



## 高致病性冠状病毒感染导致宿主免疫应答异常\*

陈皓 李强 张建\*\*

(山东大学药学院免疫药理学研究所, 济南 250012)

**摘要** 近二十多年, 全球范围内先后爆发了由严重急性呼吸综合征冠状病毒 (severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS-CoV)、中东呼吸综合征冠状病毒 (middle east respiratory syndrome coronavirus, MERS-CoV) 和严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) 3 种高致病性冠状病毒导致的疫情。这 3 种高致病性冠状病毒感染通常伴随着免疫系统功能失调, 临床表现有淋巴细胞减少症、细胞因子风暴、急性呼吸系统窘迫综合征, 甚至多器官衰竭而导致死亡。揭示高致病性冠状病毒在免疫应答中的作用机制, 对于预防与控制冠状病毒感染具有重要意义。本文总结了 SARS-CoV、MERS-CoV 和 SARS-CoV-2 的进入机制和受体特征、固有免疫应答和适应性免疫应答失调方面的研究进展, 强调了高致病性冠状病毒与宿主免疫应答之间的复杂相互作用, 以期防治冠状病毒感染提供参考。

**关键词** 冠状病毒, 免疫应答, 免疫逃逸, 组织损伤

**中图分类号** R373

**DOI:** 10.16476/j.pibb.2023.0257

冠状病毒是一类广泛感染包括人类在内的哺乳动物以及禽类的包膜病毒。截至目前, 已报道了 7 种感染人类的冠状病毒 (HCoV), 其中 HCoV-NL63、HCoV-229E、HCoV-HKU1 和 HCoV-OC43 4 种 HCoV 仅引起普通感冒和自限性呼吸道感染。虽然早在 20 世纪 60 年代就发现了第一种人类冠状病毒, 但直到 2002~2003 年期间严重急性呼吸综合征冠状病毒 (severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS-CoV) 的流行, 才将公众对冠状病毒的研究重点从农业转移到公共健康上。十年后, 另一种高致病性冠状病毒在中东国家出现, 即中东呼吸综合征冠状病毒 (middle east respiratory syndrome coronavirus, MERS-CoV), 造成高达 36% 的死亡率。2019 年底, 严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) 成为继 SARS-CoV 和 MERS-CoV 之后出现的第三种高致病性冠状病毒, 现已造成全球范围内数百万人的死亡。

SARS-CoV、MERS-CoV 和 SARS-CoV-2 3 种高致病性冠状病毒感染通常伴随着免疫系统功能失调, 除了导致类似感冒的症状外, 还会造成一些严

重的临床特征, 例如淋巴细胞减少症、细胞因子风暴、急性呼吸系统窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS), 甚至多器官衰竭导致死亡。在进化关系上, SARS-CoV-2 与 SARS-CoV 和 MERS-CoV 基因组存在一定的保守性, 且具有相似的临床表征, 揭示高致病性冠状病毒在免疫应答中的作用机制对于预防与控制冠状病毒感染具有重要意义。

## 1 高致病性冠状病毒概述

冠状病毒是一类有包膜的正义单链 RNA 病毒, 属于尼多病毒目 (Nidovirales) 冠状病毒科 (Coronavirinae) 冠状病毒亚科 (Coronavirinae), 因在电子显微镜下观察到其病毒包膜的尖峰突起类似王冠而得名。根据遗传学差异和血清学特点, 国际病毒分类委员会 (International Committee on

\* 国家科技重大专项艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治项目 (2018ZX10301401) 资助。

\*\* 通讯联系人。

Tel: 0531-88383781, E-mail: zhangj65@sdu.edu.cn

收稿日期: 2023-06-30, 接受日期: 2023-10-27

Taxonomy of Viruses, ICTV) 将冠状病毒亚科进一步划分为 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 和 $\delta$  4个冠状病毒属,  $\beta$ 冠状病毒可进一步分为4个独立的亚群A、B、C、D。 $\alpha$ 和 $\beta$ 冠状病毒属可以感染多种哺乳动物, 包括人、猫、牛、狗、猪、老鼠等,  $\gamma$ 和 $\delta$ 冠状病毒属主要感染禽类和其他哺乳动物。这些冠状病毒的感染会造成呼吸系统、消化系统和神经系统功能紊乱<sup>[1]</sup>。SARS-CoV、MERS-CoV和SARS-CoV-2均为 $\beta$ 冠状病毒, SARS-CoV和SARS-CoV-2为谱系B的成员, 而MERS-CoV是目前已知的引起人类感染的第一个谱系C的 $\beta$ 冠状病毒。

有人认为, 野生蝙蝠是SARS-CoV、MERS-CoV和SARS-CoV-2 3种高致病性冠状病毒的潜在宿主, 可以通过一种或多种中间宿主实现跨物种传播。果子狸和单峰骆驼分别被确定为SARS-CoV和MERS-CoV的潜在中间宿主, SARS-CoV-2的中间宿主尚不明确<sup>[2-3]</sup>。

## 2 高致病性冠状病毒的基因组和结构

冠状病毒的单链RNA基因组大小约为27~32 kb, 是一种含有5'-甲基帽和多聚核苷酸尾的多顺反子RNA, 其5'端的开放阅读框 $orf1a$ 和 $orf1b$ 约占据整个基因组的2/3, 其翻译产生的多聚蛋白pp1a和pp1ab, 随后被切割成15或16种非结构蛋白(nsp1~nsp16), 靠近3'端的约1/3的基因组编码4种结构蛋白E、N、S和M以及一些辅助蛋白, 形成一组嵌套的亚基因组mRNA (sg mRNA)<sup>[4]</sup>。其中, 结构蛋白参与病毒粒子的组装并参与抑制宿主免疫反应, 辅助蛋白主要参与病毒感染, 非结构蛋白主要参与病毒基因组转录、复制, 进而调控下游基因表达<sup>[5]</sup>。

冠状病毒的结构相似, 病毒颗粒由外层的包膜和内层的核衣壳组成。病毒包膜来源于内质网膜, 并缀有刺突蛋白(spike protein, S)、膜蛋白(membrane protein, M)、包膜蛋白(envelope protein, E)。S蛋白通过与受体结合介导病毒进入宿主细胞。M蛋白是冠状病毒包膜中最丰富、最关键的结构蛋白, 促进出芽并决定病毒颗粒形状<sup>[6]</sup>。E蛋白是最小的结构蛋白, 为疏水的病毒通道蛋白, 能够增加胞膜通透性, 影响病毒颗粒的形态和出芽<sup>[7]</sup>。这3种结构蛋白共同构成病毒包膜, 包被N蛋白(nucleocapsid protein)与冠状病毒基因组RNA(ssRNA)组装成的RNA-蛋白质(RNP)复合物, 通过N蛋白与M蛋白相互作用包装成病毒

粒子<sup>[8]</sup>。

## 3 高致病性冠状病毒的进入机制和复制周期

病毒感染的第一步是附着并进入宿主细胞, 这一过程主要是由冠状病毒的S蛋白介导。冠状病毒S蛋白由包含受体结合结构域(receptor binding domain, RBD)的N端S1亚基和介导病毒与细胞膜融合的C端S2亚基组成。病毒颗粒通过两种进入机制释放病毒基因组<sup>[9-10]</sup>。a. 膜融合途径。当S1亚基通过受体结合位点识别宿主细胞膜表面受体并与之结合后, S蛋白被宿主细胞表面的蛋白酶, 如跨膜丝氨酸蛋白酶2(transmembrane protease serine 2, TMPRSS2)、跨膜丝氨酸蛋白酶4(transmembrane protease serine 4, TMPRSS4)和弗林蛋白酶(furin)等激活并裂解, 导致S1亚基解离、S2亚基暴露, S2亚基构象改变并延伸到宿主细胞膜, 导致膜融合。b. 内吞途径。病毒长时间附着在细胞膜外会触发受体介导的病毒颗粒内吞作用, 促使宿主细胞膜发生内陷。病毒颗粒被内吞到内体中, 组织蛋白酶L和其他宿主蛋白酶会水解S蛋白, 使S2亚基暴露N端的疏水融合肽, 并插入细胞的内膜。S2亚基中存在的两个保守重复氨基酸序列HR1和HR2发生反向折叠, 形成六螺旋束, 使得病毒包膜与内体膜相互靠拢、发生融合, 进而释放出病毒基因组。

基因组RNA从包膜中释放出来后, 招募宿主细胞核糖体, 然后翻译两个开放阅读框 $orf1a$ 和 $orf1b$ , 由此产生的多聚蛋白pp1a和pp1ab被nsp3(木瓜样蛋白酶, PLpro)和nsp5(3C样蛋白酶, 3CLpro)切割形成15~16个非结构蛋白(nsp1~nsp16), 参与组成了病毒复制和转录复合物(replication and transcription complex, RTC), 具有RNA加工、RNA修饰酶以及维持冠状病毒基因组完整性所必需的校对功能<sup>[4]</sup>, 对于病毒的复制和转录至关重要<sup>[5]</sup>。另外, 由双膜囊泡(double-membrane vesicle, DMV)等组成的病毒诱导膜复制细胞器, 为病毒基因组RNA和亚基因组mRNA(sg mRNA)的复制转录创造了保护性微环境<sup>[11-14]</sup>。翻译出的结构蛋白易位到内质网(endoplasmic reticulum, ER)膜上进行装配, 形成高尔基体中间区室(ER golgi intermediate compartment, ERGIC), N蛋白包被新产生的基因组RNA, 生成核衣壳结构, 出芽进入ERGIC中并

获得含有病毒S蛋白、M蛋白、E蛋白的脂质双层。最后，病毒粒子通过胞吐作用从被感染细胞中释放出来<sup>[4, 15-16]</sup>。

## 4 高致病性冠状病毒受体与感染细胞

冠状病毒的结合受体决定了病毒感染范围和组织嗜性。3种高致病性 $\beta$ 冠状病毒中，SARS-CoV和SARS-CoV-2的细胞受体为血管紧张素转化酶2(angiotensin converting enzyme 2, ACE2)，MERS-CoV的细胞受体为二肽基肽酶4(dipeptidyl peptidase-4, DPP4)。

