

# 我国学者发现无症状 新冠病毒感染者进展标志物



瞿介明教授

医师报讯（融媒体记者 蔡增蕊）处于新冠病毒沉默感染阶段（SSIS）的感染者可按病程进展走向分为持续无症状感染者和潜伏期无症状感染者，单纯检测病毒核酸无法区分二者，这给疫情防控带来很大困难。

9月24日，《细胞研究》发表了上海交通大学医学院附属瑞金医院瞿介明教授等专家团队区分新冠病毒持续无症

状感染者和潜伏期无症状感染者免疫学特征的研究成果。

该研究通过整合质谱流式技术（CyTOF）、转录组测序（RNA-seq）和血浆微量蛋白的Olink检测技术，从单细胞蛋白质组、转录组和血浆蛋白质组三个维度阐释区分持续无症状感染者和潜伏期无症状感染者的主要免疫学差异，并结合其临床特征，发现了影响新冠病毒感染者在SSIS时期疾病朝不同方向进展的关键免疫机制，在此基础上鉴定出采用简单的ELISA检测手段即可实现的标志物，并在另一队列中验证了其可行性，为临床工作中早期识别出潜伏期无症状感染者，以及在更早的阶段对其进行及时干预，并阻断其进展为确诊患者提供理论依据。（Cell Res. 9月24日在线版）

本研究联合使用CyTOF、RNA-seq和Olink技术，对年龄、性别相当，无明显免疫异常的并发症的19例持续无症状感染者、12例潜伏期无症状感染者、47例轻型或普通型新冠患者，以及27例健康志愿者的外周血标本进行联合分析。

结果发现，与持续无症状感染者相比，潜伏期无症状感染者CD62Lhi CD8+ Tnaïve细胞比例明显下降，MAIT比例有下降趋势，而CD4+CD161hi NKT细胞比例上升，而已有文献报道CD8+Tnaïve细胞与MAIT数量随着新冠病情进展而逐渐减少，这可能与细胞的过度活化有关。

相较于健康对照组，持续无症状感染者CD8+Tnaïve细胞和MAIT比例基本不变，边缘区B细胞亚群增多，NKT细胞亚群不变，淋巴细胞的CD44表达上调、PD-1表达下调，推测这种免疫应答模式可能有助于形成保护性免疫，避免出现免疫耗竭。

在单核细胞方面，发现与健康对照组相比，潜伏期无症状感染者和轻型、普通型新冠患者的CD107alow经典型单核细胞、过渡型单核细胞和非经典型单核细胞均减少了，而持续无症状感染者只有中间型和非经典型单核细胞明显减少。

进一步分析发现，CD107ahigh与CD107alow经典型单核细胞的比值在潜伏期无症状感染者和轻型、普通型新冠患者组别中相较于健康对照组和持续无症状感染者明显增高，两者比值增高反映单核细胞处于过度活化状态。

此外，研究还发现潜伏期无症状感染者CD107alow经典型单核细胞向过渡型和非经典型单核细胞分化受阻。可见与持续无症状感染者相比，潜伏期无症状感染者存在单核细胞过度活化和分化阻滞的现象。

通过RNA-seq技术，进一步验证了单核/巨噬细胞活化、分化和功能异常与处于SSIS感染者疾病进展方向密切相关。

与持续无症状感染者相比，潜伏期无症状感染者单核细胞/巨噬细胞和抗病毒功能相关基因FAM110B、PPP1R17、CTDSPL和NOX1表达下调。

相比之下，I型干扰素刺激基因如XAF1、IFI44、IFI44L、LAMP3、RSAD2、MX1和USP18以及免疫抑制基因包括SPP1、UTS2、EGR3和P2RY6在潜伏期无症状感染者中显著上调。

同时，促炎基因譬如CCR5、PAK3和LPAR3在潜伏期无症状感染者中富集，而抗炎基因IL12B在持续无症状组中更富集，这表明促炎症激活和激活免疫抑制间或有因果关系。

研究还发现，使用ELISA方法检测SSIS感染者血浆中STC1和MMP-1因子水平可较好地将两种无症状感染者区分开，帮助临床中早期识别出潜伏期无症状感染者，从而对患者进行及时干预，改变病程转归，减轻疾病严重程度，进一步降低死亡率。

## Cell Research

ARTICLE OPEN

### Distinct immune signatures discriminate between asymptomatic and presymptomatic SARS-CoV-2<sup>POS</sup> subjects

Shanhe Yu<sup>1,3,8</sup>, Caixia Di<sup>2,3,8</sup>, Shijun Chen<sup>1,8</sup>, Mingquan Guo<sup>4,8</sup>, Jiayang Yan<sup>2,3,8</sup>, Zhaoqin Zhu<sup>4</sup>, Li Liu<sup>5</sup>, Ruixue Feng<sup>1</sup>, Yinyin Xie<sup>1</sup>, Ruihong Zhang<sup>1</sup>, Juan Chen<sup>1</sup>, Mengxi Wang<sup>1</sup>, Dong Wei<sup>3,6</sup>, Hai Fang<sup>1</sup>, Tong Yin<sup>1</sup>, Jinyan Huang<sup>1</sup>, Saijuan Chen<sup>1</sup>, Hongzhou Lu<sup>1,5,8</sup>, Jiang Zhu<sup>1,3,25</sup> and Jieming Qu<sup>2,3,7,25</sup>

