

DOI:10.12138/j.issn.1671-9638.20244581

· 综述 ·

SARS-CoV-2 S 蛋白引起呼吸道上皮细胞炎症反应的研究进展

刘兴健¹, 张华华², 张锐钢¹

(广东医科大学基础医学院 1. 生理学教研室; 2. 生物学教研室, 广东 湛江 524023)

[摘要] 严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 型(SARS-CoV-2)感染引起的肺炎对人类生命健康产生威胁,对社会经济造成巨大损失。病毒的结构蛋白刺突蛋白(S 蛋白)一直被认为主要介导病毒侵入宿主细胞。S 蛋白可独立于病毒引起多种细胞产生炎症反应,因此,了解 S 蛋白本身对呼吸道的影晌能够为防治新型冠状病毒感染提供新视角。本文对 SARS-CoV-2 结构蛋白 S 蛋白引起呼吸道上皮细胞炎症反应的可能机制、临床表现等方面的研究进展进行了梳理,以期为疾病的预防和治疗提供参考。

[关键词] SARS-CoV-2; S 蛋白; ACE2; 呼吸道炎症

[中图分类号] R181.3⁺2 R511

Advances in SARS-CoV-2 S protein-induced inflammatory response of respiratory epithelial cells

LIU Xing-jian¹, ZHANG Hua-hua², ZHANG Rui-gang¹ (1. Department of Physiology; 2. Department of Biology, School of Basic Medicine, Guangdong Medical University, Zhanjiang 524023, China)

[Abstract] Pneumonia caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection poses a threat to human life and health, resulting in great socio-economic losses. The structural protein spike protein (S protein) of viruses has always been considered to primarily mediate virus invasion into host cells. S protein can act independently of viruses and cause inflammatory reactions on a variety of cells, therefore, understanding the impact of S protein on the respiratory tract can provide a new perspective for the prevention and treatment of COVID-19. This article reviews the advances in the possible mechanisms and clinical manifestations of SARS-CoV-2 structural protein S protein-induced inflammatory response in respiratory epithelial cells, aiming to provide reference for the prevention and treatment of diseases.

[Key words] SARS-CoV-2; S protein; ACE2; respiratory tract inflammation

新型冠状病毒感染(COVID-19)是严重急性呼吸综合征冠状病毒 2(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)引起的传染病。病毒在全球的大流行曾给人类生命健康造成巨大威胁,使全球公共卫生面临巨大挑战。截至 2023 年 3 月 10 日,全球已确诊病例约 7.6 亿,确诊死亡病例约 692 万^[1]。COVID-19 表现因患者体征而异,疾病不同阶段最常见的临床症状包括发热、疲劳、咳

嗽、食欲不振、呼吸急促等^[2-3]。此外,还有咽喉痛、头痛、咯血、胸闷,以及恶心、呕吐等并发症^[4-5]。SARS-CoV-2 是一种单链 RNA 病毒,该病毒通过刺突蛋白(spike protein, S 蛋白)、血管紧张素转换酶 2(angiotensin-converting enzyme 2, ACE2)和跨膜丝氨酸蛋白酶 2(transmembrane protease serines 2, TMPRSS2)之间的作用机制感染宿主细胞。ACE2 和 TMPRSS2 在肺上皮细胞中高表达。S 蛋

[收稿日期] 2023-06-08

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82000008)

[作者简介] 刘兴健(1996-),男(汉族),甘肃省庆阳市人,硕士研究生,主要从事新冠病毒 S 蛋白引起呼吸道炎症的机制研究。

[通信作者] 张锐钢 E-mail: zrg2501@sina.com

白是 SARS-CoV-2 最重要的抗原,含有两个功能亚基:S1 含有受体结合域(RBD),负责识别受体 ACE2,S2 负责将 S 蛋白固定在细胞膜上并介导病毒与宿主细胞膜融合^[6]。S 蛋白已被发现在人和小鼠巨噬细胞^[7]、血管内皮细胞、Caco-2 中诱导炎症细胞因子和趋化因子,如白介素 6(IL-6)、白介素 1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、CXC 趋化因子配体 1(CXCL1)、CXC 趋化因子配体 2(CXCL2)和 C-C 趋化因子配体 2(CCL2)表达^[8-9]。此外,S 蛋白可引起细胞自噬和凋亡进而诱导炎症反应^[10]。因此,深入研究 SARS-CoV-2 S 蛋白引起呼吸道炎症的机制对于揭示病毒感染和防治具有重要意义。本综述将对 SARS-CoV-2 S 蛋白引起呼吸道炎症的机制做详细的讨论。

