

文章编号 1006-8147(2021)06-0658-03

综述

CD4⁺T、CD8⁺T 淋巴细胞在新型冠状病毒肺炎中的研究进展

吴荷宁 综述, 彭民 审校

(天津医科大学总医院重症医学科, 天津 300052)

摘要 新型冠状病毒(SARS-CoV-2)具有极强的传染性和致病性,其发病机制、病理生理变化以及临床多样性、转归等正在逐步研究认识中。免疫系统在防御和清除病毒方面起重要作用,且免疫功能的失调可能导致新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的快速进展。目前研究发现,CD4⁺、CD8⁺T 淋巴细胞介导的细胞免疫贯穿于整个 COVID-19 病程,由此通过总结 CD4⁺、CD8⁺T 淋巴细胞计数及其比率与 COVID-19 的关系,进一步阐述 CD4⁺、CD8⁺T 淋巴细胞等在 COVID-19 发病、病情演变以及预后方面的临床意义。以期能够帮助疾病的早期诊断,发现严重病例,监测病情进展以及指导临床治疗,并希望能为疫苗的研制提供临床依据。

关键词 新型冠状病毒肺炎;T 淋巴细胞;细胞免疫

中图分类号 R563.1⁺9

文献标志码 A

新型冠状病毒肺炎简称新冠肺炎(COVID-19)为新发急性呼吸道传染病,其传染性强,病情发展相对较快,目前已成为全球性重大的公共卫生事件。新型冠状病毒感染可以引发机体产生一系列免疫应答,包括细胞免疫、体液免疫等,细胞免疫在机体清除冠状病毒的过程中发挥着决定性作用。研究发现,急性期 COVID-19 患者的免疫功能出现一过性免疫缺陷,在恢复期可升高至正常水平,轻型和普通型外周血 CD4⁺、CD8⁺T 细胞变化不大,而 COVID-19 重型及危重型患者外周血 CD4⁺、CD8⁺T 细胞明显降低^[1],可见 CD4⁺T 细胞和 CD8⁺T 细胞参与 COVID-19 病情演变整个过程^[2],故对 CD4⁺、CD8⁺T 细胞在 COVID-19 中的研究进展进行综述。

1 CD4⁺、CD8⁺T 细胞概述

细胞免疫指 T 细胞介导的免疫应答,即 T 细胞受到抗原刺激后,分化、增殖、转化为致敏 T 细胞,当相同抗原再次进入机体,致敏 T 细胞对抗原的直接杀伤作用及致敏 T 细胞所释放的细胞因子的协同杀伤作用。T 细胞是细胞免疫的主要细胞,在免疫应答过程中发挥中枢的作用。人类外周血 T 细胞最主要的为辅助性 T 细胞(Th 细胞)和细胞毒性 T 细胞(CTL),Th 细胞的主要表面标志是 CD4,CTL 的主要表面标志是 CD8。目前研究发现,在肺中 CD4⁺和 CD8⁺T 细胞主要是效应记忆细胞,COVID-19 重症患者 ICU 住院时间延长与外周血和支气管灌洗液中 T 细胞比例降低有关,与外周血相比,支气管

灌洗液中 CD4⁺、CD8⁺T 细胞同样出现明显减少,但肺 CD4⁺、CD8⁺T 细胞的活化标志物比血液中更高^[3]。然而 COVID-19 致死患者血液中的 T 细胞活化却高于支气管灌洗液,可见 COVID-19 的支气管肺泡免疫应答具有独特的局部特征,与外周血中的免疫特征明显不同^[4]。

可见 COVID-19 感染患者 T 细胞表达出现功能缺陷、过度活化现象,机体细胞免疫损伤可能是本病发生的重要机制,免疫系统在防御和消灭病毒和受感染细胞方面起重要作用,然而,免疫失调可能导致 COVID-19 的快速进展,T 细胞的功能衰竭和亚群改变可能有助于 COVID-19 的进展和改善预后^[5]。

