

# SARS-CoV-2 与其他人类冠状病毒的交叉免疫反应：对疫苗研发的启示

王 鑫<sup>1, 2</sup> 杨晓楠<sup>1</sup> 郭源源<sup>1, 2\*</sup>

1 山东大学公共卫生学院 济南 250012; 2 中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所 北京 102206

**【摘 要】**由严重急性呼吸系统综合征冠状病毒 2 型（SARS-CoV-2）引起的新冠疫情已经对全球公共卫生和经济造成了严重的影响。SARS-CoV-2 在世界范围内的传播已经改变了人群的基线免疫背景，但是 SARS-CoV-2 对其他人类冠状病毒建立的反向预存免疫屏障仍不十分清楚。因此，本文总结了 SARS-CoV-2 与其他严重急性呼吸综合症状冠状病毒（SARS-CoV 和 MERS-CoV）、普通感冒冠状病毒（OC43、HKU1、229E 和 NL63）之间的交叉免疫反应，为后续的相关研究以及广谱冠状病毒疫苗的研发提供有用的信息。

**【关键词】**新冠病毒；冠状病毒；交叉反应；疫苗

The cross-reactivity between SARS-CoV-2 and other human coronaviruses: implications on vaccine development

Xin Wang<sup>1, 2</sup>, Xiaonan Yang<sup>1</sup>, Yuanyuan Guo<sup>1, 2\*</sup>

(<sup>1</sup>School of Public Health, Shandong University, Jinan 250012, China; <sup>2</sup>National Institute for Viral Disease Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102206, China)

**Abstract:** The outbreak of coronavirus disease 2019 (COVID-19) caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) has posed severe threats to global public health and the economy. The spread of SARS-CoV-2 in the world has changed the baseline herd immune background in the population. However, the reverse preexisting immune barrier induced by SARS-CoV-2 to other human coronaviruses is not well explored. Thus, this review summarizes the cross-reactivity between SARS-CoV-2 and other severe acute respiratory syndrome coronaviruses (SARS-CoV and MERS-CoV) and common cold coronaviruses (OC43, HKU1, 229E and NL63), respectively, which may provide useful information for subsequent related research and broad-spectrum coronavirus vaccine development.

**Keywords:** SARS-CoV-2; coronavirus; cross-reactivity; vaccine

严重急性呼吸系统综合征冠状病毒 2 型（SARS-CoV-2）是第七种人类冠状病毒（HCoV）。HCoVs 可分为普通感冒冠状病毒（CCCs）和严重急性呼吸综合征冠状病毒。普通感冒冠状病毒 OC43、HKU1、229E 和 NL63 呈地方性传播，可引起普通感冒症状，而严重急性呼吸系统综合征冠状病毒（SARS-CoV）、中东呼吸综合征冠状病毒（MERS-CoV）和 SARS-CoV-2 均可导致严重的呼吸系统疾病。在应对病毒感染时，机体的

适应性免疫至关重要。目前，SARS-CoV-2 在世界范围内的传播已经导致人群的基线免疫背景发生改变，这可能会影响新冠病毒的再次感染以及感染后的临床表现，也可能改变人体对其他病毒感染的免疫应答模式。在此背景下，我们总结了 SARS-CoV-2 和其他人类冠状病毒之间的交叉免疫反应，为后续的相关研究以及广谱冠状病毒疫苗的开发提供参考。



图 1 SARS-CoV-2 与 SARS-CoV 交叉抗体识别区域

## 1. SARS-CoV-2 与其他严重急性呼吸综合征冠状病毒的交叉免疫反应

### 1.1 SARS-CoV-2 与 SARS-CoV 之间的交叉 T 细胞反应

通常认为,蝙蝠是 SARS-CoV-2 和 SARS-CoV 的天然宿主。一项系统发育分析表明,中国大陆蝙蝠体内有 3 种不同谱系的严重急性呼吸综合征冠状病毒: L1 (SARS-CoV 相关冠状病毒)、L2 (SARS-CoV-2 相关冠状病毒)以及新型 L-R (L1 和 L2 的重组体),且 SARS-CoV 相关冠状病毒在中国更为普遍,未来可能会引起新的感染<sup>[1]</sup>。因此,有必要探索 SARS-CoV-2 与 SARS-CoV 之间的交叉反应,揭示新冠感染对其建立的交叉免疫屏障。与感染后的抗体反应相比,病毒特异性 T 细胞会持续更长时间。研究表明来自 SARS 康复者的记忆 T 细胞在 17 年后仍可对 SARS 病毒有免疫反应,同时对新冠 N 蛋白表现出强烈的交叉反应性,这可能是因为 N 蛋白与 SARS 病毒的序列更为保守<sup>[2]</sup>。研究人员也在感染新冠的小鼠中确认了 SARS-CoV-2 和 SARS-CoV 之间的交叉 T 细胞免疫反应,二者之间的交叉 CD8<sup>+</sup> T 细胞表位仅在小鼠中被描述<sup>[3]</sup>。