© The Author(s) 2021

## THE LANCET

### SARS-CoV-2's origin should be investigated worldwide for pandemic prevention

Zhiqiang Wu · Qi Jin · Guizhen Wu · Jian Lu · Mingkun Li · Deyin Guo · Ke Lan · Lushao Feng · Zhaohui Qian · Li Li Ben · Wenjie Tan · Wenbo Xu · Weizhong Yang · Jianwei Wang · Chen Wang · Show less

Published: September 17, 2021 · DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00202-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00202-1)

## 王辰院士等专家《柳叶刀》发文呼吁 预防大流行 应开展全球新冠病毒溯源研究

自2020年1月中国公布报告新冠疫情以来，新冠病毒溯源受到全世界高度关注。

9月17日，中国医学科学院北京协和医学院王辰院士、王健伟教授等专家共同在《柳叶刀》发文，指出为预防大流行，应在全球范围开展新冠病毒溯源研究。（Lancet. 9月17日在线版）

目前，多项科学研究的初步结论为：由动物到人的跨种溢出是新冠病毒最可能的来源，而新冠病毒来源于实验室病毒泄露的假设是极为不可能的。但该病毒在何时何地通过何种途径跨种传播给人类、第一个感染病例在何时何地出现，尚无明确结论。

为预防大流行，作者指出应在全球开展新冠病毒溯源研究：

第一，在全球其他野生动物未采样或采样不足的地区，特别是重点物种存在的热点地区，采集野生动物样本，并收集可能留存的早期动物样本，检测和分析其携带Sarbecovirus病毒及其相关的血清抗体，搜寻与新冠病毒同源的病毒；

第二，借鉴中国对野生动物交易市场上下游供应链开展研究工作的经验，在全球范围内对跨境野生动物交易市场和上下游的供应链进行回顾性调查、采集样本，同时收集可能留存的早期动物和环境样本，进行病毒检测；

第三，根据前述的可能更早期病例线索，在全球范围内开展回溯性研究，具体包括可疑病例、死亡病例的搜索和重识别，对可能有留存的早期患者拭子、组织以及血库



王辰院士

样本的实验室重检测；

第四，在整合全球高质量病毒基因组原始信息基础上，开展进一步的新冠病毒系统发生分析和共祖时间分析，结合流行病学和地理信息，构建包括初始病毒数量和动态传播速度等信息在内的病毒谱系的进化史；

第五，分析病毒在不同温度下的生存能力和传染性，进一步评估冷链在引入病毒并造成传播过程中发挥的作用，并在全球范围内追溯冷链进口产品的来源，开展回顾性抽样调查。

## The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

AUGUST 26, 2021

VOL. 385 NO. 9

### Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with Covid-19

The REMAP-CAP, ACTIV-4a, and ATTACC Investigators\*

## 肝素抗凝治疗对新冠病毒 无效？

近期，《新英格兰医学杂志》发表了采用治疗剂量肝素对重症新冠住院患者进行抗凝治疗的研究，发现应用治疗剂量抗凝后并未提高患者存活至出院的概率，也未增加无需心血管和呼吸脏器支持的天数；治疗剂量抗凝并未显示出优于常规药物预防血栓的效果；两个治疗组的大出血发生率均较低。（N Engl J Med. 8月26日在线版）

中日友好医院翟振国教授针对该研究指出，新冠住院患者常出现大血管和微血管血栓形成和炎症反应，通常与不良临床结局相关，为改善患者结局

而应用治疗剂量肝素的安全性和效果尚不明确。

治疗剂量肝素可能不会影响疾病晚期患者炎症、血栓形成和器官损伤的级联反应，给予已需要呼吸及心血管脏器支持的重症患者治疗剂量肝素抗凝是为时已晚，无法逆转疾病进展，反而当存在明显肺部炎症时，治疗剂量的抗凝可能加剧肺泡出血，导致更坏的结局。

此研究有一定局限性。研究为开放性标签设计，可能在确定血栓事件时引入偏差；针对非重症新冠患者的研究，未说明除高出血风险或抗凝血的临床指征外最常见的排除



翟振国教授

试验原因，故降低了该研究结果的普遍性。

作为一项多平台、开放标签、适应性、随机、对照试验，本研究具有重要价值。该研究填补了给予新冠住院患者治疗剂量肝素预防血栓的有效性和安全性的空白，对临床有提示意义，但仍需更多类似临床研究进一步评估针对新冠的不同抗凝策略。