

• 综述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.15.044

COVID-19 患者外周血淋巴细胞的变化及临床意义

刘畅¹, 孙鑫², 李刚³, 纪昕⁴综述, 胡蕊^{4△}审校

1. 河北医科大学研究生院, 河北石家庄 050017; 2. 河北医科大学内科学教研室, 河北石家庄 050017; 3. 河北省人民医院老年一科, 河北石家庄 050051; 4. 河北医科大学第二医院检验科, 河北石家庄 050005

关键词: 新型冠状病毒; 新型冠状病毒肺炎; 淋巴细胞; 细胞因子风暴; 白细胞介素-6
中图分类号: R446.11 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2021)15-2284-04

2019 年末以来, 新型冠状病毒(SARS-CoV-2)凭借强传染性快速在人群中广泛传播, 并诱发新型冠状病毒肺炎(COVID-19), 严重危害人类健康, 给全球公共卫生带来了巨大冲击^[1-5]。COVID-19 患者外周血淋巴细胞常会发生变化, 对于病情监测等有一定的临床意义^[6]。本文基于目前 SARS-CoV-2 的研究成果, 探讨 COVID-19 患者中是否存在相应淋巴细胞的变化, 并根据对淋巴细胞的认识阐述其变化具有的临床意义。

1 COVID-19 概述

COVID-19 是 SARS-CoV-2 引起的呼吸系统急性传染病, 基本传染数(RO)值为 1.4~5.5, 病死率达 3%^[7]。传染源是 COVID-19 患者和无症状 SARS-CoV-2 感染者, 主要经呼吸道飞沫和密切接触传播, 气溶胶和粪口途径的传播同样值得注意, 感染后潜伏期一般为 3~7 d^[5]。COVID-19 患者临床主要表现为发热、干咳、疲劳, 少数患者腹泻、头痛、咳痰、咯血, 大都有肺炎症状, 胸部电脑断层扫描(CT)显示肺部斑片状阴影或磨玻璃样阴影, 部分严重患者可在发病一周后出现呼吸困难, 约三分之一的患者可发展为急性呼吸窘迫综合征(ARDS), 其他并发症包括脓毒症休克、重度代谢性酸中毒和出凝血功能障碍及器官衰竭等, 严重情况下可发生死亡。大多数患者预后良好, 老年患者和有基础疾病者易发展为重症, 预后较差^[8-10]。

2 COVID-19 与淋巴细胞

2.1 淋巴细胞与免疫功能 病毒入侵后, 机体通常进行免疫应答, 以消除病毒感染并预防二次感染^[11]。淋巴细胞是机体免疫系统最重要的一种细胞, 其中 T 淋巴细胞介导的细胞免疫在抗病毒感染中发挥重要作用。CD4⁺ T 淋巴细胞为辅助型 T 淋巴细胞, 功能主要是增强 B 淋巴细胞介导的体液免疫应答和辅助细胞毒性的杀病毒效应; CD8⁺ T 淋巴细胞可分化为细胞毒性 T 细胞, 直接特异性杀伤病毒感染细胞, 在病毒清除中起主要作用。这两种 T 淋巴细胞亚群数量和比例合适时, 能够相互配合发挥作用, 使机体

处于正常免疫状态, 从而抵抗病毒的入侵^[12]。反之当淋巴细胞的数量或功能出现问题时, 机体则不能进行正常的免疫应答, 而发生一系列病理变化。因此, 淋巴细胞的变化反映机体的免疫功能正常与否^[13]。