2 CD4⁺T 细胞

CD4⁺T 细胞是人体免疫系统的一种重要免疫细胞,CD4 主要由 Th 细胞表达,是 Th 细胞 T 细胞受体(TCR)识别抗原的受体,与 MHC II 类分子的非多肽区结合,参与 Th 细胞 TCR 识别抗原过程。CD4⁺T 细胞具有辅助细胞免疫和体液免疫应答的作用,CD4⁺T 细胞介导的细胞免疫是由 CD4⁺T 细胞激发的特异性细胞免疫应答,可引起组织的慢性炎症,它是以淋巴细胞(主要是 T 细胞)和单核吞噬细胞系细胞浸润为主的渗出性炎症。国内学者发现随着 COVID-19 病情严重程度的增加,T 淋巴细胞明显下降,其中 CD4⁺T 细胞与 COVID-19 病情严重程度密切相关,且当白细胞介素(IL)-6 ≥ 6.02 ng/L 与 CD4⁺<355 个/ μ L 同时发生时,预后较差^[6]。目前认为 CD3⁺CD4⁺T 细胞亚群对 COVID-19 病情具有较高

的预测价值,建议 COVID-19 患者入院时进行淋巴细胞亚群的测定^[7]。此外,CD4⁺T 细胞抑制分子的上调以及活化分子的下调,有利于维护细胞和体液免疫反应平衡,预防重症患者病情恶化,促进 COVID-19 患者病情恢复^[8]。

调节性 T 细胞具有免疫抑制功能,CD4⁺调节性 T 细胞诱导抑制作用的发生。CD4⁺CD25⁺调节性 T 细胞参与体内免疫反应,具有免疫调节功能。Gao 等^[9]分析 COVID-19 患者和出院患者外周血淋巴细胞总数和多个亚群的表达率及急性感染 COVID-19 患者和出院患者的总淋巴细胞和 T 细胞表达率均明显下降,CD4⁺CD25⁺CD127⁺T 细胞表达率与 CD4⁺/CD8⁺T 细胞比值呈负相关,其促进 COVID-19 免疫炎症反应,可以看出免疫抑制加强,导致 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平降低。同时,对于 COVID-19 急性感染期患者,Huang 等^[10]选取 2020 年 1—2 月在指定医院连续治疗的疑似 SARS-CoV-2 感染 96 例患者,38 例经实验室确诊患者为感染组,未确诊的疑似患者为对照组,多因素 Logistic 回归分析显示,仅感染组 CD4⁺T 细胞计数显著低于对照组,对照组 CD4⁺T 细胞计数略高于对照组。提示 CD4⁺T 细胞在 COVID-19 中有重要作用,研究 CD4⁺T 细胞的变化,可能对 SARS-CoV-2 的控制有重要意义。

3 CD8⁺T 细胞

CD8 分子是一种白细胞分化抗原,为部分 T 细胞表面所具有的一种糖蛋白,用以辅助 TCR 识别抗原并参与 T 细胞活化信号的转导,又称为 TCR 的共受体。表达 CD8 的 T 细胞(CD8⁺T 细胞)通常在活化后分化为 CTL,能够特异性地杀伤靶细胞,故 CD8⁺T 细胞即 CTL。CD8⁺T 细胞则是重要的效应细胞,外周血 CD8⁺T 细胞比 CD4⁺T 细胞更具有自我反应性^[11]。目前研究认为 T 细胞(Th 细胞和 CTL)介导的免疫在对抗冠状病毒病(COVID-19)的有效抗病毒反应中发挥重要作用,COVID-19 感染引发的细胞免疫应答是通过 CD8 过表达和 CTL 过度活化而发生的^[12]。