### 4.1 ACE2受体

ACE2是一种I型跨膜蛋白，具有单羧基肽酶活性。对人类转录组和多种哺乳动物的系统检测显示，ACE2在视网膜、心脏、血管、上气道、肺、肾脏、肠道、胰腺、睾丸和胎盘等特定类型的细胞中广泛表达<sup>[17]</sup>。与冠状病毒的感染过程和发病机制一致，ACE2的表达水平从鼻上皮到下呼吸道逐渐降低。ACE2的mRNA在鼻杯状细胞和纤毛细胞中高表达，并在下气道基底细胞、纤毛细胞、棒状细胞和II型肺泡细胞中仍可检测到<sup>[18]</sup>。除此之外，单细胞RNA测序分析显示，ACE2在肠上皮细胞、近端肾小管、心肌细胞、成纤维细胞、血管平滑肌细胞、内皮细胞和周细胞以及构成血脑屏障脉络丛细胞中表达丰富<sup>[19-20]</sup>，这些细胞为冠状病毒在各个脏器的传播、导致多种疾病提供了有力支持。虽然SARS-CoV和SARS-CoV-2都利用ACE2作为受体，但表面等离子共振研究表明，SARS-CoV-2通过其S蛋白RBD与ACE2的结合亲和力比SARS-CoV高约10~20倍，这使得SARS-CoV-2的传播能力大大增强<sup>[21]</sup>。

另外，在电子显微镜下能够观察到，在SARS患者血液和部分尸检样本的外周淋巴器官中存在病毒感染的免疫细胞，包括单核细胞、T细胞、B细胞和NK细胞<sup>[22]</sup>。SARS-CoV和SARS-CoV-2都可以感染树突状细胞(dendritic cell, DC)和巨噬细胞，但病毒不能在其中复制<sup>[23-26]</sup>。通过批量和单细胞转录组学分析发现，SARS-CoV-2能够感染肺泡巨噬细胞<sup>[27]</sup>。虽然大多数免疫细胞很少表达ACE2受体，但通过对髓系细胞受体的异位表达筛选发现，有几种C型凝集素(DC-SIGN、L-SIGN、LSECtin)和Tweety家族成员2(tweety family member 2, TTYH2)可能是SARS-CoV-2 S蛋白的替代受体，它们可能结合S蛋白非RBD表位<sup>[28]</sup>。

其他ACE2缺失或低表达的细胞，有可能是通过CD147与S蛋白间相互作用介导病毒感染宿主细胞<sup>[29]</sup>，但SARS-CoV-2是否感染淋巴细胞尚未有明确的研究数据。

### 4.2 DPP4受体

MERS-CoV是第一个被确定利用DPP4进入宿主细胞的人冠状病毒。DPP4是一种跨膜糖蛋白，又被称为CD26，在细胞表面以同源二聚体的形式存在。在人类中，DPP4广泛表达于大多数器官的上皮细胞和内皮细胞上，包括肺、肾脏、小肠、肝脏、胸腺和骨髓以及免疫细胞。另外，CD26也以可溶形式存在于循环中<sup>[30]</sup>，这解释了MERS-CoV在体内的广泛传播、导致肺炎和多器官衰竭的原因。值得注意的是，DPP4/CD26还是T细胞的活化标志物，为T细胞的活化提供刺激信号<sup>[31]</sup>。活化的B细胞和NK细胞同样上调CD26的表达。有证据表明，MERS-CoV能够感染T细胞、B细胞和NK细胞，并诱导T细胞凋亡<sup>[32]</sup>。与SARS-CoV和SARS-CoV-2不同，MERS-CoV在体外和体内条件下能够引起单核细胞、巨噬细胞、DC和T细胞的生产性感染<sup>[33-34]</sup>，即MERS-CoV在感染这些免疫细胞后，还可以在其中进行复制，这可能是MERS-CoV高致死率的原因之一。

## 5 高致病性冠状病毒与固有免疫应答

生物屏障和固有免疫系统构成了抵御病原体感染的第一道防线，对抗病毒免疫至关重要。病原体入侵时，宿主细胞上的模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR)会及时识别外来的病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular pattern, PAMP)或损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMP)，有效维持细胞稳态。对于MERS-CoV、SARS-CoV和SARS-CoV-2等RNA病毒，Toll样受体(Toll like receptors, TLR)和视黄酸诱导基因I样受体(retinoic acid-inducible gene I like receptors, RLR)在识别病毒感染和启动I型干扰素(IFN-I)抗病毒免疫反应中发挥重要作用。

当病毒进入宿主细胞后，位于内体膜上的TLR3、TLR7/TLR8可分别识别内吞进入的病毒dsRNA和ssRNA；而RLR定位在胞质中，能够有效识别非自身RNA。PRRs激活后，触发一系列下游信号级联反应，通过激活转录因子核因子 $\kappa$ B(nuclear factor  $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)和干扰素调节因子



(interferon regulatory factor, IRF) 3、IRF7, 诱导促炎细胞因子和 IFN 的分泌。IFN 反应启动后, 以自分泌或旁分泌的形式触发 IFN 刺激基因 (interferon-stimulated gene, ISG) 的表达, 进一步

促进抗病毒反应<sup>[35]</sup>。但是, 冠状病毒已进化出多种干扰宿主防御的策略, 通过直接或者间接作用的方式引起宿主反应异常 (图1)。

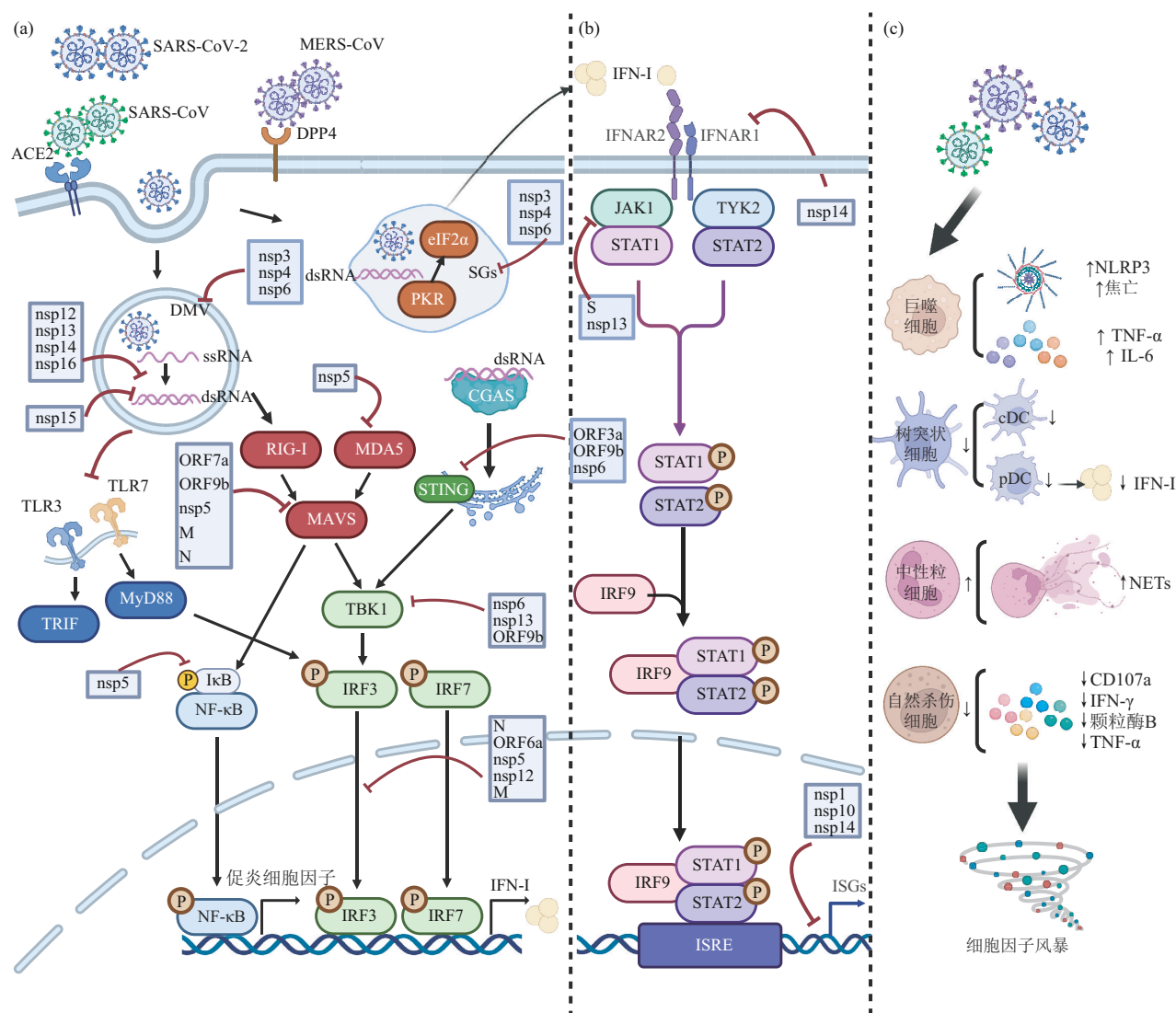


Fig. 1 Highly pathogenic coronavirus infection and innate immune response

图1 高致病性冠状病毒与固有免疫应答

(a) 冠状病毒逃避先天免疫识别并抑制IFN应答; (b) 冠状病毒阻断IFN下游信号转导; (c) 冠状病毒干扰固有免疫细胞并引起细胞因子风暴。图片通过Biorender.com绘制。

### 5.1 逃避先天免疫识别

冠状病毒介导的先天免疫拮抗作用始于逃避 PRR 识别。冠状病毒通过受体或内吞途径进入宿主细胞后, 产生非结构蛋白构成病毒复制和转录复合物, 启动病毒复制。为了避免被宿主 PRR 识别, SARS-CoV 和 SARS-CoV-2 通过 nsp12、nsp13、nsp14、nsp16 对基因组 RNA 和 sgRNA 进行加帽和

甲基化修饰<sup>[36-42]</sup>, 以伪装成宿主 mRNA。随着病毒 RNA 的合成, 不可避免地产生 dsRNA 中间体, 这会导致宿主免疫反应的激活。因此, 在感染初期, nsp15 会利用其核酸内切酶活性最大限度地减少 dsRNA 的积累<sup>[43]</sup>。同时, 为了保证病毒的复制, nsp3、nsp4、nsp6 诱导 DMV 的形成<sup>[13-14]</sup>, 有效地将病毒复制与 PRR 激活隔离开来。