2.2 淋巴细胞变化 ZHENG 等^[14]研究发现 COVID-19 患者与非 SARS-CoV-2 感染的肺炎患者相比, 血常规检查中淋巴细胞数量明显减少。随后, GUAN 等^[10]分析了 1 099 例 COVID-19 患者的临床特征, 其中 83.2% 的患者存在淋巴细胞减少的情况。进一步研究发现, 几乎所有患者 T 淋巴细胞、CD4⁺ 和 CD8⁺ T 淋巴细胞的绝对数均有下降^[15]。其中 CD8⁺ T 淋巴细胞是 COVID-19 期间数量减少的主要细胞亚群, CD4⁺ T 淋巴细胞数量减少与器官损伤具有最大相关性, 说明 SARS-CoV-2 感染主要影响 T 淋巴细胞, 特别是 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 淋巴细胞^[14, 16]。另多项研究发现, 重症患者比轻症患者更易出现淋巴细胞减少的情况, 表现为淋巴细胞减少患者中重症患者比例高于非重症患者, 且重症患者的总 T 淋巴细胞、CD4⁺ 和 CD8⁺ T 淋巴细胞计数都低于非重症患者^[15, 17]。LI-AO 等^[18]同时应用单细胞核酸测序和受体测序发现 COVID-19 重症患者肺中 CD8⁺ T 淋巴细胞克隆数明显减少, 而轻症患者肺中存在大量 CD8⁺ T 淋巴细胞克隆。此外, DIAO 等^[19]发现 COVID-19 患者 T 淋巴细胞不仅数量明显减少, 存活的细胞也处于功能衰竭状态, 且随着病情的加重, T 淋巴细胞衰竭标志物 PD-1 和 Tim-3 表达逐渐增多。重症患者中淋巴细胞呈持续显著下降状态, 但一项临床回顾性研究发现存活下来的重症患者入院第 1 周 T 淋巴细胞减少达到高峰, 第 2 周逐渐增加, 第 3 周恢复到轻症患者同样水平^[16]。这一系列数据表明淋巴细胞减少形成的免疫紊乱可能是导致病情恶化的原因^[14]。

2.3 淋巴细胞减少的机制 SARS-CoV-2 与严重急性呼吸综合征冠状病毒(SARS-CoV)一样, 主要通过病毒粒子上的 S 蛋白与血管紧张素转换酶 II (ACE2)受体结合进入宿主细胞, 虽然 ACE2 受体主要在肺组织 II 型肺泡上皮细胞中表达, 淋巴细胞上没

△ 通信作者, E-mail: dazhuichazi2013@163.com.
本文引用格式: 刘畅, 孙鑫, 李刚, 等. COVID-19 患者外周血淋巴细胞的变化及临床意义[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(15): 2284-2287.

有 ACE2 受体。但有研究提出, SARS-CoV-2 可能通过在淋巴细胞上表达的另一受体——CD147 直接侵袭淋巴细胞, 从而导致淋巴细胞计数的减少^[20-22]。在 SARS-CoV-2 感染早期, 病毒粒子经呼吸道黏膜扩散到肺后, 由于抗原刺激通常诱发机体产生特异性免疫应答, 淋巴细胞迁移于肺部而导致外周血淋巴细胞相对减少^[23]。当 CD8⁺ T 淋巴细胞不能有效清除病毒时, 机体会代偿性地增强 CD4⁺ T 淋巴细胞的功能使其处于活化状态, 白细胞介素(IL)-2R 的升高支持这一假设。被激活的 CD4⁺ T 淋巴细胞迅速增殖分化为 Th1 细胞, 产生巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)等细胞因子, 进而诱导 CD14⁺ CD16⁺ 单核细胞释放 IL-6 发挥非特异性免疫应答, 加速炎症反应进程并最终爆发细胞因子风暴^[23-25]。简单来说, 细胞因子风暴就是机体遭受病毒入侵, 体内细胞因子形成的正反馈循环。发生细胞因子风暴后, 机体为了维持个体生存和内环境稳定, 启动负反馈机制, 抑制淋巴细胞的增殖活化, 导致其数量加剧减少^[19]。COVID-19 患者的外周血 T 淋巴细胞计数与细胞因子水平(肿瘤坏死因子- α 、IL-6 和 IL-10)负相关证明了这一机制^[16, 19]。虽然外周血淋巴细胞数量减低, 但 CD4⁺、CD8⁺ T 淋巴细胞处于过度激活状态, 表现为 CD17⁺ T 淋巴细胞亚群的增加和 CD8⁺ T 淋巴细胞的高细胞毒性, 证明细胞因子风暴会加重组织损伤^[26]。并且感染后期过度的炎症反应会损伤淋巴细胞, 致其功能衰竭^[23, 27]。有研究表明, 淋巴细胞数量的减少与宿主自身也可能有关。老年人和慢性疾病患者通常存在慢性内皮功能障碍, 导致细胞连接解体、内皮细胞死亡、血-组织屏障破坏及白细胞黏附和渗出增强, 这或许可以解释老年人和慢性疾病者占比较大的重症 COVID-19 患者外周血淋巴细胞计数减少更加明显的情况^[28]。细胞凋亡是一种程序性死亡, 当淋巴细胞被动启动凋亡程序时, 淋巴数量也会显著降低。XIONG 等^[29]研究发现, SARS-CoV-2 可诱导淋巴细胞凋亡而引起 COVID-19 患者外周血淋巴细胞减少。