为了进一步研究 COVID-19 患者病情变化的相关因素,Urra 等^[13]发现危重症患者出现淋巴细胞百分比明显下降,CD8⁺T 淋巴细胞百分比及绝对值指标在 ICU 患者中均呈下降趋势,炎症指标的最高值与 CD8⁺T 淋巴细胞百分比的降低有密切的相关性,故认为 COVID-19 感染后淋巴细胞减少,特别是是否很快出现 CD8⁺T 淋巴细胞变化,这是预测 COVID-19 患者预后不良的因素。

SARS-CoV-2 感染可诱导 CD8⁺T 细胞产生细

胞毒性反应,但对 CD4⁺T 细胞无效。CTL 负责被感染细胞的消除,它是控制病毒的关键角色。具有效应表型的 CD8⁺T 细胞表达细胞毒性分子,能够执行靶细胞杀伤,表达 PD-1 的 CD8⁺T 细胞在急性感染过程中也会产生细胞毒性分子^[14]。Jaana 等^[14]发现在 80 岁以上 COVID-19 患者中,CTL 电位下降,特别是效应记忆和晚期分化效应 CD8⁺T 细胞,表明老年患者对 SARS-CoV-2 的细胞免疫功能受损,认为老年患者缺乏细胞毒性反应可能是该年龄组更容易发生 COVID-19 的原因。

而在病情的评估上,许靖等^[15-16]根据病情严重程度将 155 例 COVID-19 患者分为普通组和重症组,研究发现 4 项指标联合检测时预警危重症患者的灵敏度和特异度达 81.224%和 83.893%。研究认为早期联合检测 CD8⁺T 淋巴细胞,T 淋巴细胞水平降低以及 IL-6、血清淀粉样蛋白(SAA)水平升高对于危重症感染者的预警有一定参考价值,建立预警模型,可以帮助早期筛选重型/危重型患者,对指导治疗有一定意义。

此外,CD8⁺T 细胞除了细胞毒性,显然还有另外两种功能特性,一种是 B 细胞的辅助活性,另一种是自我反应的抑制,通常称为 T 细胞调节^[17]。调节性 T 细胞可以防止由于宿主炎症反应引起的严重冠状病毒感染。CD8⁺调节性 T 细胞是发挥抑制作用的效应细胞,目前研究发现 CD4⁺和 CD8⁺调节性 T 细胞可能在 COVID-19 的发病过程中发挥不同的作用,Xie 等^[18]对 280 例住院的 COVID-19 患者进行细胞因子谱和临床特征评估,发现可溶性 CD25 的升高主要是由于 CD25⁺CD8⁺T 细胞的扩增,CD25⁺CD8⁺T 细胞也表达了最高水平的 PD-1,具有促炎潜能,与轻度 COVID-19 患者相比,重症 COVID-19 患者支气管灌洗液中相应的人 CD25⁺PD-1⁺T 细胞扩增。研究认为 COVID-19 患者可溶性 CD25 水平高可能是由于抗病毒免疫能力不足,促炎 T 细胞的扩增导致了疾病加重。在对急性感染以及出院患者的研究中,进一步证实了 CD8⁺CD25⁺调节性 T 细胞表达率与 CD4⁺/CD8⁺T 细胞比值呈正相关,故 CD8⁺CD25⁺调节性 T 细胞具有抑制免疫反应的作用^[9]。

4 CD4⁺/CD8⁺T

CD4⁺/CD8⁺T 代表 Th 细胞和抑制性 T 细胞的比值,其常作为免疫调节的一项指标,其正常值约 1.4~2.0,若其比值>2.0 或<1.4,表明细胞免疫功能紊乱。CD4⁺/CD8⁺T<1.4 常见于免疫缺陷病、肿瘤以及病毒感染等。CD4⁺/CD8⁺T>2.0 常见于自身免疫性疾病。在 COVID-19 致病过程中,由于在 SARS-CoV-2 感