## 5.2 抑制干扰素应答

除了伪装病毒RNA和保证基因组的复制,冠状病毒也可以直接作用于PRR信号通路。nsp5通过去ISG化拮抗ISG15依赖的黑色素瘤分化相关基因5 (melanoma differentiation-associated gene 5, MDA5) 的激活<sup>[44]</sup>。研究显示,辅助蛋白ORF7b和ORF9b、nsp5、N蛋白和M蛋白的过表达可以干扰线粒体抗病毒信号蛋白 (mitochondrial antiviral signaling protein, MAVS) 的激活<sup>[45-48]</sup>, ORF7a、ORF9b、nsp6、nsp13、N蛋白和M蛋白也可以靶向抑制MAVS下游信号传导分子的功能。nsp6、nsp13和ORF9b与TANK结合激酶1 (tank binding kinase 1, TBK1) 结合,并阻止其磷酸化;M蛋白和ORF7a直接降低TBK1的表达水平<sup>[45, 49]</sup>。N蛋白通过干扰TBK1与IRF3之间的关联,阻止IRF3的核易位,影响IFN-I的产生<sup>[50]</sup>。S蛋白、nsp3和nsp5抑制IRF3的表达或阻止IRF3的磷酸化<sup>[51-53]</sup>, ORF6、nsp5、nsp12和M蛋白阻断IRF3的核易位<sup>[53-55]</sup>。nsp3可以通过稳定NF- $\kappa$ B抑制剂I $\kappa$ B $\alpha$ 来抑制NF- $\kappa$ B信号通路<sup>[56]</sup>。

冠状病毒还会阻断IFN信号转导。nsp14通过降低I型干扰素受体1 (IFNAR1) 亚基的表达来干扰IFN-I信号传导<sup>[57]</sup>。此外,nsp13和S蛋白都可以与信号转导和转录激活因子1 (signal transducer and activator of transcription 1, STAT1) 相互作用,以阻断STAT1与JAK (Janus kinase) 的结合和随后的磷酸化<sup>[55, 58-59]</sup>。nsp1、nsp10和nsp14通过翻译抑制消除了对ISG的诱导表达<sup>[60-61]</sup>。除了经典的IFN应答,蛋白激酶R (protein kinase R, PKR) 介导的应激反应也被认为是一种重要的先天免疫应答途径。在检测到病毒dsRNA后,PKR磷酸化真核翻译起始因子eIF2的 $\alpha$ 亚基 (eIF2 $\alpha$ ), 导致应激颗粒 (stress granules, SGs) 的形成,抑制细胞和病毒翻译。越来越多的研究认为,应激颗粒是抗病毒信号平台的平台<sup>[62]</sup>。研究证明,MERS-CoV的ORF4a通过隔离dsRNA抑制PKR依赖性应激反应<sup>[63]</sup>, SARS-CoV-2的nsp5和N蛋白同样能够抑制应激颗粒的形成<sup>[64]</sup>。此外,有研究表明,SARS-CoV-2通过线粒体DNA的释放激活cGAS-STING1信号传导,导致细胞死亡和IFN-I产生,表明DNA传感器介导的cGAS-STING途径在RNA病毒介导的IFN-I诱导中起重要作用。目前已报道了几种SARS-CoV-2蛋白,包括ORF3a、ORF9b和nsp6,可抑制cGAS-STING1途径。其中,nsp6通

过触发自噬促进STING1的溶酶体降解,进而减少了IFN的产生,并且SRAS-CoV-2不同变异株 (Alpha、Beta、Gamma和Omicron等) 中nsp6蛋白的3个连续氨基酸缺失或许是目前SARS-CoV-2变异株毒性减弱的原因<sup>[65]</sup>。

## 5.3 干扰固有免疫细胞

### 5.3.1 影响髓系细胞功能

髓系细胞参与针对病毒的黏膜免疫应答的调节,包括巨噬细胞、DC和中性粒细胞等。越来越多的证据表明髓系细胞应答失调可能导致冠状病毒感染的一些标志性特征,例如,ARDS、细胞因子释放综合征 (cytokine release syndrome, CRS) 和淋巴细胞减少症。虽然髓系细胞在早期识别和抗病毒反应中起着关键作用,但是PRRs对PAMP的识别也会影响髓系细胞下游信号传导和细胞因子分泌,因此,髓系细胞可能也参与了冠状病毒发病机制。

SARS-CoV可以直接感染原代人单核细胞来源的巨噬细胞,不诱导IFN产生,但是诱导趋化因子的产生<sup>[25]</sup>。对SARS-CoV小鼠模型的研究表明,IFN-I信号传导的阻滞促进了炎症性单核巨噬细胞的积累,导致肺部细胞因子和趋化因子水平升高、血管渗漏和病毒特异性T细胞应答受损<sup>[66]</sup>。SARS-CoV感染还可以激活NLRP3炎症小体,导致巨噬细胞焦亡<sup>[67]</sup>。MERS-CoV感染巨噬细胞后,诱导炎症细胞因子TNF- $\alpha$ 和IL-6的大量表达<sup>[33]</sup>。感染SARS-CoV-2的hACE2转基因小鼠的组织病理学表现包括间质性肺炎、大量淋巴细胞和单核细胞浸润,以及巨噬细胞在肺泡腔内的蓄积<sup>[68]</sup>。

除了巨噬细胞,冠状病毒感染还影响DC。重症新型冠状病毒感染 (COVID-19) 患者的肺和血液中常规DC (cDC) 亚群耗尽<sup>[69]</sup>。浆细胞样树突状细胞 (pDC) 是产生IFN-I的重要细胞来源,有助于快速控制SARS-CoV感染<sup>[70]</sup>,但是重症COVID-19患者pDC应答受损严重<sup>[71]</sup>。另外,在感染SARS-CoV-2的患者外周血中还观察到中性粒细胞的增多,并且尸检病理报告显示肺部中性粒细胞浸润,这可能导致中性粒细胞细胞外诱捕网 (neutrophil extracellular traps, NETs) 的形成。与早期保护作用相反,NETs和巨噬细胞的交互作用可以驱动后期炎症级联反应<sup>[72]</sup>,造成ARDS、血栓等,对器官功能造成破坏性损伤。研究还发现,髓系细胞通过细胞表面表达的C型凝集素受体 (DC-SIGN、L-SIGN等) 与病毒的接触,诱导髓系

细胞产生强烈的促炎反应<sup>[28]</sup>。

### 5.3.2 导致NK细胞功能障碍

NK 细胞包括 CD56<sup>bright</sup>CD16<sup>-</sup>NK 和 CD56<sup>dim</sup>CD16<sup>+</sup>NK 细胞亚群, 分别从事产生细胞因子和发挥细胞毒性作用。NK 细胞同时表达调节其细胞毒性的抑制性受体和活化性受体, 不具有 MHC 限制性, 激活后能够直接裂解病毒感染的细胞, 有效控制病毒感染。此外, NK 细胞还可以通过抗体依赖的细胞介导的细胞毒性作用 (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC) 杀伤感染的细胞, 从而进一步清除病毒。然而, 多项研究表明, 冠状病毒感染患者外周血中 NK 细胞数量减少, 并且与疾病的严重程度密切相关。同时, NK 细胞上抑制性受体 NKG2A 表达显著升高, 而 CD107a、颗粒酶 B、IFN- $\gamma$ 、IL-2、TNF- $\alpha$  表达或分泌减少, 表明 NK 细胞功能耗竭<sup>[73]</sup>。一项新的研究指出, 某些 COVID-19 患者的 TGF- $\beta$  分泌不及时, 导致 T-bet 下调, 进而诱导 NK 细胞上表达整合素  $\beta 2$ , 阻止 NK 细胞结合并杀死被感染细胞, 最终导致病毒负载和疾病严重程度增加<sup>[74]</sup>。虽然 SARS-CoV 和 MERS-CoV 能够感染 NK 细胞, 但对于冠状病毒引起 NK 细胞功能障碍的机制有待更为详细的研究和探讨。

### 5.3.3 细胞因子风暴

尽管冠状病毒能够在被感染细胞中阻断并逃避固有免疫, 但未被感染的固有免疫细胞仍能识别并响应 PAMPs 或 DAMPs 的刺激。当病毒感染的细胞发生死亡并释放大量新生病毒粒子时, 这种响应会导致异常强大的固有免疫应答, 诱导炎症过程, 产生高水平的促炎细胞因子和趋化因子。例如, SARS-CoV 的 ORF3a、ORF8b 和 E 蛋白增强炎症小体活化, 导致 IL-1 $\beta$  和 IL-18 的大量分泌, 进而引发病理性炎症<sup>[75-77]</sup>。值得注意的是, 在 SARS-CoV-2 感染过程中, 固有免疫细胞产生的 TNF- $\alpha$  和 IFN- $\gamma$  可协同激活 JAK/STAT1/IRF1 轴, 诱导一氧化氮的产生并驱动 Caspase-8/FADD 介导的泛凋亡 (PANoptosis), 进一步导致炎症细胞死亡<sup>[78]</sup>。还有研究表明, IFN 治疗在  $\beta$  冠状病毒感染期间会诱导 Z-DNA 结合蛋白 1 (Z-DNA-binding protein 1, ZBP1) 所介导的炎症细胞死亡和 PANoptosis<sup>[79]</sup>。这些促炎过程导致细胞因子风暴, 进而造成冠状病毒感染患者严重的组织器官损伤。

## 6 高致病性冠状病毒与适应性免疫应答

适应性免疫应答是清除病毒感染的第二道防线, 能够通过细胞免疫应答和体液免疫应答有效杀伤病毒感染细胞。病毒感染后, 专职抗原呈递细胞 (antigen presenting cell, APC) 通过抗原肽-MHC 分子复合物和共刺激信号活化初始 T 细胞。活化的 CD4<sup>+</sup>T 细胞分化为功能不同的亚群, 包括 Th1、Th2、Th17、T<sub>H</sub>、Treg 细胞等, 分别在抗病毒免疫应答中发挥不同的作用。活化的 CD8<sup>+</sup>T 细胞会增殖分化为细胞毒性 CD8<sup>+</sup>T 细胞 (cytotoxic T lymphocyte, CTL), 直接裂解病毒感染细胞或释放具有抗病毒作用的细胞因子。B 细胞通过 T 细胞依赖或非依赖性活化, 产生高亲和力抗体, 中和病毒抗原, 介导体液免疫应答。但是, 在高致病性冠状病毒感染患者中, 剧烈的炎症因子风暴会引发免疫抑制, 包括 T、B 淋巴细胞的激活失衡、衰竭和耗竭, 所导致的免疫反应不具有保护性, 而是造成组织损伤并加重疾病进展 (图2)。