3 COVID-19 患者外周血淋巴细胞减少的临床意义

3.1 提示病情严重程度 病毒的致病机制包括直接诱导细胞病变和宿主的抗病毒免疫反应, 过度 and 异常的宿主免疫往往比病毒本身的损害更加严重, 导致机体发生免疫损伤和致命疾病^[24]。SARS-CoV、中东呼吸综合征冠状病毒和流感病毒等呼吸道病毒感染都会引发机体过度免疫, 造成淋巴细胞减少, 且淋巴细胞减少的程度通常反映机体免疫系统的损害程度和感染严重程度, 并可预测病情的发展^[16, 25, 27]。COVID-19 患者中同样普遍存在淋巴细胞减少的情况, 《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第七版)》已将淋巴细胞减少作为临床诊断 COVID-19 的参考指标^[5]。COVID-19 患者的外周血淋巴细胞随病情的发展逐渐减少^[23], 且重度患者淋巴细胞减少的发生率高

于轻度患者(84.6% vs. 44.4%)^[16], 提示淋巴细胞水平和减少数量与病情严重程度相关。淋巴细胞减少导致病情进一步恶化, 其中 CD8⁺ T 淋巴细胞耗竭是 COVID-19 发展为重症的关键因素, 这就解释了免疫功能低下的老年患者和有基础疾病者易发展为重症的原因^[19, 30]。

此外, 中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)反映机体免疫失衡状况, 是一个预测重症转化率的因素^[16]。临床医生可根据淋巴细胞在 COVID-19 患者中的减少情况, 对患者进行分型分级, 并根据 CD8⁺ T 淋巴细胞和 NLR 预测病情进展, 制订及时、正确的治疗策略, 在病情恶化早期实施干预措施, 避免患者向重症转化, 有利于降低病死率^[16, 31]。

3.2 预后判断 国家卫生健康委员会指出, 淋巴细胞进行性下降或 IL-6、乳酸进行性上升提示患者的不良预后^[5]。多项研究也认为, IL-6 和乳酸水平可以作为预后判断的独立因素, IL-6 的升高负反馈抑制 T 淋巴细胞介导的特异性免疫应答, 细胞因子风暴期间, 效应细胞的增多加剧无氧糖酵解, 大量乳酸释放, 促进 CD4⁺ T 淋巴细胞转化为 CD17⁺ T 淋巴细胞亚群, 并损害 CD8⁺ T 淋巴细胞的细胞杀伤能力, IL-6 和乳酸进行性升高可导致淋巴细胞的进行性衰竭, 患者最终发展为重症或死亡^[30, 32-33]。

