毒时,体内产生的抗体可能会增强病毒的感染能力,最终导致病情加重。SARS-CoV-2 是否存在 ADE 效应一直受各界学者关注^[2-5]。作者团队曾在《重庆医学》发表题为“新型冠状病毒肺炎的潜在抗体依赖性增强效应”^[6]的论文,详细梳理、分析了 ADE 效应的概念、影响和会诱发 ADE 的病毒种类,并指出 SARS-CoV-2 可能存在潜在的 ADE 效应。但这都只限于理论推测,一直没有得到证实。此次大阪大学的研究人员通过分析来自 COVID-19 患者的抗体,首次发现在感染 SARS-CoV-2 后既会产生抵御感染的中和抗体,也会产生增强感染的抗体(infection-enhancing antibodies),即感染增

专家简介:何勇(1972—),陆军军医大学大坪医院呼吸内科主任,教授、主任医师,博士研究生导师,中国医师协会呼吸医师分会委员、中华医学会呼吸病学分会肺癌学组委员、重庆市医学会呼吸病学专委会副主任委员,全国优秀呼吸医师和优秀中青年呼吸医师、重庆市学术带头人、重庆市民心医师,担任《重庆医学》《柳叶刀·呼吸病学》《JCO》中文版等杂志编委,获国家自然科学基金 6 项、国家“863”重大专项分题、重庆市重点课题等 12 项;在 CCR 和 JTO 等期刊发表 SCI 论文 40 余篇;获国家发明专利 5 项。

强性抗体。该研究通过筛选 COVID-19 患者体内存在的抗 S 蛋白各区域的多克隆抗体,结果发现抗 S 蛋白 N 末端的抗体能明显增加 S 蛋白与血管紧张素转化酶 2(ACE2)的结合力,竞争实验和抗体结合位点的结构定位均验证了这一结果,并且这种增加的结合力可以直接导致病毒的感染性增加,这就意味着可能出现 ADE 效应^[1]。从专业角度来看,本文的确发现了 SARS-CoV-2 的 ADE 现象。

但是,该研究发现,SARS-CoV-2 的 ADE 效应是由 S 蛋白 N 端结构域(N-terminal domain,NTD)表位抗体引起的,这与常规的 Fc 介导的 ADE 效应有明显的不同。通常情况下,人体感染病毒之后,不仅产生中和抗体,也会产生海量的多种多样的抗体,这里面就包括非中和抗体。当个体之前遭遇的感染或疫苗接种所产生的非中和性抗体在其下一次再度接触病原体时不仅不能杀伤病毒,反而成为“带路党”,使门户敞开,允许病毒通过抗体受体进入到通常情况下不可能进入的细胞(通常是免疫细胞,如巨噬细胞)中肆意复制。这样造成的后果,就是感染程度反而比一般情况下更严重,并可能导致更为过度的免疫反应。当然,即使是中和抗体,如水平过低而无法提供充分的免疫之时也可能发生 ADE。对抗病毒的 IgG 抗体是通过 Fc 段与效应分子或者细胞相互作用的,Fc 段的受体 FcR 在很多组织细胞和免疫细胞表面有表达。FcR 帮助抗体和病毒组成的复合体更高效地进入靶细胞,甚至 FcR 能帮助某些病毒进入不表达病毒结合受体的细胞从而导致 ADE。这是常规的 Fc 介导的 ADE。登革热病毒、呼吸道合胞病毒(RSV)、黄热病毒都是通过这种机制介导 ADE 的产生^[7-8]。此次大阪大学通过体外实验发现了增强 SARS-CoV-2 入侵能力的抗体,这种抗体则是通过改变病毒刺突蛋白的结构,与其 NTD 结合,这个结合将受体结合域(RBD)的构象改变成开放型,从而增加了 RBD 与 ACE2 受体的结合,使其更容易和细胞表面的 ACE2 受体结合。也就是说,造成 SARS-CoV-2 感染力增强的抗体,不是来自通常认为的抗 SARS-CoV-2 的非中和性抗原,而是直接抗中和性的 S 蛋白的抗体,这与经典 ADE 不同,这种抗体并没有利用自身片段协助病毒入侵,只是间接发挥了作用。这种 ADE 非常特别,不是通常所说的通过 Fc 受体或补体受体介导的 ADE,以前没有发现过这种现象导致的 ADE。这也是该文能发表在《Cell》的一个重要原因。可以说该研究通过实验现象证实了 SARS-CoV-2 存在 ADE 的可能性,但不是说在临床上真的发现了 SARS-CoV-2 的 ADE。即便如此,仍然引起了大家对 ADE 现象的极大讨论和关注。因为如果 ADE 确实存在,经自然感染或接种疫苗后,如再次接触相关病毒,体内产生的