### 6.1 淋巴细胞数量减少

多个报告中指出, 感染 SARS-CoV、MERS-CoV 和 SARS-CoV-2 的患者外周血中出现淋巴细胞减少症, 包括 T 细胞、B 细胞和 NK 细胞数量的急剧减少<sup>[80-82]</sup>, 并且淋巴细胞减少的程度与疾病的严重程度及死亡率相关<sup>[83]</sup>。对重症 COVID-19 患者的尸检结果显示, 肺部有大量淋巴细胞浸润<sup>[84]</sup>, 提示淋巴细胞被招募到感染部位是导致外周血中淋巴细胞数量减少的原因之一。此外, 导致外周血中淋巴细胞减少还存在以下机制。

a. 冠状病毒对淋巴细胞的直接损伤作用。由于 SARS-CoV、MERS-CoV 均能够直接感染淋巴细胞, 可通过诱导淋巴细胞凋亡而导致数量减少。例如, SARS-CoV 的 ORF7a 通过直接干扰 Bcl-2 家族中促生存成员 Bcl-XL 的功能来触发细胞凋亡<sup>[85]</sup>, MERS-CoV 可以激活外在和内在半胱天冬氨酸酶 (caspase) 依赖性细胞凋亡途径<sup>[32]</sup>。另外, 3 种高致病性冠状病毒均含有的 nspl, 通过其核酸内切酶活性和关闭翻译功能抑制宿主细胞蛋白质翻译, 尤其是氧化磷酸化蛋白和核糖体蛋白, 直接抑制淋巴细胞的存活<sup>[86]</sup>。

b. 冠状病毒对淋巴细胞的间接损伤作用。淋巴细胞减少可能与促炎细胞因子的水平相关。有数据



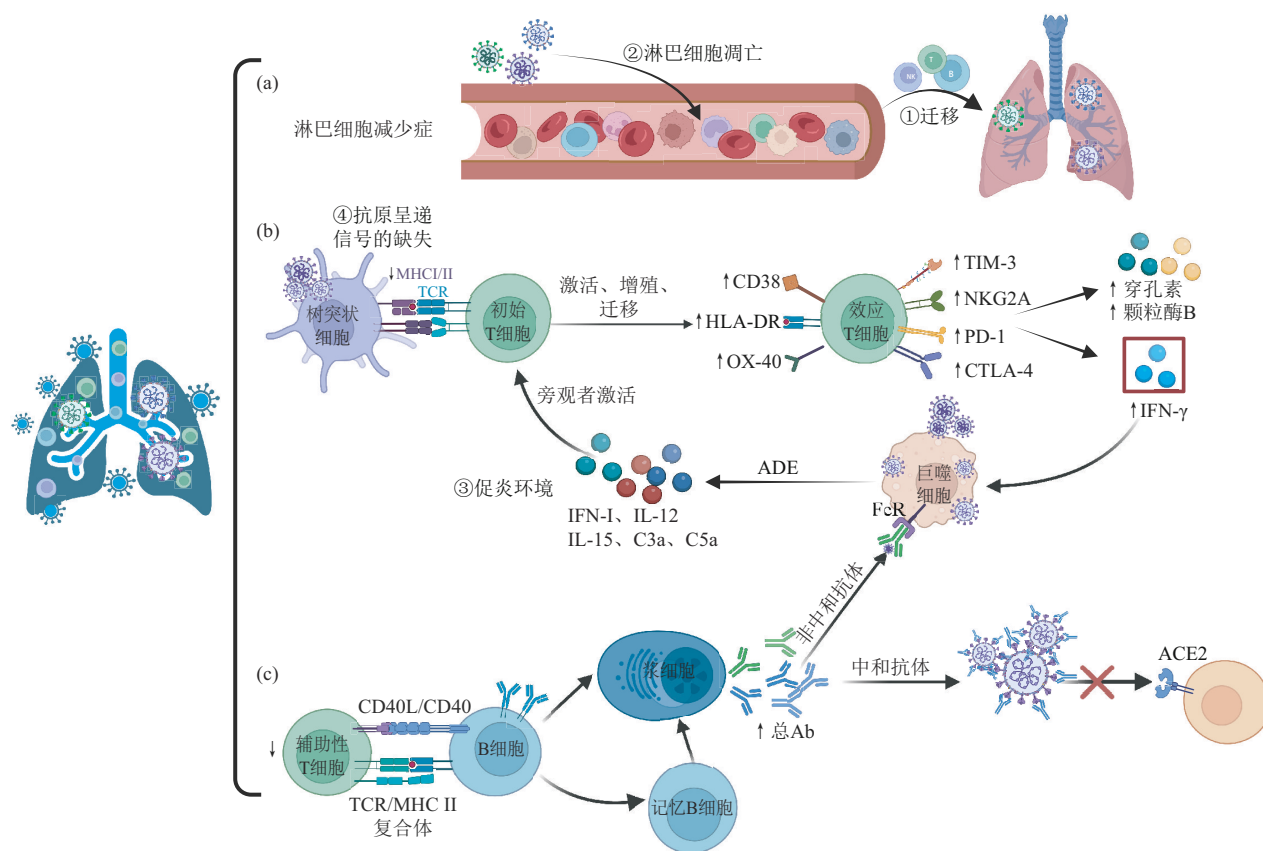


Fig. 2 Highly pathogenic coronavirus infection and adaptive immune response

图2 高致病性冠状病毒与适应性免疫应答

(a) 淋巴细胞数量减少; (b) T细胞应答失调; (c) B细胞应答失调。图片通过Biorender.com绘制。

表明, COVID-19患者的淋巴细胞数与血清中IL-6、IL-10和TNF- $\alpha$ 的水平呈负相关性, 而恢复期患者血清中促炎细胞因子水平降低并伴随着淋巴细胞数量的恢复<sup>[87-88]</sup>; 并且, 使用IL-6阻断剂托珠单抗治疗, 可增加循环淋巴细胞的数量<sup>[89]</sup>。

c. 抗原呈递信号的缺失导致T、B细胞的活化受阻。T细胞的活化具有MHC限制性, B细胞的活化需要T细胞的辅助作用。SARS-CoV感染的小鼠肺泡巨噬细胞会抑制DC与T细胞的相互作用<sup>[90]</sup>。冠状病毒感染会下调MHC分子的表达。表观遗传学分析显示, MERS-CoV下调抗原呈递分子的表达与DNA甲基化修饰有关<sup>[91]</sup>。SARS-CoV-2的ORF3a抑制MHC I类分子的表达, ORF7a阻碍了MHC I类分子的组装<sup>[92]</sup>, ORF6通过靶向STAT1-IRF1-NLRC5轴抑制MHC I类分子的诱导<sup>[93]</sup>, ORF8则是通过介导MHC I类分子的自噬、靶向溶酶体降解来下调其表达<sup>[94]</sup>。转录组测序分析发现, MERS-CoV和SARS-CoV-2等冠状病毒能

够特异性下调抗原加工呈递基因<sup>[86, 91, 95]</sup>。还有证据表明, SARS-CoV-2感染导致外周血中DC数量减少, 并抑制DC的成熟和抗原呈递功能, 因此影响T细胞活化<sup>[69]</sup>, 从而降低针对SARS-CoV-2的特异性T细胞反应的诱导。

## 6.2 T细胞应答失调

有效的抗病毒免疫应答取决于早期T细胞的病毒特异性活化。研究表明, 感染SARS-CoV的患者能够诱导病毒特异性CTL<sup>[96]</sup>。同样, 在感染MERS-CoV的患者中观察到, 早期CD8<sup>+</sup>T细胞的增加与疾病严重程度相关, 并且在早期患者和恢复期患者体内观察到明显的Th1反应<sup>[97]</sup>。另外, 感染SARS-CoV-2的无症状患者或轻中度患者, 在感染后仅几个月的时间里, 体内就可以检测到针对SARS-CoV-2蛋白(包括S蛋白、N蛋白、辅助蛋白等)的特异性T细胞应答<sup>[98]</sup>。总的来说, 病毒特异性T细胞的激活对于遏制病毒感染和预防严重疾病至关重要。但是, 由于强烈而持续的细胞因子

风暴, 重症冠状病毒感染患者的免疫反应被完全颠覆。通过批量和单细胞转录组学分析发现, SARS-CoV-2 感染肺泡巨噬细胞会诱导 T 细胞产生 IFN- $\gamma$ , 而 IFN- $\gamma$  反过来加强肺泡巨噬细胞释放炎症细胞因子, 进一步促进 T 细胞活化<sup>[90]</sup>。强烈的炎症环境会引发 T 细胞激活和分化的严重失调, T 细胞过度活化标志物 (CD38、HLA-DR), T 细胞抑制分子 (PD-1、TIM3、LAG3、TIGIT、NKG2A) 和共刺激分子 (OX-40、CTLA-4) 高表达, 使 T 细胞处于过度活化或耗竭状态<sup>[73, 84, 99]</sup>, 并且这些分子在 CD8<sup>+</sup>T 细胞上的表达高于 CD4<sup>+</sup>T 细胞<sup>[100-101]</sup>。此外, 重症 COVID-19 患者的 CD8<sup>+</sup>T 细胞产生穿孔素和颗粒酶 B 的量增多, 提示其细胞毒性增强<sup>[99]</sup>。这种免疫紊乱与疾病的严重程度和器官衰竭密切相关<sup>[102]</sup>。

值得注意的是, 感染产生的记忆 T 细胞对 T 细胞受体 (TCR) 信号和共刺激信号的依赖性降低, 在一些促炎信号的刺激下即可激活, 这种现象称为“旁观者激活”<sup>[103]</sup>。诱导这种现象的促炎信号包括细胞因子, 例如 IFN-I、IL-12、IL-15 和 IL-18, TLR 激动剂以及补体蛋白 C3a 和 C5a。旁观者激活的 T 细胞迁移到肺部感染部位, 释放细胞毒性分子和促炎细胞因子, 导致宿主组织损伤<sup>[104]</sup>。长期 COVID-19 患者体内显示病毒抗原持续存在, 从而导致患者体内长时间维持着特异性 T 细胞应答和炎症状态<sup>[104-105]</sup>。

### 6.3 B 细胞应答失调

体液免疫应答对于清除被病毒感染的细胞、中和病毒抗原至关重要, 也是预防再感染的记忆反应的重要部分。高致病性冠状病毒感染会引发强大的 B 细胞反应。

#### 6.3.1 病毒特异性抗体

感染 SARS-CoV 的患者在症状发作后的 4~14 d 即可在体内检测到特异性血清抗体<sup>[106]</sup>, 21 d 内进行血清转换<sup>[107]</sup>。感染 MERS-CoV 的患者在感染后 15~21 d 内观察到血清转换过程<sup>[108]</sup>。感染 SARS-CoV-2 后的几天内可快速检测到病毒特异性 IgM、IgG、IgA, 以及中和抗体 (nAb)<sup>[109]</sup>, 抗体滴度在病毒清除后的几周内持续存在<sup>[110-111]</sup>。有效的体液免疫应答需要 B 细胞和滤泡辅助性 T 细胞 (T<sub>fh</sub>) 的精密合作。通过对 COVID-19 疾病严重程度的血液样本进行纵向分析发现, 在感染的早期阶段, 功能性病毒特异性循环 T<sub>fh</sub> 细胞生成受损, 从而延迟特异性抗体的产生, 增加进展为严重疾病的