COVID-19 重症患者病死率较高, 老年患者和基础疾病者死亡风险更大^[27]。DIAO 等^[19]在 499 例 COVID-19 患者中研究发现, 当总 T 淋巴细胞低于 800/ μ L 或 CD4⁺ T 淋巴细胞低于 400/ μ L 或 CD8⁺ T 淋巴细胞低于 300/ μ L 时, 患者面临高死亡风险。JIANG 等^[31]发现 112 例 COVID-19 患者经标准治疗后, CD4⁺、CD8⁺ T 淋巴细胞在病情缓解时进行性增多, 在病情恶化时进行性减少, 且 CD8⁺ T 淋巴细胞在 CD4⁺ T 淋巴细胞之后开始减少, 恢复较慢, 长期处于低水平状态。

淋巴细胞的数量和功能对于 COVID-19 患者的预后至关重要^[19], 临床应结合 IL-6、CD4⁺ T 淋巴细胞、CD8⁺ T 淋巴细胞进行预后判断。建议在感染早期侧重监测 CD4⁺ T 淋巴细胞, 疾病进展后期和恢复期侧重监测 CD8⁺ T 淋巴细胞, 以实施治疗指导和康复评估。

3.3 临床治疗指导 机体的过度免疫反应是 SARS-CoV-2 的主要致病机制, 因此缓解细胞因子风暴是治疗过程的必要手段。糖皮质激素具有广泛的抗炎作用, 常被用于病毒感染、自身免疫性疾病等的治疗, 因此理论上可用于治疗 COVID-19, 但在临床应用中可能由于抑制免疫反应延迟病毒清除, 对患者的病死率并没有影响。也有研究表明, 正确运用糖皮质激素能降低 SARS 重症患者的病死率, 减少住院时间, 且不参与继发性下呼吸道感染和其他并发症的发生。WHO 提出不应常规系统应用糖皮质激素, 使用前应

慎重考虑,仅适用于部分重症患者,并严格控制用药剂量和疗程^[9]。ZHOU 等^[24]依据 GM-CSF 和 IL-6 在细胞因子风暴发生中的重要作用,建议通过阻断 GM-CSF 或 IL-6 信号传导途径来抑制 SARS-CoV-2 诱导的细胞因子风暴,从而给予 T 淋巴细胞清除病毒的可能,避免患者病情恶化。托珠单抗是一种人源化 IL-6 受体抗体,可抑制 IL-6 与受体结合从而阻断 IL-6 的信号传导通路,此治疗方案已在临床试验中看到了效果,并被纳入到《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第七版)》中,用于 IL-6 高水平重症患者的治疗^[5]。此外胡家光等^[12]考虑使用胸腺肽类药物快速增强机体的细胞免疫功能,以在短时间内完成病毒的清除,在 9 例 CD4⁺ T 淋巴细胞显著下降的 COVID-19 患者中应用胸腺肽疗法有明显效果,提示胸腺肽疗法可作为 COVID-19 的补充治疗。

目前,没有针对 COVID-19 的特异性治疗方案,对 COVID-19 主要是抗病毒和对症治疗。免疫系统发挥着病毒清除的作用,然而淋巴细胞的减少使病毒清除减缓,避免淋巴细胞的减少和增加淋巴细胞的生成是可靠的抗病毒措施,临床上可以考虑通过这两个途径对患者进行治疗。

3.4 疫苗研发 SARS-CoV-2 和 SARS-CoV S 蛋白氨基酸序列同源性达 75%,SARS-CoV S 蛋白诱导的小鼠抗体可有效阻断 SARS-CoV-2 进入细胞的途径,表明可针对 S 蛋白表位设计新型疫苗^[34]。BARUAH 等^[35]运用免疫信息学方法,对 SARS-CoV-2 粒子表面糖蛋白中的细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)表位进行鉴定,5 个 CTL 表位(YLQPRTFLL,GVYFASTEK,EPVLKGVKL,VVNQNAQAL,WTAGAAAYY)经模拟显示发生免疫反应,可能成为疫苗开发的潜在抗原。AHMED 等^[36]根据 SARS-CoV-2 与 SARS-CoV 的遗传相似性,鉴定了一组 SARS-CoV S 蛋白和 N 蛋白上的 B 细胞和 T 淋巴细胞表位,可用于开发 SARS-CoV-2 疫苗。此外,卢子龙等^[37]提出以减少 T 淋巴细胞衰竭、增加记忆性 T 淋巴细胞为目标设计疫苗,或许可为疫苗开发提供全新有效思路。