染时,外周血 CD4⁺ T 细胞和 CD8⁺ T 细胞均出现下降趋势,从而导致 CD4⁺/CD8⁺ T 比值无明显变化,国内学者陈婉玲等^[2]通过对 40 例 COVID-19 患者和 40 名正常健康者研究发现,COVID-19 患者 CD4⁺/CD8⁺ T 比值与健康对照组相比差异无统计学意义($P>0.05$)。国外学者 Giuliano 等^[19]也发现 COVID-19 危重患者的所有淋巴细胞亚群显著减少,而 CD4⁺/CD8⁺ T 比值却保持正常。虽然在 SARS-CoV-2 感染后,外周血 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ T 淋巴细胞均出现下降,但 CD8⁺ T 细胞的减少更明显,从而在病情演变过程中出现了 CD4⁺/CD8⁺ T 比值增高^[20]。然而,Khan 等^[21]对 6 例美国纽约 COVID-19 患者的研究发现其 CD4⁺/CD8⁺ T 比值下降,认为可能是由于 CD4⁺ T 细胞的抑制,绝对的淋巴细胞总数减少,辅助性 CD4⁺ T 细胞数量明显下降所致,研究者认为 COVID-19 患者明显改变的 CD4⁺/CD8⁺ T 比值,可能由于抑制 CD4⁺ T 细胞数量和激活细胞毒性 CD8⁺ T 细胞数量有关,在 SARS-CoV-2 感染中,细胞毒性 CD8⁺ T 细胞群的激活和 CD4⁺/CD8⁺ T 比值下降,且两者是同步发生的。CD4⁺/CD8⁺ T 比值较低表明患者免疫老化程度较高,死亡风险较高^[22]。

5 小结

细胞免疫在机体清除冠状病毒过程中发挥决定性作用,随着病情严重程度的增加,CD4⁺ T 和 CD8⁺ T 淋巴细胞明显下降,其对疾病的严重程度有一定的预测价值,且支气管灌洗液中淋巴细胞缺乏可以部分解释抗病毒反应降低的原因^[23]。与 CD4⁺ T 细胞相比,CD8⁺ T 细胞在 COVID-19 中扮演着不可或缺的角色。鉴于 CD4⁺ T 和 CD8⁺ T 淋巴细胞与 COVID-19 病情演变以及预后的相关性,有学者认为其可在肺部 CT 图像基础上进一步筛选 SARS-CoV-2 核酸检测的可靠性^[24],但仍需进一步的研究。此外,目前针对 COVID-19 疫苗已研制,而抗体的产生在 COVID-19 感染中是保护性还是致病性尚不清楚,尚需进一步研究,了解 T 细胞反应的广度、功能和持久性与产生保护性免疫之间的关系非常重要^[25]。所以,将 CD4⁺ T 细胞和 CD8⁺ T 细胞与临床紧密结合将是验证疫苗有效性的关键。总之,以 CD4⁺ T 细胞和 CD8⁺ T 细胞等为代表的细胞免疫在 COVID-19 病情监测与转归中具有重要意义,有利于早期发现严重患者以及指导临床治疗。

参考文献:

- [1] 蒋奕,胡腾,司果,等. 新型冠状病毒感染者 T 淋巴细胞亚群的变化及动态观察[J]. 实用医院临床杂志, 2020, 17(4): 35
- [2] 陈婉玲,王伟峰,李文涛,等. COVID-19 患者外周血 T 淋巴细胞计