风险<sup>[112]</sup>。

冠状病毒通常是根据其 S 蛋白上的 RBD 识别宿主表面受体, RBD 具有高度免疫原性, 结合该结构域的抗体可以有效中和病毒, 阻断病毒与宿主受体的相互作用。尽管 COVID-19 患者的血浆与 SARS-CoV 的 S 蛋白、N 蛋白以及 MERS-CoV 的 S 蛋白具有交叉反应性, 但未发现与 SARS-CoV 或 MERS-CoV 的 RBD 存在交叉反应性<sup>[113]</sup>。并且, 来自 COVID-19 患者的血浆不能中和 SARS-CoV 或 MERS-CoV<sup>[113]</sup>。在感染 SARS-CoV 的患者观察到, 康复患者体内中和抗体水平在出现症状 20 d 左右达到峰值, 并能保持高水平的中和抗体水平; 虽然死亡患者中和抗体的生成速度快, 在症状出现后 15 d 即达到峰值, 但是此后中和抗体水平会急剧下降<sup>[114]</sup>, 说明高水平和可持续的中和抗体水平是感染患者康复所必需的。

除了针对 S 蛋白的中和抗体, 还有针对冠状病毒表面 M 蛋白和 E 蛋白的非中和抗体。与中和抗体相比, 非中和抗体的作用非常复杂。研究表明, 非中和抗体可能不影响病毒进入细胞, 但会介导病毒颗粒进入表达 Fc 受体 (FcR) 的吞噬细胞, 特别是巨噬细胞和单核细胞, 从而促进吞噬细胞对病毒颗粒的吞噬和清除。但是, 冠状病毒可能会利用这一吞噬作用释放病毒核酸并进行复制, 使得免疫细胞成为病毒的复制中间体, 进而逃避免疫杀伤<sup>[33]</sup>。另外, 病毒也会导致吞噬细胞的炎症性激活, 出现抗体依赖性增强 (antibody-dependent enhancement, ADE), 引发细胞因子风暴, 导致肺部病变<sup>[115]</sup>。一项 SARS-CoV 感染猕猴的研究发现, 抗 S 蛋白 IgG 导致严重的急性肺损伤 (acute lung injury, ALI) 和单核细胞、巨噬细胞在肺部的大量积累<sup>[116]</sup>。也有报告称, 从一名 MERS-CoV 感染患者身上分离出的单克隆抗体也显示出 ADE<sup>[117]</sup>。从急性或恢复期 COVID-19 患者的血清样本中检测到 Fc $\gamma$ R 和/或 C1q 介导的 ADE<sup>[118]</sup>。另外, 在 SARS-CoV-2 感染的部分危重患者中发现, 总抗体水平在发病后约 2 周时显著高于非危重症患者<sup>[119]</sup>, 其原因可能与非中和抗体介导的 ADE 有关。

#### 6.3.2 记忆性 B 细胞

B 细胞对病毒的应答不仅可以应对初次的感染, 还可以为再感染提供保护免疫力。感染消退后, 在急性期和恢复期形成的浆细胞会继续产生抗体, 从而产生血清学记忆。在初次感染期间形成的记忆 B 细胞, 可以通过分化为新的高亲和力浆细



细胞,以快速响应二次感染,并通过诱导长寿命浆细胞和记忆B细胞,以及协同T细胞应答来实现长期保护。感染SARS-CoV后,体液反应的寿命相对较短,在感染后2~3年后,针对SARS-CoV的特异性IgG和nAb反应减少,25%以上的个体中几乎检测不到<sup>[120]</sup>。一项最新的数据显示,在感染6.9年后,MERS-CoV感染仍然可以诱导高水平的病毒特异性中和抗体以及T细胞和B细胞应答,并且与疾病的严重程度无关<sup>[121]</sup>。有研究显示,接种过疫苗的COVID-19恢复期患者,在接种后6个月内具有高浓度的S蛋白特异性抗体,并诱导S蛋白特异性记忆B细胞库的组成发生变化,这与黏膜部位的功能保护增强是一致的<sup>[122]</sup>。值得注意的是,细胞因子风暴也可能损害生发中心的形成,从而危及冠状病毒患者B细胞免疫功能。在一名死于急性SARS-CoV-2感染的患者胸腔淋巴结和脾脏中观察到生发中心的缺失以及生发中心B细胞的明显减少<sup>[123]</sup>。

## 7 总结与展望

近二十多年,高致病性冠状病毒SARS-CoV、MERS-CoV和SARS-CoV-2给公众健康带来了严重威胁。高致病性冠状病毒进化出了多种策略逃逸先天免疫反应,包括逃避PRR识别、抑制IFN反应和随后的信号转导等。但是,当病毒感染的细胞死亡或释放大量病毒时,旁观者细胞会产生强大的固有免疫反应。冠状病毒还能够感染巨噬细胞和DC,诱导炎症因子的大量释放,引发细胞因子风暴,造成肺部和呼吸道的损伤,患者临床表现为ARDS和组织损伤等。另外,高致病性冠状病毒感染还普遍造成淋巴细胞减少症,可能的机制有促炎环境的影响,或者是对免疫细胞的直接感染诱导细胞凋亡或生产性感染导致的T、B细胞耗竭等。但是,更多的数据表明,重症患者体内存在持续活化的T、B细胞应答。本综述描述了高致病性冠状病毒与宿主免疫应答之间的复杂相互作用,强调了固有免疫和适应性免疫应答在介导保护性免疫和促进病理性损伤之间的不平衡性,提示冠状病毒感染导致的免疫应答紊乱可能是患者组织损伤和死亡的重要原因(图1,2)。

截至2022年底,SARS-CoV-2的变异株共有5个,分别为阿尔法(Alpha)、贝塔(Beta)、伽玛(Gamma)、德尔塔(Delta)和奥密克戎(Omicron)。通过对Omicron变异株刺突蛋白的电镜结构进行分析发现,Omicron刺突蛋白结构域组

织稳定性提高,其局部构象、电荷和疏水微环境的改变使其不被大多NTD和RBD抗体识别,从而促进病毒的免疫逃逸<sup>[124]</sup>。这使得Omicron的传播力显著增强,成为2022年初以来的绝对优势流行株。不过,国内外证据显示Omicron变异株肺部致病力明显减弱,临床表现已由肺炎为主衍变为以上呼吸道感染为主<sup>[125]</sup>。

目前抗SARS-CoV-2的治疗策略包括中和抗体和一些小分子抗病毒药物(3CLpro抑制剂和RdRp抑制剂)。中和抗体通过靶向结合SARS-CoV-2刺突蛋白RBD的不同部位,非竞争性结合SARS-CoV-2,防止病毒进入人类细胞,具体治疗方案有单克隆抗体(安巴韦单抗/罗米司韦单抗)、静注COVID-19人免疫球蛋白或康复者恢复期血浆。然而随着病毒的不断变异,S蛋白上出现大量突变,这常导致中和抗体失效,相比之下,小分子抗病毒药物通过抑制病毒复制,在减少重症和死亡患者方面发挥了明显优势<sup>[126]</sup>。Paxlovid(奈玛特韦片/利托那韦片组合包装)是3CLpro抑制剂,通过阻断病毒3CL蛋白酶的活性,抑制病毒复制所需要的功能性非结构蛋白的形成,从而干扰病毒复制。阿兹夫定片和Molnupiravir(莫诺拉韦胶囊)是RdRp抑制剂,可与病毒的RNA聚合酶结合,在新合成的RNA分子中引入错误的核苷酸,从而起到抑制或清除病毒的作用。另外还可以短期应用糖皮质激素以解除机体炎症反应过度激活状态。对于IL-6水平明显升高的重型、危重型患者可应用IL-6抑制剂(托珠单抗)。

尽管目前SARS-CoV-2感染造成的重症或死亡案例已明显减少,但部分人群在感染COVID-19之后出现了长期症状,最常见的症状包括疲劳、呼吸急促或呼吸困难、认知功能障碍(例如,意识模糊、健忘或精神不集中或头脑不清晰),被WHO定义为COVID-19后综合征(post-COVID-19 syndrome, PCS)。这些症状可能自最初发病起持续存在,也可能在康复后出现,这些症状可能会随着时间的推移而出现、消失或复发。有研究表明,在感染COVID-19后,PCS持续存在超过20个月<sup>[127]</sup>。病毒引发的炎症、自身免疫、内皮损伤(对血管)和病毒的持续性被认为是PCS致病因素。由于广泛的病毒嗜性,涉及不同的器官并且症状各不相同,迄今为止,几乎没有任何明确诊断或治疗PCS的建议<sup>[128]</sup>。