4 小 结

细胞因子风暴是 COVID-19 患者病情恶化甚至死亡的主要元凶,CD4⁺ T 淋巴细胞参与细胞因子释放过程,在疾病早期开始减少,因此对 CD4⁺ T 淋巴细胞进行干预,或能避免炎症级联反应的发生;CD8⁺ T 淋巴细胞在病情进展后期显著减少,补充机体 CD8⁺ T 淋巴细胞有助于病毒的快速清除,并可抑制炎症反应。通过监测 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 淋巴细胞的动态变化,临床医生可把握病情进展和严重程度,给予治疗指导和预后判断。但目前没有明确的界值来判断病情,仍需进行更多的临床研究对这些指标进行监测^[5]。

参考文献

- [1] ZHU N,ZHANG D,WANG W,et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019 [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(8): 727-733.
- [2] CORONAVIRIDAE S V. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2 [J]. *Nat Microbiol*, 2020, 5(4): 536-544.
- [3] World Health Organization. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it [EB/OL]. (2020-02-11) [2020-06-10]. [https://www.who.int/zh/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/zh/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it).
- [4] CHAN J F, YUAN S F, KIN-HANG K, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster [J]. *Lancet*, 2020, 395(1223): 514-523.
- [5] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第七版) [EB/OL]. (2020-03-03) [2020-06-10]. <http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-03/04/5486705/files/ae61004f930d47598711a0d4cbf874a9.pdf>.
- [6] 王登峰, 雷利强. 病毒性肺炎患者外周血 T 淋巴细胞亚群水平检测结果 [J]. *临床医学研究与实践*, 2018, 3(16): 105-106.
- [7] CHEN J L. Pathogenicity and transmissibility of 2019-nCoV: A quick overview and comparison with other emerging viruses [J]. *Microbes Infect*, 2020, 22(2): 69-71.
- [8] WANG D, HU B, HU C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel Coronavirus-Infected pneumonia in Wuhan, China [J]. *JAMA*, 2020, 323(11): 1061-1069.
- [9] HUANG C, WANG Y, LI X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [J]. *Lancet*, 2020, 395(1223): 497-506.
- [10] GUAN W J, NI Z Y, HU Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(18): 1708-1720.
- [11] 庄俊华, 黄宪章, 石汉振, 等. 非典型肺炎病人免疫功能分析 [J]. *微循环学杂志*, 2003, 13(3): 6-8.
- [12] 胡家光, 蒋忠胜, 李旭, 等. 新型冠状病毒肺炎患者 16 例外周血 T 淋巴细胞亚群的变化及意义 [J]. *广东医学*, 2020, 41(8): 781-783.
- [13] SYED B A, JEELALL Y, PENNELL C E, et al. The role of immunological testing and intervention in reproductive medicine: a fertile collaboration? [J/OL]. (2017-11-20) [2020-06-10]. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/aji.12784>.
- [14] ZHENG Y S, HUANG Z, YING G, et al. Study of the lymphocyte change between COVID-19 and non-COVID-19 pneumonia cases suggesting other factors besides uncontrolled inflammation contributed to multi-organ injury