1 病毒结构及致病性

SARS-CoV-2 属于 Beta 冠状病毒,是一种包膜单链 RNA 病毒,病毒基因组编码 29 种不同的蛋白质,包括四种主要结构蛋白:S 蛋白、包膜蛋白(envelope protein, E 蛋白)、膜蛋白(membrane protein, M 蛋白)、核衣壳(nucleocapsid, N 蛋白)^[11]。SARS-CoV-2 通过自身 S 蛋白识别人体组织中的 ACE2 并结合,介导病毒进入宿主细胞^[12]。然而在与 ACE2 结合之前病毒蛋白必须折叠成能量稳定的状态,随后构象发生转变,以提供足够的能量来克服病毒和细胞膜之间的自然排斥^[13]。因此,S 蛋白在膜融合之前过渡到所谓的亚稳态这种低能状态。在 SARS-CoV-2 感染过程中,S 蛋白 S1/S2 被 furin 蛋白酶切割,随后在 TMPRSS2 的作用下激活 S2 亚基从而转变为低能状态,介导病毒 S 蛋白入侵宿主细胞^[14-16]。由此可见,ACE2 和 TMPRSS2 在 SARS-CoV-2 感染过程中发挥重要作用。研究^[17]表明,ACE2 是一种跨膜金属羧基酶,在肺、下呼吸道、鼻咽部等均有表达,免疫组织化学也已在鼻和支气管上皮细胞中检测到 ACE2 和 TMPRSS2,尽管与其他组织器官相比,ACE2 和 TMPRSS2 在气道上皮细胞中的表达水平较低,但病毒通常通过气道入侵宿主,从而引起呼吸道感染,导致 COVID-19。

2 S 蛋白引起呼吸道上皮细胞炎症反应的发病机制

2.1 SARS-CoV-2 S 蛋白引起鼻上皮细胞炎症反应的发病机制

SARS-CoV-2 通过自身 S 蛋白与受

体 ACE2 结合直接感染并引起细胞损伤,导致炎症反应。气道上皮细胞中,ACE2 在鼻上皮细胞中的表达最高,尤其是纤毛细胞、杯状细胞、支持细胞、基底细胞等^[18]。在鼻上皮细胞中高表达 ACE2 使得鼻成为该病毒的潜在靶点。鼻纤毛细胞主要通过摆动起到抗感染的生理防御作用。杯状细胞在鼻腔中分泌黏蛋白形成黏膜屏障以保护上皮细胞。因此,感染 SARS-CoV-2 后鼻上皮细胞的防御功能可能受到影响。从无基础病史的人隆鼻手术患者获得鼻上皮细胞,经不同浓度的 S 蛋白处理,qRT-PCR 检测到 ACE2 和 TMPRSS2 mRNA 的表达增加;此外,S 蛋白显著增加炎症细胞因子(IL-6 β 、IL-8 和 IL-5)及黏蛋白(MUC5AC/5B)的表达^[19]。黏蛋白过度表达会引起气道炎症和慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD),是 COVID-19 重症患者最大的危险相关因素^[20]。这表明 SARS-CoV-2 S 蛋白引起鼻上皮细胞的防御功能损伤,进而导致气道炎症。