对于SARS-CoV-2的免疫应答现状还未被完全

阐明, 通过对高致病性冠状病毒与宿主免疫系统之间的相互作用进行深入探索, 可以为抗冠状病毒药物开发和建立有效的预防策略提供理论依据。

### 参 考 文 献

- [1] Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol*, 2020, **92**(4): 418-423
- [2] Tang G, Liu Z, Chen D. Human coronaviruses: origin, host and receptor. *J Clin Virol*, 2022, **155**: 105246
- [3] Lin Q, Lu C, Hong Y, *et al.* Animal models for studying coronavirus infections and developing antiviral agents and vaccines. *Antiviral Res*, 2022, **203**: 105345
- [4] V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, *et al.* Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol*, 2021, **19**(3): 155-170
- [5] Yang H, Rao Z. Structural biology of SARS-CoV-2 and implications for therapeutic development. *Nat Rev Microbiol*, 2021, **19**(11): 685-700
- [6] Perrier A, Bonnin A, Desmarests L, *et al.* The C-terminal domain of the MERS coronavirus M protein contains a trans-Golgi network localization signal. *J Biol Chem*, 2019, **294**(39): 14406-14421
- [7] Nieva J L, Madan V, Carrasco L. Viroporins: structure and biological functions. *Nat Rev Microbiol*, 2012, **10**(8): 563-574
- [8] Lu S, Ye Q, Singh D, *et al.* The SARS-CoV-2 nucleocapsid phosphoprotein forms mutually exclusive condensates with RNA and the membrane-associated M protein. *Nat Commun*, 2021, **12**(1): 502
- [9] Saville J W, Berezuk A M, Srivastava S S, *et al.* Three-dimensional visualization of viral structure, entry, and replication underlying the spread of SARS-CoV-2. *Chem Rev*, 2022, **122**(17): 14066-14084
- [10] Tang T, Bidon M, Jaimés J A, *et al.* Coronavirus membrane fusion mechanism offers a potential target for antiviral development. *Antiviral Res*, 2020, **178**: 104792
- [11] Lundin A, Dijkman R, Bergström T, *et al.* Targeting membrane-bound viral RNA synthesis reveals potent inhibition of diverse coronaviruses including the Middle East respiratory syndrome virus. *PLoS Pathog*, 2014, **10**(5): e1004166
- [12] Knoop K, Kikkert M, Worm S H, *et al.* SARS-coronavirus replication is supported by a reticulovesicular network of modified endoplasmic reticulum. *PLoS Biol*, 2008, **6**(9): e226
- [13] Oudshoorn D, Rijs K, Limpens R, *et al.* Expression and cleavage of middle east respiratory syndrome coronavirus nsp3-4 polyprotein induce the formation of double-membrane vesicles that mimic those associated with coronaviral RNA replication. *mBio*, 2017, **8**(6): e01658-17
- [14] Angelini M M, Akhlaghpour M, Neuman B W, *et al.* Severe acute respiratory syndrome coronavirus nonstructural proteins 3, 4, and 6 induce double-membrane vesicles. *mBio*, 2013, **4**(4): e00524-13
- [15] Malone B, Urakova N, Snijder E J, *et al.* Structures and functions of coronavirus replication-transcription complexes and their relevance for SARS-CoV-2 drug design. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2022, **23**(1): 21-39
- [16] Zumla A, Hui D S, Perlman S. Middle East respiratory syndrome. *Lancet*, 2015, **386**(9997): 995-1007
- [17] Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, *et al.* Angiotensin-converting enzyme 2: SARS-CoV-2 receptor and regulator of the renin-angiotensin system: celebrating the 20th anniversary of the discovery of ACE2. *Circ Res*, 2020, **126**(10): 1456-1474
- [18] Hou Y J, Okuda K, Edwards C E, *et al.* SARS-CoV-2 reverse genetics reveals a variable infection gradient in the respiratory tract. *Cell*, 2020, **182**(2): 429-446
- [19] Sunnak W, Huang N, Bécavin C, *et al.* SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat Med*, 2020, **26**(5): 681-687
- [20] Muus C, Luecken M D, Eraslan G, *et al.* Single-cell meta-analysis of SARS-CoV-2 entry genes across tissues and demographics. *Nat Med*, 2021, **27**(3): 546-559
- [21] Wrapp D, Wang N, Corbett K S, *et al.* Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*, 2020, **367**(6483): 1260-1263
- [22] Gu J, Gong E, Zhang B, *et al.* Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *J Exp Med*, 2005, **202**(3): 415-424
- [23] Law H K, Cheung C Y, Ng H Y, *et al.* Chemokine up-regulation in SARS-coronavirus-infected, monocyte-derived human dendritic cells. *Blood*, 2005, **106**(7): 2366-2374
- [24] Ziegler T, Matikainen S, Rönkkö E, *et al.* Severe acute respiratory syndrome coronavirus fails to activate cytokine-mediated innate immune responses in cultured human monocyte-derived dendritic cells. *J Virol*, 2005, **79**(21): 13800-13805
- [25] Cheung C Y, Poon L L, Ng I H, *et al.* Cytokine responses in severe acute respiratory syndrome coronavirus-infected macrophages *in vitro*: possible relevance to pathogenesis. *J Virol*, 2005, **79**(12): 7819-7826
- [26] Zheng J, Wang Y, Li K, *et al.* Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2-induced immune activation and death of monocyte-derived human macrophages and dendritic cells. *J Infect Dis*, 2021, **223**(5): 785-795
- [27] Grant R A, Morales-Nebreda L, Markov N S, *et al.* Circuits between infected macrophages and T cells in SARS-CoV-2 pneumonia. *Nature*, 2021, **590**(7847): 635-641
- [28] Lu Q, Liu J, Zhao S, *et al.* SARS-CoV-2 exacerbates proinflammatory responses in myeloid cells through C-type lectin receptors and tweety family member 2. *Immunity*, 2021, **54**(6): 1304-1319
- [29] Wang K, Chen W, Zhang Z, *et al.* CD147-spike protein is a novel route for SARS-CoV-2 infection to host cells. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, **5**(1): 283
- [30] Chan J F, Lau S K, To K K, *et al.* Middle East respiratory syndrome coronavirus: another zoonotic betacoronavirus causing SARS-like disease. *Clin Microbiol Rev*, 2015, **28**(2): 465-522
- [31] Bozorgmehr N, Hnatiuk M, Peters A C, *et al.* Depletion of polyfunctional CD26(high)CD8(+) T cells repertoire in chronic lymphocytic leukemia. *Exp Hematol Oncol*, 2023, **12**(1): 13

- [32] Chu H, Zhou J, Wong B H, *et al.* Middle East respiratory syndrome coronavirus efficiently infects human primary T Lymphocytes and activates the extrinsic and intrinsic apoptosis pathways. *J Infect Dis*, 2016, **213**(6): 904-914
- [33] Zhou J, Chu H, Li C, *et al.* Active replication of Middle East respiratory syndrome coronavirus and aberrant induction of inflammatory cytokines and chemokines in human macrophages: implications for pathogenesis. *J Infect Dis*, 2014, **209**(9): 1331-1342
- [34] Chu H, Zhou J, Wong B H, *et al.* Productive replication of Middle East respiratory syndrome coronavirus in monocyte-derived dendritic cells modulates innate immune response. *Virology*, 2014, **454-455**: 197-205
- [35] Vabret N, Britton G J, Gruber C, *et al.* Immunology of COVID-19: current state of the science. *Immunity*, 2020, **52**(6): 910-941
- [36] Ivanov K A, Thiel V, Dobbe J C, *et al.* Multiple enzymatic activities associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus helicase. *J Virol*, 2004, **78**(11): 5619-5632
- [37] Chen Y, Cai H, Pan J, *et al.* Functional screen reveals SARS coronavirus nonstructural protein nsp14 as a novel cap N7 methyltransferase. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, **106**(9): 3484-3489
- [38] Walker A P, Fan H, Keown J R, *et al.* The SARS-CoV-2 RNA polymerase is a viral RNA capping enzyme. *Nucleic Acids Res*, 2021, **49**(22): 13019-13030
- [39] Wilamowski M, Sherrell D A, Minasov G, *et al.* 2'-O methylation of RNA cap in SARS-CoV-2 captured by serial crystallography. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2021, **118**(21): e2100170118
- [40] Chen Y, Su C, Ke M, *et al.* Biochemical and structural insights into the mechanisms of SARS coronavirus RNA ribose 2'-O-methylation by nsp16/nsp10 protein complex. *PLoS Pathog*, 2011, **7**(10): e1002294
- [41] Ma Y, Wu L, Shaw N, *et al.* Structural basis and functional analysis of the SARS coronavirus nsp14-nsp10 complex. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, **112**(30): 9436-9441
- [42] Russ A, Wittmann S, Tsukamoto Y, *et al.* Nsp16 shields SARS-CoV-2 from efficient MDA5 sensing and IFIT1-mediated restriction. *EMBO Rep*, 2022, **23**(12): e55648
- [43] Hackbart M, Deng X, Baker S C. Coronavirus endoribonuclease targets viral polyuridine sequences to evade activating host sensors. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, **117**(14): 8094-8103
- [44] Liu G, Lee J H, Parker Z M, *et al.* ISG15-dependent activation of the sensor MDA5 is antagonized by the SARS-CoV-2 papain-like protease to evade host innate immunity. *Nat Microbiol*, 2021, **6**(4): 467-478
- [45] Kowaki T, Nishimura T, Wang G, *et al.* RIG-I-like receptor-mediated recognition of viral genomic RNA of severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 and viral escape from the host innate immune responses. *Front Immunol*, 2021, **12**: 700926
- [46] Liu Y, Qin C, Rao Y, *et al.* SARS-CoV-2 Nsp5 demonstrates two distinct mechanisms targeting RIG-I and MAVS To evade the innate immune response. *mBio*, 2021, **12**(5): e0233521
- [47] Fu Y Z, Wang S Y, Zheng Z Q, *et al.* SARS-CoV-2 membrane glycoprotein M antagonizes the MAVS-mediated innate antiviral response. *Cell Mol Immunol*, 2021, **18**(3): 613-620
- [48] Wang S, Dai T, Qin Z, *et al.* Targeting liquid-liquid phase separation of SARS-CoV-2 nucleocapsid protein promotes innate antiviral immunity by elevating MAVS activity. *Nat Cell Biol*, 2021, **23**(7): 718-732
- [49] Sui L, Zhao Y, Wang W, *et al.* SARS-CoV-2 membrane protein inhibits type I interferon production through ubiquitin-mediated degradation of TBK1. *Front Immunol*, 2021, **12**: 662989
- [50] Oh S J, Shin O S. SARS-CoV-2 nucleocapsid protein targets RIG-I-like receptor pathways to inhibit the induction of interferon response. *Cells*, 2021, **10**(3): 530
- [51] Shin D, Mukherjee R, Grewe D, *et al.* Papain-like protease regulates SARS-CoV-2 viral spread and innate immunity. *Nature*, 2020, **587**(7835): 657-662
- [52] Freitas R S, Crum T F, Parvatiyar K. SARS-CoV-2 spike antagonizes innate antiviral immunity by targeting interferon regulatory factor 3. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, **11**: 789462
- [53] Fung S Y, Siu K L, Lin H, *et al.* SARS-CoV-2 main protease suppresses type I interferon production by preventing nuclear translocation of phosphorylated IRF3. *Int J Biol Sci*, 2021, **17**(6): 1547-1554
- [54] Wang W, Zhou Z, Xiao X, *et al.* SARS-CoV-2 nsp12 attenuates type I interferon production by inhibiting IRF3 nuclear translocation. *Cell Mol Immunol*, 2021, **18**(4): 945-953
- [55] Zhang Q, Chen Z, Huang C, *et al.* Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) membrane (M) and spike (S) proteins antagonize host type I interferon response. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, **11**: 766922
- [56] Frieman M, Ratia K, Johnston R E, *et al.* Severe acute respiratory syndrome coronavirus papain-like protease ubiquitin-like domain and catalytic domain regulate antagonism of IRF3 and NF-kappaB signaling. *J Virol*, 2009, **83**(13): 6689-6705
- [57] Hayn M, Hirschenberger M, Koepke L, *et al.* Systematic functional analysis of SARS-CoV-2 proteins uncovers viral innate immune antagonists and remaining vulnerabilities. *Cell Rep*, 2021, **35**(7): 109126
- [58] Fung S Y, Siu K L, Lin H, *et al.* SARS-CoV-2 NSP13 helicase suppresses interferon signaling by perturbing JAK1 phosphorylation of STAT1. *Cell Biosci*, 2022, **12**(1): 36
- [59] Wathelet M G, Orr M, Frieman M B, *et al.* Severe acute respiratory syndrome coronavirus evades antiviral signaling: role of nsp1 and rational design of an attenuated strain. *J Virol*, 2007, **81**(21): 11620-11633
- [60] Kumar A, Ishida R, Strilets T, *et al.* SARS-CoV-2 nonstructural protein 1 inhibits the interferon response by causing depletion of key host signaling factors. *J Virol*, 2021, **95**(13): e0026621
- [61] Hsu J C, Laurent-Rolle M, Pawlak J B, *et al.* Translational shutdown and evasion of the innate immune response by SARS-CoV-2 NSP14 protein. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2021, **118**(24): e2101161118
- [62] McCormick C, Khapersky D A. Translation inhibition and stress granules in the antiviral immune response. *Nat Rev Immunol*,