- 数动态变化研究[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2020, 40(7): 495
- [3] RONIT A, BERG R, BAY J T, et al. Compartmental immunophenotyping in COVID-19 ARDS: a case series[J]. J Allergy Clin Immunol, 2021, 147(1): 81
- [4] SARIS A, REIJNDERS T D, NOSSENT E J, et al. Distinct cellular immune profiles in the airways and blood of critically ill patients with COVID-19[J]. Thorax, 2021; 0: 1-10.thoraxjnl
- [5] LI M, GUO W, DONG Y, et al. Elevated exhaustion levels of NK and CD8⁺ T cells as indicators for progression and prognosis of COVID-19 disease[J]. Front Immunol, 2020, 11: 580237
- [6] SHI X P, QIN L J, YANG L, et al. Value of interleukin-6 and CD4⁺ T-lymphocytopenia in assessing the severity and prognosis of coronavirus disease 2019[J]. Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue, 2020, 32(10): 1165
- [7] CALVET J, GRATACÓS J, AMENGUAL M J, et al. CD4 and CD8 lymphocyte counts as surrogate early markers for progression in SARS-CoV-2 pneumonia: a prospective study[J]. Viruses, 2020, 12(11): 1277
- [8] LIN Y, BEI C, YI L, et al. Dynamics of NK, CD8 and Tfh cell mediated the production of cytokines and antiviral antibodies in Chinese patients with moderate COVID-19[J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(24): 14270
- [9] GAO M L, LIU Y L, GUO M Q, et al. Regulatory CD4⁺ and CD8⁺ T cells are negatively correlated with CD4⁺/CD8⁺ T cell ratios in patients acutely infected with SARS-CoV-2 [J]. J Leukoc Biol, 2021, 109(1): 91
- [10] HUANG Z X, LI W L, LU Y, et al. Peripheral blood CD4⁺ cell counts but not CD3⁺ and CD8⁺ cell counts are reduced in SARS-CoV-2 infection[J]. J Affect Disord, 2020, 277: 375
- [11] HORKOVA V, DROBEK A, MUELLER D, et al. Dynamics of the coreceptor-LCK interactions during T cell development shape the self-reactivity of peripheral CD4 and CD8 T cells[J]. Cell Rep, 2020, 30(5): 1504
- [12] GANJI A, FARAHANI I, KHANSARINEJAD B, et al. Increased expression of CD8 marker on T-cells in COVID-19 patients[J]. Blood Cells Mol Dis, 2020, 83: 102437
- [13] URRÁ J M, CABRERA C M, PORRAS L, et al. Selective CD8 cell reduction by SARS-CoV-2 is associated with a worse prognosis and systemic inflammation in COVID-19 patients[J]. Clin Immunol, 2020, 217: 108486
- [14] WESTMEIER J, PANISKAKI K, KARAKÖSE Z, et al. Impaired cytotoxic CD8⁺ T cell response in elderly COVID-19 patients[J]. mBio, 2020, 11(5): e02243
- [15] 许靖, 韩明锋, 赵凤德, 等. 155 例新型冠状病毒肺炎患者的临床表现与血清免疫学特点[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(15): 2261
- [16] 许靖, 赵凤德, 韩明锋, 等. 重型/危重型新型冠状病毒肺炎患者的临床特点分析和预警模型构建[J]. 中华危重病急救医学, 2020, 32(4): 401
- [17] FOUSTERI G, KUKA M. The elusive identity of CXCR5⁺ CD8 T cells in viral infection and autoimmunity: cytotoxic, regulatory, or helper cells?[J]. Mol Immunol, 2020, 119: 101
- [18] XIE M, YUNIS J, YAO Y, et al. High levels of soluble CD25 in