抗体可能会增强其感染能力,最终导致病情加重。这必然会导致大众对疫苗接种的疑虑和担心:疫苗接种后,如果遭遇 SARS-CoV-2,会不会比不接种更容易感染? 更容易出现重症?

决定抗体是否会引起 ADE 的因素主要包括:抗体的特异性、滴度、亲和力及抗体的亚型^[9]。针对一个具体的病原体而言的,不管是自然感染还是疫苗接种,人体的免疫反应都是多方面和多方位的,机体经抗原免疫后,会出现针对多个表位的多克隆抗体反应,出现可以消灭病毒的中和性抗体和另一些非中和性抗体。即便单个抗体具有 ADE 效应,也难以决定血清的中和性。这些抗体并不是必然会导致 ADE。大阪大学的研究是筛选 COVID-19 患者体内存在的抗 S 蛋白各区域的多克隆抗体后得到的体外实验结果。这种特殊的抗体在体内虽然存在,但在众多的抗体集合中其滴度或亲和力是否足以发挥作用、足以导致 SARS-CoV-2 致病性增强,这是非常关键的。致病性增强,不是在实验室的培养皿或试管里看到变化就完全证实了,而应该是如果发生二次感染,二次感染时的个体病情会加重;如果是接种疫苗导致 ADE,那么证据会是接种疫苗的人反而出现了更多重症感染。因此,SARS-CoV-2 的确能诱导机体产生有 ADE 潜能的抗体,但该抗体是否致病,尤其是在人体中是否能发挥足够的作用导致 ADE 仍是不确定的。如果该抗体更容易导致 ADE,二次感染中重症的比例会大幅度增加,甚至二次感染本身就会更多见。但现实是,SARS-CoV-2 二次感染虽然有发生,但并不属于常见情况,也未发现二次感染后重症增加的风险。这说明该抗体诱发 ADE 的概率是非常低的。在现实世界中没有见到 COVID-19 加重的趋势,特别是在广泛接种了疫苗的国家。依据以色列、丹麦和英国群体免疫效果判断,SARS-CoV-2 感染人数持续下降,这说明人群没有因为接种疫苗发生明显的 ADE。事实上康复期血浆治疗虽然疗效有限,但也并没有加重接受治疗的患者的病情,同样证明目前未发现 SARS-CoV-2 产生 ADE 的临床证据。

ADE 是影响疫苗开发的非常重要的因素。20 世纪 60 年代美国研发的麻疹、RSV 的灭活疫苗都发生了 ADE,随后疫苗项目均被终结;2016 年,菲律宾开发了一种能够预防所有 4 种血清型的登革热疫苗,当一些孩子在接种疫苗后又接触到野生型登革热之后,有 14 例因严重的症状而死亡^[10]。通常登革热首次感染时症状是相当轻的,换言之如果不接种疫苗,即使感染也很可能不会导致如此严重的病情。目前,在 SARS-CoV-2 疫苗的研发中,科学家精心设计疫苗瞄准了最不可能导致 ADE 的 SARS-CoV-2 蛋白的 S2 亚基,并使用动物研究来发现可能的 ADE,同时还在

SARS-CoV-2 疫苗获得紧急使用授权之后的真实世界临床应用中寻找迹象。值得庆幸的是,到目前为止还没有发现过 ADE。相反,疫苗接种之后的效果一再证实重症与住院患者减少、死亡率降低。即使目前已经上市的所有 SARS-CoV-2 疫苗都是针对 SARS-CoV-2 原始株开发的,随着更多变异株的出现,到目前为止,ADE 并没有在任何一款已上市 SARS-CoV-2 疫苗中出现。基于 ADE 原理有理由担忧当出现足够不同的变异株可能导致 ADE,但目前看来,虽然一些变异株降低了疫苗对于轻度到中度感染的保护效果,但也未曾因为变异株的出现而出现 ADE。所以,目前可以继续临床应用中观察接种人群 SARS-CoV-2 感染率和严重程度,但不必谈“ADE”色变而中断疫苗的接种。