- 2017, **17**(10): 647-660
- [63] Rabouw H H, Langereis M A, Knaap R C, *et al.* Middle East respiratory coronavirus accessory protein 4a inhibits PKR-mediated antiviral stress responses. *PLoS Pathog*, 2016, **12**(10): e1005982
- [64] Zheng Y, Deng J, Han L, *et al.* SARS-CoV-2 NSP5 and N protein counteract the RIG-I signaling pathway by suppressing the formation of stress granules. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, **7**(1): 22
- [65] Jiao P, Fan W, Ma X, *et al.* SARS-CoV-2 nonstructural protein 6 triggers endoplasmic reticulum stress-induced autophagy to degrade STING1. *Autophagy*, 2023, **19**(12): 3113-3131
- [66] Channappanavar R, Fehr A R, Vijay R, *et al.* Dysregulated type I interferon and inflammatory monocyte-macrophage responses cause lethal pneumonia in SARS-CoV-infected mice. *Cell Host Microbe*, 2016, **19**(2): 181-193
- [67] Shi C S, Nabar N R, Huang N N, *et al.* SARS-Coronavirus Open Reading Frame-8b triggers intracellular stress pathways and activates NLRP3 inflammasomes. *Cell Death Discov*, 2019, **5**: 101
- [68] Bao L, Deng W, Huang B, *et al.* The pathogenicity of SARS-CoV-2 in hACE2 transgenic mice. *Nature*, 2020, **583**(7818): 830-833
- [69] Cai G, Du M, Bossé Y, *et al.* SARS-CoV-2 impairs dendritic cells and regulates DC-SIGN gene expression in tissues. *Int J Mol Sci*, 2021, **22**(17): 9228
- [70] Cervantes-Barragan L, Züst R, Weber F, *et al.* Control of coronavirus infection through plasmacytoid dendritic-cell-derived type I interferon. *Blood*, 2007, **109**(3): 1131-1137
- [71] Venet M, Ribeiro M S, Décembre E, *et al.* Severe COVID-19 patients have impaired plasmacytoid dendritic cell-mediated control of SARS-CoV-2. *Nat Commun*, 2023, **14**(1): 694
- [72] Barnes B J, Adrover J M, Baxter-Stoltzfus A, *et al.* Targeting potential drivers of COVID-19: neutrophil extracellular traps. *J Exp Med*, 2020, **217**(6): e20200652
- [73] Zheng M, Gao Y, Wang G, *et al.* Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol*, 2020, **17**(5): 533-535
- [74] Barros-Martins J, Förster R, Bošnjak B. NK cell dysfunction in severe COVID-19: TGF- $\beta$ -induced downregulation of integrin beta-2 restricts NK cell cytotoxicity. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, **7**(1): 32
- [75] Chen I Y, Moriyama M, Chang M F, *et al.* Severe acute respiratory syndrome coronavirus viroporin 3a activates the NLRP3 inflammasome. *Front Microbiol*, 2019, **10**: 50
- [76] Nieto-Torres J L, Verdiá-Báguena C, Jimenez-Guardeño J M, *et al.* Severe acute respiratory syndrome coronavirus E protein transports calcium ions and activates the NLRP3 inflammasome. *Virology*, 2015, **485**: 330-339
- [77] Siu K L, Yuen K S, Castaño-Rodríguez C, *et al.* Severe acute respiratory syndrome coronavirus ORF3a protein activates the NLRP3 inflammasome by promoting TRAF3-dependent ubiquitination of ASC. *FASEB J*, 2019, **33**(8): 8865-8877
- [78] Karki R, Sharma B R, Tuladhar S, *et al.* Synergism of TNF- $\alpha$  and IFN- $\gamma$  triggers inflammatory cell death, tissue damage, and mortality in SARS-CoV-2 infection and cytokine shock syndromes. *Cell*, 2021, **184**(1): 149-168
- [79] Karki R, Lee S, Mall R, *et al.* ZBP1-dependent inflammatory cell death, PANoptosis, and cytokine storm disrupt IFN therapeutic efficacy during coronavirus infection. *Sci Immunol*, 2022, **7**(74): 6294
- [80] Cui W, Fan Y, Wu W, *et al.* Expression of lymphocytes and lymphocyte subsets in patients with severe acute respiratory syndrome. *Clin Infect Dis*, 2003, **37**(6): 857-859
- [81] Arabi Y M, Balkhy H H, Hayden F G, *et al.* Middle East respiratory syndrome. *N Engl J Med*, 2017, **376**(6): 584-594
- [82] Zhou R, To K K, Wong Y C, *et al.* Acute SARS-CoV-2 infection impairs dendritic cell and T cell responses. *Immunity*, 2020, **53**(4): 864-877
- [83] Chen G, Wu D, Guo W, *et al.* Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest*, 2020, **130**(5): 2620-2629
- [84] Song J W, Zhang C, Fan X, *et al.* Immunological and inflammatory profiles in mild and severe cases of COVID-19. *Nat Commun*, 2020, **11**(1): 3410
- [85] Tan Y X, Tan T H, Lee M J, *et al.* Induction of apoptosis by the severe acute respiratory syndrome coronavirus 7a protein is dependent on its interaction with the Bcl-XL protein. *J Virol*, 2007, **81**(12): 6346-6355
- [86] Pan Z, Feng Y, Wang Z, *et al.* MERS-CoV nsp1 impairs the cellular metabolic processes by selectively downregulating mRNAs in a novel granules. *Virulence*, 2022, **13**(1): 355-369
- [87] Diao B, Wang C, Tan Y, *et al.* Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol*, 2020, **11**: 827
- [88] Liu J, Li S, Liu J, *et al.* Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine*, 2020, **55**: 102763
- [89] Giamarellos-Bourboulis E J, Netea M G, Rovina N, *et al.* Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure. *Cell Host Microbe*, 2020, **27**(6): 992-1000
- [90] Zhao J, Zhao J, Van Rooijen N, *et al.* Evasion by stealth: inefficient immune activation underlies poor T cell response and severe disease in SARS-CoV-infected mice. *PLoS Pathog*, 2009, **5**(10): e1000636
- [91] Menachery V D, Schäfer A, Burnum-Johnson K E, *et al.* MERS-CoV and H5N1 influenza virus antagonize antigen presentation by altering the epigenetic landscape. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, **115**(5): e1012-e1021
- [92] Arshad N, Laurent-Rolle M, Ahmed W S, *et al.* SARS-CoV-2 accessory proteins ORF7a and ORF3a use distinct mechanisms to down-regulate MHC-I surface expression. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2023, **120**(1): e2208525120
- [93] Yoo J S, Sasaki M, Cho S X, *et al.* SARS-CoV-2 inhibits induction of the MHC class I pathway by targeting the STAT1-IRF1-NLRC5 axis. *Nat Commun*, 2021, **12**(1): 6602
- [94] Zhang Y, Chen Y, Li Y, *et al.* The ORF8 protein of SARS-CoV-2 mediates immune evasion through down-regulating MHC-I. *Proc*