### 1.2 SARS-CoV-2 和 SARS-CoV 的交叉单克隆中和抗体

冠状病毒 S 蛋白的受体结合域 (RBD) 包含多个构象中和表位,是诱导中和抗体的主要结构域,因此 RBD 是开发疫苗和药物的重要靶点,特别是人类单克隆中和抗体 (nAbs)。血管紧张素转换酶 2 (ACE2) 是新冠病毒和 SARS 病毒 RBD 与人类结合的细胞受体。以 RBD 为靶向的单克隆抗体一般会通过结合 RBD 上的 ACE2 受体结合位点或结合位点附近的表位来阻断 ACE2-RBD 结合。新冠病毒 RBD 的结构和功能与 SARS 病毒相似,一些针对 SARS 病毒的单克隆中和抗体可以交叉识别新冠病毒,对其具有潜在的中和活性 (图 1)。反过来,来自新冠特异性 B 细胞库的单克隆中和抗体 BG10-19 也可以通过将 S 三聚体锁定在一个封闭的构象中,有效地中和 SARS 病毒<sup>[4]</sup>,但是目前的研究表明新冠患者产生的抗体只能与 SARS 病毒发生交叉反应,不能与其他人类冠状病毒发生交叉反应。

## 2. SARS-CoV-2 与普通感冒冠状病毒的交叉免疫反应

### 2.1 健康人群中的 SARS-CoV-2 特异性 T 细胞反应

在健康人群中观察到新冠特异性 T 细胞可能反映了 T 细胞对 CCCs 的记忆。目前,许多研究都在血清阴性的健康者中检测到了新冠特异性 CD4<sup>+</sup> T 细胞,中国 71%,德国 24-81%,新加坡 51%,荷兰 20%,英国 30-79%,美国 5-60%等。目前,这些 T 细胞的特征尚不能完全确定。研究表明,未暴露者体内的记忆性 T 细胞库与感染新冠后形成的 T 细胞库几乎没有重叠<sup>[5]</sup>,且未暴露者体内的新冠 S 蛋白特异性 CD4<sup>+</sup> T 细胞主要针对其 C 端表位,因为 C 端表位与 CCCs 具有更高的同源性<sup>[6]</sup>。在未暴露个体中,新冠特异性 T 细胞对结构蛋白和非结构蛋白还表现出不同的免疫模式。新冠康复者优先对 N 蛋白产生 T 细胞免疫反应,而未暴露个体对非结构蛋白和 N 蛋白表现出混合反应<sup>[7]</sup>,即康复者比健康者更优先识别结构蛋白,这之前对 SARS 的研究一致。同样地,与感染后主要以结构蛋白为靶点的 T 细胞相比,有研究在血清阴性的医务人员中检测到的新冠特异性 T 细胞更倾向于以早期复制转录复合物 (RTC) 为靶点,这些特异性 T 细胞的扩增对早期的病毒清除发挥了关键作用<sup>[7]</sup>。RTC 中的 RNA 聚合酶是 CCCs 与新冠病毒之间最大的高度保守区域,可作为冠状病毒疫苗的靶点。

### 2.2 健康人群中的 SARS-CoV-2 特异性抗体反应

有研究在健康者体内检测到了新冠 S 蛋白特异性抗体,这些抗体主要是针对 S2 的抗体,且儿童的抗体反应要高于成人<sup>[8]</sup>。除了 S 蛋白外,20%的大流行前血清样本<sup>[9]</sup>对新冠 N 蛋白也存在抗体反应。值得注意的是,虽然 N 蛋白特异性抗体产生的速度较快,但它们对新冠感染表现出了非保护作用,这表明了研发和接种针对新冠 S 蛋白及其 RBD 的疫苗的重要性。一般而言,儿童体内针对新冠的抗体水平较高,所以其感染新