当然,在 SARS-CoV-2 疫苗的研发过程中,仍然要关注 ADE 的潜在可能。减少 ADE 风险的关键在于提高抗体的质量,主要包括抗原表位与佐剂的选择^[11-12]。抗原表位的选择尤其重要,尽量选择优势抗原表位诱导出高滴度、高特异性的抗体,尽量避免该研究所发现的能抗 S 蛋白 N 末端的抗体的产生。从 ADE 的发生机制入手,也能为疫苗研发“避雷”。既然大部分 ADE 效应是由细胞表面 Fc 受体介导发生的,那么封阻细胞表面的特定 Fc 受体,则可以防止病毒-抗体复合物与 Fc 受体结合,进而阻止 ADE 效应^[13]。因此,在开发疫苗时,不但要保证诱导出高质量的中和抗体,最重要的是还要尽量选择可以诱导强细胞免疫的疫苗。实际上,机体清除病毒也依赖于细胞免疫,因为中和抗体只能对细胞外的病毒起作用,对于进入细胞内的病毒无能为力。病毒在细胞内会将其蛋白信息表达在感染的细胞表面,而杀伤性 T 淋巴细胞能够识别这些信息,从而发动攻击,将病毒与其感染的细胞共同杀灭。那些能够诱导足量有效的中和抗体且不额外诱导其他各种非中和抗体的疫苗是最不可能诱发 ADE 的,因此,mRNA 疫苗比传统疫苗如灭活疫苗更不容易诱发 ADE。除了疫苗以外,开发单克隆抗体、制备抗体药物也是一种不错的选择^[14-15]。单克隆抗体易于通过基因工程学编辑,如仅使用抗体的 Fab 段、或使用工程学对抗体的 Fc 段进行改造(如引入突变),都可以显著提高安全性。南开大学与上海交通大学附属新华医院、中国科学院武汉病毒研究所及高诚生物医药(杭州)有限公司等单位合作,成功从康复 COVID-19 患者体内分离到能够高效抑制病毒入侵的中和抗体 P4A1、P20A2 和 P20A3,通过 X 射线晶体学提供的高分辨率结构信息,清晰阐释了中和抗体 P4A1 的药理机制。该抗体在恒河猴 COVID-19 疾病模型中展现出良好的治疗效果^[16]。

对于 ADE,既不要谈虎色变,也不要掉以轻心。ADE 对 SARS-CoV-2 来讲,目前并不能以有或无来判断,或许其是一个渐进的过程。当病毒变异慢慢积累,直到积累到某个阶段能逃过免疫监视那就有可能出现 ADE。所以,在病毒发生本质的变异前实现群体免疫,与病毒变异赛跑,还是需要通过快速的疫苗接种来完成。最终应该是有效的疫苗而不是被动的隔离将带人们走出悲惨的疫情世界!对于普通民众,大家要做和能做的依旧是戴口罩、不聚集,勤洗手,坚持到最后的胜利!

参考文献

- [1] LIU Y F, SOH W T, KISHIKAWA J, et al. An infectivity-enhancing site on the SARS-CoV-2 spike protein targeted by antibodies[J]. *Cell*, 2021. (2021-05-24) [2021-05-31]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867421006620>.
- [2] LI Y B. Human neutralizing antibodies to SARS-CoV-2: views and perspectives from Professor Linqi Zhang at Tsinghua University[J]. *Antib Ther*, 2020, 3(3):155-156.
- [3] GARCÍA-NICOLÁS O, V'KOVSKII P, ZETTL F, et al. No evidence for human monocyte-derived macrophage infection and antibody-mediated enhancement of SARS-CoV-2 infection[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11:644574.
- [4] RICKE D O. Two different antibody-dependent enhancement (ADE) risks for SARS-CoV-2 antibodies[J]. *Front Immunol*, 2021, 12:640093.
- [5] RUETALO N, BUSINGER R, ALTHAUS K, et al. Antibody response against SARS-CoV-2 and seasonal coronaviruses in nonhospitalized COVID-19 patients[J]. *mSphere*, 2021, 6(1): e01145-20.
- [6] 张一敏,胡晨,何勇. 新型冠状病毒肺炎的潜在抗体依赖性增强效应[J]. *重庆医学*, 2021, 59(13): 2319-2322.
- [7] DAUGHADAY C C, BRANDT W E, MCCOWN J M, et al. Evidence for two mechanisms of dengue virus infection of adherent human monocytes: trypsin-sensitive virus receptors and trypsin-resistant immune complex receptors [J]. *Infect Immun*, 1981, 32(2):469-473. (下转第 2529 页)