2.2 SARS-CoV-2 S 蛋白引起气管/支气管上皮细胞炎症反应的发病机制

支气管上皮细胞是一种复杂的宿主防御系统,它们以基底柱状结构为基础,通过可清除黏液的纤毛细胞和能分泌黏液的无纤毛细胞等组成物理屏障,有效阻止多种有毒物质的侵害,同时还能产生和分泌大量化学介质和细胞因子,保护机体免受外界侵害。人支气管上皮细胞与主要病理生理疾病(如支气管肺癌、慢性支气管炎、支气管扩张、支气管狭窄等)有关^[21]。呼吸道中,ACE2 在支气管上皮细胞中的表达较低,单细胞 RNA 测序显示 TMPRSS2 在支气管的表达高于 ACE2。而原代人支气管上皮细胞(HBEC)中观察到 ACE2/TMPRSS2 双阳性细胞显著富集^[22]。支气管刷和支气管肺泡灌洗液分析显示,与健康受试者相比,COVID-19 患者的 ACE2 mRNA 上调三倍^[23]。这表明支气管上皮细胞是 SARS-CoV-2 的潜在靶点之一。IL-6 和 IL-8 是参与 COVID-19“细胞因子风暴”的两个关键分子。分析暴露于 SARS-CoV-2 S 蛋白的人支气管上皮细胞系(IB3-1)细胞培养上清液发现,IL-6 和 IL-8 蛋白浓度增加;qRT-PCR 检测到 mRNA 水平升高;对细胞分泌的蛋白检测发现 S 蛋白处理 24 h 可诱导 IL-6、IL-8、IL-9、FGF、G-CSF、GM-CSF、MCP-1 和 MIP-1 β 的释放增加^[24]。

自噬是细胞的一种降解过程。自噬诱导不可逆的自噬细胞死亡和自噬依赖性细胞凋亡,已被公认为是机体的一种防御和存活机制。正常情况下的自噬

可防止细胞死亡,而过度自噬可导致细胞死亡^[25-26]。研究^[10]发现,SARS-CoV-2 S 蛋白处理人源支气管上皮细胞系(16HBE14o-)后活性氧(ROS)水平显著上调,产生促炎细胞因子(IL-6、IL-1 和 TNF- α),并存在细胞自噬,同时,ROS 可调控自噬抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号传导,从而促进人支气管上皮细胞的凋亡和炎症反应。这表明 SARS-CoV-2 S 蛋白可引起支气管上皮细胞炎症和细胞凋亡,支气管损伤又会导致支气管炎、支气管狭窄等,进而导致肺部炎症和呼吸窘迫。另有研究^[27]发现,SARS-CoV-2 通过 S 蛋白与宿主 16HBE14o- 细胞上的 ACE2 相互作用进入细胞,病毒在这些细胞中复制可以维持 7 d 左右,且动态增加,并从感染细胞中释放;在受感染的细胞中参与免疫调节的 IL-4、IL-5、IL-10 和 IL-17 mRNA 表达上调,进一步导致免疫性细胞炎症反应。此外,SARS-CoV-2 S 蛋白可以激活人正常肺上皮细胞(BEAS-2B 细胞) I 型干扰素(IFN)和下游干扰素刺激基因(ISG)表达,qRT-PCR 和 Western blot(WB)分析发现,ACE2 表达和 IFN 效应子 JAK-STAT 信号激活,转录组分析显示 S 蛋白诱导一系列基因表达,包括 ISG 和 ACE2 等^[28]。这些研究表明 SARS-CoV-2 通过某些未知机制干扰支气管上皮细胞的先天免疫反应和应激反应,导致支气管上皮细胞损伤诱导炎症反应,进而导致肺组织严重炎症和长期 COVID-19 病程。

细胞迁移是正常细胞的基本功能之一,是机体正常生长发育的生理过程,也是活细胞普遍存在的一种运动形式。伤口愈合、免疫反应、炎症反应等过程都涉及细胞迁移^[29]。单细胞路径追踪和伤口愈合试验发现,在转染 ACE2 质粒的 BEAS-2B 细胞中,S 蛋白处理延迟了 BEAS-2B 细胞的迁移,这表明 S 蛋白引起支气管上皮细胞损伤和炎症反应,并减缓了细胞的自我损伤修复^[30]。MAPK 和 NF- κ B 信号通路在细胞迁移、炎症等方面起到重要的调节作用^[31],因此,S 蛋白可能通过影响 MAPK 和 NF- κ B 信号通路导致细胞迁移、损伤和炎症。

2.3 SARS-CoV-2 S 蛋白引起肺部炎症反应的发病机制

SARS-CoV-2 感染患者由最初的无症状或轻至中度症状,发展为重症患者,主要表现为严重的肺部受累、呼吸窘迫、系统血栓形成^[32]。肺泡是肺部气体交换的主要部位,是肺的功能单位。氧气从肺泡向血液弥散,依次经过肺泡内表面的液膜、肺泡上皮细胞膜、肺泡上皮与肺毛细血管内皮之间的间质、毛细血管的内皮细胞膜等。在肺部 ACE2 主要