冠后不易出现严重的临床表现,但曾感染过 CCCs 的成人也不易发展为重症的新冠患者<sup>[10]</sup>。一份报告还显示,尽管 CCCs 特异性 B 细胞对新冠的交叉反应有限,但它们的 IgG 反应在严重的新冠患者中是占主导地位的<sup>[11]</sup>。这些数据表明,在新冠患者的疾病严重程度和临床结果方面,CCCs 诱导的预存体液免疫发挥了重要作用。然而,也有研究发现虽然这些抗体在感染新冠时得到增强,但与对新冠感染的保护效果无关<sup>[9]</sup>。

## 3. 总结

考虑到世界范围内越来越多的人感染过 SARS-CoV-2,人们开始关注 SARS-CoV-2 对其他人类冠状病毒的反向交叉免疫情况,这篇文章总结了 SARS-CoV-2 和其他人类冠状病毒之间的交叉反应性,包括诱发的抗体反应和 T 细胞反应。鉴于之前持续的新冠大流行,全面了解人类冠状病毒间的交叉反应性对于预防和控制冠状病毒传播、降低感染风险至关重要。目前大部分研究局限于只关注表面的交叉免疫反应,后续仍需进行更深入的机制研究。针对冠状病毒的多种潜在药物、疫苗以及治疗方法正处于临床前或临床试验的不同阶段,总结 SARS-CoV-2 和其他人类冠状病毒间的交叉反应性有助于减少重复工作,为更好地实施有效预防措施和治疗手段提供参考。

## 参考文献:

- [1]Wu Z, Han Y, Wang Y, et al. A comprehensive survey of bat sarbecoviruses across China in relation to the origins of SARS-CoV and SARS-CoV-2 [J]. Natl Sci Rev, 2022, nwac213.
- [2]Le Bert N, Tan AT, Kunasegaran K, et al. SARS-CoV-2-specific T cell immunity in cases of COVID-19 and SARS, and uninfected controls [J]. Nature, 2020, 584 ( 7821 ) : 457-462.
- [3]Zhuang Z, Lai X, Sun J, et al. Mapping and role of T cell response in SARS-CoV-2-infected mice [J]. J Exp Med, 2021, 218 ( 4 ) : e20202187.
- [4]Scheid JF, Barnes CO, Eraslan B, et al. B cell genomics behind cross-neutralization of SARS-CoV-2 variants and SARS-CoV [J]. Cell, 2021, 184 ( 12 ) : 3205-3221.e3224.
- [5]Tarke A, Sidney J, Kidd CK, et al. Comprehensive analysis of T cell immunodominance and immunoprevalence of SARS-CoV-2 epitopes in COVID-19 cases [J]. Cell Rep Med, 2021, 2 ( 2 ) : 100204.
- [6]Braun J, Loyal L, Frentsch M, et al. SARS-CoV-2-reactive T cells in healthy donors and patients with COVID-19 [J]. Nature, 2020, 587( 7833 ) : 270-274.
- [7]Swadlow L, Diniz MO, Schmidt NM, et al. Pre-existing polymerase-specific T cells expand in abortive seronegative SARS-CoV-2 [J]. Nature, 2022, 601 ( 7891 ) : 110-117.
- [8]Dowell AC, Butler MS, Jinks E, et al. Children develop robust and sustained cross-reactive spike-specific immune responses to SARS-CoV-2 infection [J]. Nature Immunology, 2022, 23 ( 1 ) : 40-49.
- [9]Anderson EM, Goodwin EC, Verma A, et al. Seasonal human coronavirus antibodies are boosted upon SARS-CoV-2 infection but not associated with protection [J]. Cell, 2021, 184 ( 7 ) : 1858-1864.e1810.
- [10]Sagar M, Reifler K, Rossi M, et al. Recent endemic coronavirus infection is associated with less-severe COVID-19 [J]. J Clin Invest, 2021, 131 ( 1 ) : e143380.
- [11]Aguilar-Bretones M, Westerhuis BM, Raadsen MP, et al. Seasonal coronavirus-specific B cells with limited SARS-CoV-2 cross-reactivity dominate the IgG response in severe COVID-19 [J]. J Clin Invest, 2021, 131 ( 21 ) : e150613.