- D'APREMONT I, et al. Late onset sepsis in very low birth weight infants in the South American NEOCOSUR network[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2018, 37(10):1022-1027.
- [6] WALKER O, KENNY C B, GEOL N. Neonatal sepsis[J]. *Paediatr Child H*, 2019, 29 (6):263-268.
- [7] 陈潇, 富建华. 新生儿败血症 229 例临床特点、病原学分布及转归分析[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2019, 34(10):740-744.
- [8] LI X, DING X, SHI P, et al. Clinical features and antimicrobial susceptibility profiles of culture-proven neonatal sepsis in a tertiary children's hospital, 2013 to 2017 [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(12):e14686.
- [9] LI J Y, CHEN S Q, YAN Y Y, et al. Identification and antimicrobial resistance of pathogens in neonatal septicemia in China: a meta-analysis [J]. *Int J Infect Dis*, 2018, 71:89-93.
- [10] GAO K, FU J, GUAN X, et al. Incidence, bacterial profiles, and antimicrobial resistance of culture-proven neonatal sepsis in South China[J]. *Infect Drug Resist*, 2019, 12:3797-3805.
- [11] JIANG S, HONG L, GAI J, et al. Early-onset sepsis among preterm neonates in China, 2015 to 2018[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2019, 38(12):1236-1241.
- [12] 张莉, 程真顺, 吴开松, 等. 感染唐菖蒲伯克霍尔德菌 1 例并文献复习[J]. *武汉大学学报(医学版)*, 2018, 39(4):667-670.
- [13] BEDIR DEMIRDAG T, OZKAYA PARLAK AY A, AYGAR I S, et al. Major aspects of burkholderia gladioli and burkholderia cepacia infections in children[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2020, 39(5):374-378.
- [14] 许小艳, 郑瑞, 米弘瑛. 79 例新生儿败血症细菌分布及耐药性分析[J]. *临床儿科杂志*, 2013, 31(3):213-216.
- [15] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2018 年 CHINET 中国细菌耐药性监测[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2020, 20(1):1-10.
- [16] ZHOU F, NING H, CHEN F, et al. Burkholderia gladioli infection isolated from the blood cultures of newborns in the neonatal intensive care unit[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2015, 34 (8):1533-1537.

(收稿日期:2020-12-24 修回日期:2021-03-11)

(上接第 2523 页)

- [8] SCHLESINGER J J, BRANDRISS M W. Antibody-mediated infection of macrophages and macrophage-like cell lines with 17D-yellow fever virus[J]. *J Med Virol*, 1981, 8(2):103-117.
- [9] IWASAKI A, YANG Y X. The potential danger of suboptimal antibody responses in COVID-19 [J]. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20(6):339-341.
- [10] 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.
- [11] TAYLOR A, FOO S S, BRUZZONE R, et al. Fc receptors in antibody-dependent enhancement of viral infections [J]. *Immunol Rev*, 2015, 268(1):340-364.
- [12] WANG Q D, ZHANG L F, 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.
- [13] FU Y J, CHENG Y X, WU Y T. Understanding SARS-CoV-2-mediated inflammatory responses: from mechanisms to potential therapeutic tools [J]. *Virol Sin*, 2020, 35(3):266-271.
- [14] AMANAT F, KRAMMER F. SARS-CoV-2 vaccines: status report[J]. *Immunity*, 2020, 52(4):583-589.
- [15] LE T T, CRAMER J P, CHEN R, et al. Evolution of the COVID-19 vaccine development landscape[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2020, 19(10):667-668.
- [16] GUO Y, HUANG L S, ZHANG G S, et al. A SARS-CoV-2 neutralizing antibody with extensive Spike binding coverage and modified for optimal therapeutic outcomes [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1):2623.

(收稿日期:2021-06-01 修回日期:2021-06-03)