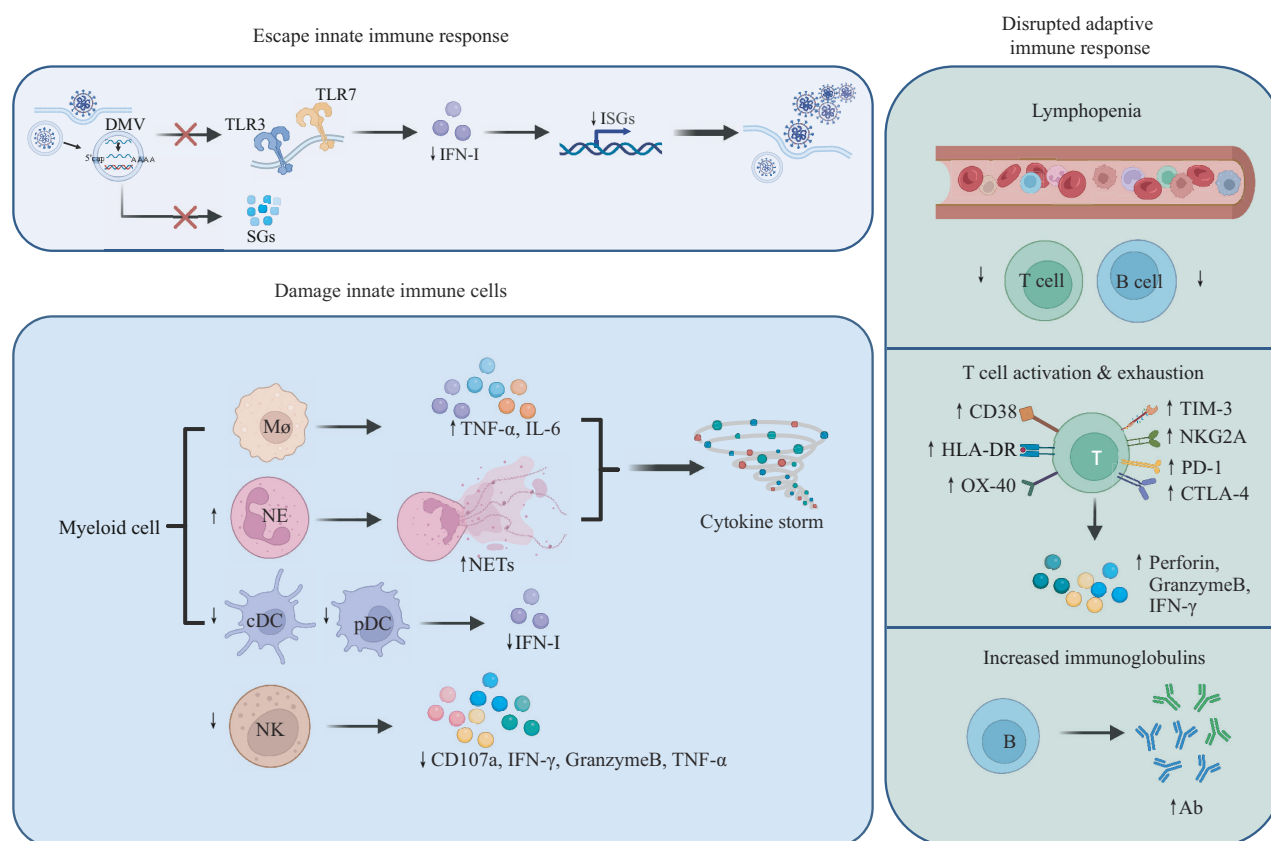
- Natl Acad Sci USA, 2021, **118**(23): e2024202118
- [95] Yuan S, Peng L, Park J J, *et al.* Nonstructural protein 1 of SARS-CoV-2 is a potent pathogenicity factor redirecting host protein synthesis machinery toward viral RNA. *Mol Cell*, 2020, **80**(6): 1055-1066
- [96] Zhu M. SARS immunity and vaccination. *Cell Mol Immunol*, 2004, **1**(3): 193-198
- [97] Shin H S, Kim Y, Kim G, *et al.* Immune responses to Middle East respiratory syndrome coronavirus during the acute and convalescent phases of human infection. *Clin Infect Dis*, 2019, **68**(6): 984-992
- [98] Zuo J, Dowell A C, Pearce H, *et al.* Robust SARS-CoV-2-specific T cell immunity is maintained at 6 months following primary infection. *Nat Immunol*, 2021, **22**(5): 620-626
- [99] Zheng H Y, Zhang M, Yang C X, *et al.* Elevated exhaustion levels and reduced functional diversity of T cells in peripheral blood may predict severe progression in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol*, 2020, **17**(5): 541-543
- [100] Thevarajan I, Nguyen T H O, Koutsakos M, *et al.* Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe COVID-19. *Nat Med*, 2020, **26**(4): 453-455
- [101] Li C K, Wu H, Yan H, *et al.* T cell responses to whole SARS coronavirus in humans. *J Immunol*, 2008, **181**(8): 5490-5500
- [102] Kuri-Cervantes L, Pampena M B, Meng W, *et al.* Comprehensive mapping of immune perturbations associated with severe COVID-19. *Sci Immunol*, 2020, **5**(49): 7114
- [103] Lee H, Jeong S, Shin E C. Significance of bystander T cell activation in microbial infection. *Nat Immunol*, 2022, **23**(1): 13-22
- [104] Yunis J, Short K R, Yu D. Severe respiratory viral infections: T-cell functions diverging from immunity to inflammation. *Trends Microbiol*, 2023, **31**(6): 644-656
- [105] Files J K, Sarkar S, Fram T R, *et al.* Duration of post-COVID-19 symptoms is associated with sustained SARS-CoV-2-specific immune responses. *JCI Insight*, 2021, **6**(15): e151544
- [106] Li G, Chen X, Xu A. Profile of specific antibodies to the SARS-associated coronavirus. *N Engl J Med*, 2003, **349**(5): 508-509
- [107] Hsueh P R, Huang L M, Chen P J, *et al.* Chronological evolution of IgM, IgA, IgG and neutralisation antibodies after infection with SARS-associated coronavirus. *Clin Microbiol Infect*, 2004, **10**(12): 1062-1066
- [108] Corman V M, Albarrak A M, Omrani A S, *et al.* Viral shedding and antibody response in 37 patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *Clin Infect Dis*, 2016, **62**(4): 477-483
- [109] Huang A T, Garcia-Carreras B, Hitchings M D T, *et al.* A systematic review of antibody mediated immunity to coronaviruses: kinetics, correlates of protection, and association with severity. *Nat Commun*, 2020, **11**(1): 4704
- [110] Amanat F, Stadlbauer D, Strohmeier S, *et al.* A serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversion in humans. *Nat Med*, 2020, **26**(7): 1033-1036
- [111] To K K, Tsang O T, Leung W S, *et al.* Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*, 2020, **20**(5): 565-574
- [112] Yu M, Charles A, Cagigi A, *et al.* Delayed generation of functional virus-specific circulating T follicular helper cells correlates with severe COVID-19. *Nat Commun*, 2023, **14**(1): 2164
- [113] Ju B, Zhang Q, Ge J, *et al.* Human neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. *Nature*, 2020, **584**(7819): 115-119
- [114] Zhang L, Zhang F, Yu W, *et al.* Antibody responses against SARS coronavirus are correlated with disease outcome of infected individuals. *J Med Virol*, 2006, **78**(1): 1-8
- [115] Taylor A, Foo S S, Bruzzone R, *et al.* Fc receptors in antibody-dependent enhancement of viral infections. *Immunol Rev*, 2015, **268**(1): 340-364
- [116] Liu L, Wei Q, Lin Q, *et al.* Anti-spike IgG causes severe acute lung injury by skewing macrophage responses during acute SARS-CoV infection. *JCI Insight*, 2019, **4**(4): e123158
- [117] Wan Y, Shang J, Sun S, *et al.* Molecular mechanism for antibody-dependent enhancement of coronavirus entry. *J Virol*, 2020, **94**(5): e02015-19
- [118] Okuya K, Hattori T, Saito T, *et al.* Multiple routes of antibody-dependent enhancement of SARS-CoV-2 infection. *Microbiol Spectr*, 2022, **10**(2): e0155321
- [119] Zhao J, Yuan Q, Wang H, *et al.* Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis*, 2020, **71**(16): 2027-2034
- [120] Cao W C, Liu W, Zhang P H, *et al.* Disappearance of antibodies to SARS-associated coronavirus after recovery. *N Engl J Med*, 2007, **357**(11): 1162-1163
- [121] Alhabbab R Y, Algaissi A, Mahmoud A B, *et al.* Middle East respiratory syndrome coronavirus infection elicits long-lasting specific antibody, T and B cell immune responses in recovered individuals. *Clin Infect Dis*, 2023, **76**(3): e308-e318
- [122] Barateau V, Peyrot L, Saade C, *et al.* Prior SARS-CoV-2 infection enhances and reshapes spike protein-specific memory induced by vaccination. *Sci Transl Med*, 2023, **15**(687): 550
- [123] Kaneko N, Kuo H H, Boucau J, *et al.* Loss of Bcl-6-expressing T follicular helper cells and germinal centers in COVID-19. *Cell*, 2020, **183**(1): 143-157
- [124] Cui Z, Liu P, Wang N, *et al.* Structural and functional characterizations of infectivity and immune evasion of SARS-CoV-2 Omicron. *Cell*, 2022, **185**(5): 860-871
- [125] Rizvi Z A, Dandotiya J, Sadhu S, *et al.* Omicron sub-lineage BA.5 infection results in attenuated pathology in hACE2 transgenic mice. *Commun Biol*, 2023, **6**(1): 935
- [126] Arbel R, Wolff Sagy Y, Hoshen M, *et al.* Nirmatrelvir use and severe COVID-19 outcomes during the Omicron surge. *N Engl J Med*, 2022, **387**(9): 790-798
- [127] Gentilotti E, Górska A, Tami A, *et al.* Clinical phenotypes and quality of life to define post-COVID-19 syndrome: a cluster analysis of the multinational, prospective ORCHESTRA cohort. *EClinicalMedicine*, 2023, **62**: 102107
- [128] Hallek M, Adorjan K, Behrends U, *et al.* Post-COVID Syndrome. *Dtsch Arztebl Int*, 2023, **120**(4): 48-55

## The Highly Pathogenic Coronavirus Infection Disturbs The Host Immune Response\*

CHEN Hao, LI Qiang, ZHANG Jian\*\*

(Institute of Immunopharmaceutical Sciences, School of Pharmaceutical Sciences, Shandong University, Jinan 250012, China)

### Graphical abstract



**Abstract** In the past two decades, there have been outbreaks caused by 3 types of highly pathogenic coronaviruses severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV), Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) and severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). These highly pathogenic coronavirus infections are usually accompanied by immune system dysfunction, with clinical manifestations such as lymphopenia, cytokine storm, acute respiratory distress syndrome and even death due to

\* This work was supported by a grant from National Key Science and Technology Project for the Prevention and Control of AIDS, Viral Hepatitis and other Major infectious Diseases (2018ZX10301401).

\*\* Corresponding author.

Tel: 86-531-88383781, E-mail: zhangj65@sdu.edu.cn

Received: June 30, 2023 Accepted: October 27, 2023



multiple organ failure. Revealing the effects of highly pathogenic coronaviruses on immune responses and the underlying mechanisms is of great significance for preventing and controlling coronavirus infection. The cell receptors of these 3 highly pathogenic coronaviruses are different, which determines the differences in the types of cells they infect. This review firstly introduces the entry mechanisms of coronavirus and receptor characteristics as well as infected cells of SARS-CoV, MERS-CoV and SARS-CoV-2. Unlike other coronaviruses, SARS-CoV, MERS-CoV, and SARS-CoV-2 are able to infect immune cells, including innate immune cells, T and B lymphocytes, which lays the foundation for highly pathogenic coronaviruses to interfere with the host immune responses. Secondly, we summarize the mechanisms by which highly pathogenic coronaviruses impair the innate immune responses. Researches demonstrate that highly pathogenic coronaviruses can effectively evade innate immune recognition through cap and methylation modification as well as the formation of double-membrane vesicle (DMV). And, highly pathogenic coronaviruses can directly interfere with the pattern recognition receptor (PRR) signaling pathway, affecting the secretion of type I interferon, blocking interferon signaling and inhibiting the formation of stress particles. Notably, these highly pathogenic coronavirus can damage innate immune cells, inducing the secretion of cytokines and chemokines by macrophages, and the formation of neutrophil extracellular traps (NET) by neutrophils, which leads to cytokine storm and subsequent PANoptosis. In addition, the functions of dendritic cells and NK cells are also damaged by highly pathogenic coronavirus infection. Thirdly, we summarize the mechanisms by which highly pathogenic coronaviruses affect the adaptive immune response. Studies show highly pathogenic coronaviruses cause dysregulation of adaptive immune responses by disrupting T and B cell immune responses. Coronavirus infection can decrease the number of lymphocytes through a variety of ways. T cells in patients with highly pathogenic coronavirus infection are in an over-activated or exhausted state, and the specific T cell response and inflammation state will maintain for a long time. The continuous evolution of highly pathogenic coronaviruses often leads to the failure of neutralizing antibodies. Additionally, non-neutralizing antibodies can cause antibody-dependent enhancement (ADE) effects that triggers tissue damage. The duration of memory B cell-mediated response induced by different highly pathogenic coronaviruses is different, but the formation of germinal centers is often affected. Studies have highlighted the complex interaction between highly pathogenic coronaviruses and host immune responses. Finally, we discuss the adverse effects and treatment strategies of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in order to provide reference for the prevention and treatment of coronavirus infection.

**Key words** coronavirus, immune response, immune escape, tissue damage

**DOI:** 10.16476/j.pibb.2023.0257