- [J/OL]. (2020-03-27)[2020-06-10]. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.19.20024885v4>.
- [15] CHEN G, WU D, GUO W, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019[J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(5):2620-2629.
- [16] 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 [J/OL]. (2020-02-22)[2020-06-10]. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.16.20023671v2>.
- [17] 周玉平, 朱传新, 万禧伟, 等. 咸宁地区 3 886 例发热、咳嗽患者临床特征与实验室检查结果分析[J]. *检验医学与临床*, 2020, 17(11):1541-1545.
- [18] LIAO M F, LIU Y, YUAN J, et al. The landscape of lung bronchoalveolar immune cells in COVID-19 revealed by single-cell RNA sequencing[J/OL]. (2020-02-26)[2020-06-10]. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.23.20026690v1>.
- [19] DIAO B, WANG C H, TAN Y J, et al. Reduction and functional exhaustion of T Cells in patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [J/OL]. (2020-02-20)[2020-06-10]. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.18.20024364v1>.
- [20] CHEN N, ZHOU M, DONG X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study[J]. *Lancet*, 2020, 395(10223):507-513.
- [21] XU X, CHEN P, WANG J, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission [J]. *Sci China Life Sci*, 2020, 63(3):457-460.
- [22] WAN S, YI Q, FAN S, et al. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP) [J/OL]. (2020-02-12)[2020-06-10]. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.10.20021832v1>.
- [23] WANG F, HOU H, LUO Y, et al. The laboratory tests and host immunity of COVID-19 patients with different severity of illness[J/OL]. (2020-04-23)[2020-06-10]. <https://insight.jci.org/articles/view/137799>.
- [24] ZHOU Y G, FU B Q, ZHENG X H, et al. Aberrant pathogenic GM-CSF⁺ T cells and inflammatory CD14⁺ CD16⁺ monocytes in severe pulmonary syndrome patients of a new coronavirus[J/OL]. (2020-02-20)[2020-06-10]. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.12.945576v1>.
- [25] LIN L, LU L, CAO W, et al. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection-a review of immune changes in patients with viral pneumonia [J]. *Emerg Microbes Infect*, 2020, 9(1):727-732.
- [26] XU Z, LEI S, WANG Y J, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome[J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8(4):420-422.
- [27] YANG X B, YUAN Y, XU J Q, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study[J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8(5):475-481.
- [28] BERMEJO-MARTIN J F, ALMANSA R, MENENDEZ R, et al. Lymphopenic community acquired pneumonia as signature of severe COVID-19 infection [J]. *J Infect*, 2020, 80(5):e23-e24.
- [29] XIONG Y, LIU Y, CAO L, et al. Transcriptomic characteristics of bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood mononuclear cells in COVID-19 patients[J]. *Emerg Microbes Infect*, 2020, 9(1):761-770.
- [30] YANG P H, DING Y B, XU Z, et al. Epidemiological and clinical features of COVID-19 patients with and without pneumonia in Beijing, China[J/OL]. (2020-03-03)[2020-06-10]. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.28.20028068v1>.
- [31] JIANG W L, ZHI Z, DI F, et al. Decreased counts of T lymphocyte subsets predict prognosis in SARS-CoV-2-Infected pneumonia in wuhan, China: a retrospective study [J/OL]. (2020-03-02)[2020-06-10]. https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3544850.
- [32] MORIOKA S, PERRY J, RAYMOND M H, et al. Efferocytosis induces a novel SLC program to promote glucose uptake and lactate release [J]. *Nature*, 2018, 563(7733):714-718.
- [33] PUCINO V, BOMBARDIERI M, PITZALIS C, et al. Lactate at the crossroads of metabolism, inflammation, and autoimmunity[J]. *Eur J Immunol*, 2017, 47(1):14-21.
- [34] ALEXANDRA C W, YOUNG-JUN P, TORTORICI M A, et al. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein[J]. *Cell*, 2020, 181(2):281-292.
- [35] BARUAH V, BOSE S. Immunoinformatics-aided identification of T cell and B cell epitopes in the surface glycoprotein of 2019-nCoV[J]. *J Med Virol*, 2020, 92(5):495-500.
- [36] AHMED S F, QUADEER A A, MCKAY M R. Preliminary identification of potential vaccine targets for the COVID-19 coronavirus (SARS-CoV-2) based on SARS-CoV immunological studies[J]. *Viruses*, 2020, 12(3):254-269.
- [37] 卢子龙, 何如愿, 江文洋, 等. COVID-19 患者临床特征及免疫功能分析[J]. *武汉大学学报(医学版)*, 2020, 41(4):529-532.