- [20] ZHANG H B, CHEN J, LAN Q F, et al. Diagnostic values of red cell distribution width, platelet distribution width and neutrophil-lymphocyte count ratio for sepsis[J]. *Exp Ther Med*, 2016, 12(4):2215
- [21] PURTLE S W, MOROMIZATO T, MCKANE C K, et al. The association of red cell distribution width at hospital discharge and out-of-hospital mortality following critical illness[J]. *Crit Care Med*, 2014, 42(4):918
- [22] 龚艳, 龙现明, 金钧, 等. 红细胞分布宽度对脓毒症预后评估的临床研究[J]. *中华危重病急救医学*, 2017, 29(6):481
- [23] LEE C C, CHEN S Y, TSAI C L, et al. Prognostic value of mortality in emergency department sepsis score, procalcitonin, and C-reactive protein in patients with sepsis at the emergency department[J]. *Shock*, 2008, 29(3):322
- [24] FÖRHÉCZ Z, GOMBOS T, BORGULYA G, et al. Red cell distribution width in heart failure: prediction of clinical events and relationship with markers of ineffective erythropoiesis, inflammation, renal function, and nutritional state[J]. *Am Heart J*, 2009, 158(4):659
- [25] 安萌萌, 龚平. 脓毒症相关性贫血发病机制及治疗的研究进展[J]. *中华急诊医学杂志*, 2018, 27(10):1175
- [26] GHAFARI S. Oxidative stress in the regulation of normal and neoplastic hematopoiesis[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2008, 10(11):1923
- [27] RAHMAN I, ADCOCK I M. Oxidative stress and redox regulation of lung inflammation in COPD[J]. *Eur Respir J*, 2006, 28(1):219
- [28] FELKER G M, ALLEN L A, POCOCK S J, et al. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure: data from the CHARM Program and the Duke Databank[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50(1):40
- [29] HU Z, SUN Y, WANG Q, et al. Red blood cell distribution width is a potential prognostic index for liver disease[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2013, 51(7):1403
- [30] LIPPI G, TARGHER G, MONTAGNANA M, et al. Relationship between red blood cell distribution width and kidney function tests in a large cohort of unselected outpatients[J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2008, 68(8):745
- [31] KATO H, ISHIDA J, IMAGAWA S, et al. Enhanced erythropoiesis mediated by activation of the renin-angiotensin system via angiotensin II type 1a receptor[J]. *FASEB J*, 2005, 19(14):2023
- [32] 姚波, 刘大为, 柴文昭, 等. 脓毒症患者中红细胞分布宽度与血乳酸关系的研究[J]. *中国急救医学*, 2018, 38(10):874

(2021-05-16 收稿)

(上接第 660 页)

- COVID-19 severity suggest a divergence between anti-viral and pro-inflammatory T-cell responses[J]. *Clin Transl Immunology*, 2021, 10(2):e1251
- [19] GIULIANO B, RUSSO E, GAMBERINI E, et al. Iron metabolism and lymphocyte characterisation during COVID-19 infection in ICU patients: an observational cohort study [J]. *World J Emerg Surg*, 2020, 15(1):41
- [20] JIANG M, GUO Y, LUO Q, et al. T-Cell subset counts in peripheral blood can be used as discriminatory biomarkers for diagnosis and severity prediction of coronavirus disease 2019[J]. *J Infect Dis*, 2020, 222(2):198
- [21] KHAN F, VAN DEN AKKER T, HUSSEIN S, et al. Activation of cytotoxic T cell population and inversion of CD4:CD8 ratio as manifestations of cellular immune response in SARS-COV-2 infection[J]. *J Hematop*, 2020, 13(3):197
- [22] SERRANO-VILLAR S, MARTÍNEZ-SANZ J, RON R, et al. Effects of first-line antiretroviral therapy on the CD4/CD8 ratio and CD8 cell counts in CoRIS: a prospective multicentre cohort study [J]. *Lancet HIV*, 2020, 7(8):e565
- [23] DENTONE C, VENA A, LOCONTE M, et al. Bronchoalveolar lavage fluid characteristics and outcomes of invasively mechanically ventilated patients with COVID-19 pneumonia in Genoa, Italy [J]. *BMC Infect Dis*, 2021, 21(1):353
- [24] XIAO Y, SHI X, SHE Q, et al. Exploration of turn-positive RT-PCR results and factors related to treatment outcome in COVID-19: a retrospective cohort study[J]. *Virulence*, 2020, 11(1):1250
- [25] HELLERSTEIN M. What are the roles of antibodies versus a durable, high quality T-cell response in protective immunity against SARS-CoV-2? [J]. *Vaccine X*, 2020, 6:100076

(2021-03-05 收稿)