在 II 型肺泡细胞表达,SARS-CoV-2 感染 II 型肺泡细胞,引起肺泡-毛细血管功能障碍,导致气体交换受损、血管渗漏和液体清除减少,这是重症 COVID-19 患者急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)的主要原因。COVID-19 相关的 ARDS 标志是弥漫性肺泡损伤,其特征是先天免疫细胞和上皮细胞过度分泌炎性细胞因子导致上皮细胞大量死亡^[33]。对 18 例 COVID-19 死亡患者的肺部尸检样本检测结果显示,症状发作至死亡时间 3~7 d 不等,组织病理学特征包括进行性弥漫性肺泡损伤伴过多的血栓形成,以及迟发性肺组织和血管重塑^[34]。在 SARS-CoV-2 S 蛋白诱导的人巨噬细胞中,检测到大量细胞因子和趋化因子的产生,主要是 IL-6 和 IL-8,而这些细胞因子和趋化因子又作用于人肺泡上皮细胞,进一步导致炎症介质分泌,并通过激活 JAK/STAT 途径损伤上皮屏障,导致肺泡上皮细胞炎症反应^[35]。通过 SARS-CoV-2 慢病毒感染雄性小鼠和巨噬细胞样 RAW264.7 (RAW)细胞,免疫荧光显示病毒在小鼠肺 II 型肺泡上皮细胞和巨噬细胞中共定位,肺部有明显病理变化,包括多灶性病变、炎性细胞浸润、肺泡壁增厚等,q-PCR 检测到 RAW 细胞 IL-6、IL-10 和 CD80 mRNA 水平升高^[36]。这表明病毒通过激活小鼠肺巨噬细胞诱导肺部炎症反应,与前述人肺上皮细胞中观察到的结果相同。因此,可以推测肺泡上皮细胞和激活的巨噬细胞可能协调肺部炎症并导致肺部炎症性肺泡损伤。

细胞因子风暴是机体受到感染后引起体液中多种细胞因子(如 TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-12、IFN- α 、IFN- β 、IFN- γ 、MCP-1 和 IL-8 等)迅速大量产生的现象,是引起 ARDS 和多脏器衰竭的重要原因^[37]。研究^[38]发现 COVID-19 与细胞因子风暴密切相关,而细胞因子风暴又会引起炎症的恶性循环和 ARDS。在 S 蛋白处理的 A549 细胞中,检测到细胞因子和趋化因子水平升高,包括 CSF-3(G-CSF)、GM-CSF、IFN γ 、IL-1 β 、IL-6、IL-8、IP-10(CXCL10)、CCL2、CCL3、CCL5、TNF α 、VEGF-A 和 FGF-2 等,进一步研究^[39]发现 S 蛋白通过 NF- κ B/MAPK 信号通路诱导这些细胞因子和趋化因子的产生。对武汉 150 例 COVID-19 患者临床检测结果推测 COVID-19 病死率可能与病毒激活细胞因子风暴有关^[40]。对 SARS-CoV-2 入院患者血浆细胞因子和趋化因子测量结果显示 IL1B、IL1RA、IL7、IL8、IL9、IL10、FGF、G-CSF、GM-CSF、MCP1、MIP1A、MIP1B、

PDGF、TNF α 、VEGF 等浓度高于健康患者^[41]。SARS-CoV-2 S 蛋白诱导细胞因子分泌增加,免疫细胞迁移到感染部位清除感染和吞噬损伤细胞,而这种极端免疫防御又进一步引发肺部炎症循环,导致持续性肺部炎症。另一项研究^[42]发现,SARS-CoV-2 S 蛋白可激活 A549 细胞血管紧张素 II 的 1 型受体(AT1)信号传导,通过 MAPK 激活转录调节分子 NF- κ B 和 AP-1/c-Fos,诱导 IL-6 释放。IL-6 是导致 COVID-19 重症患者免疫失调的细胞因子之一。此外,IL-6 分泌增加和其他细胞因子分泌水平升高引起的侵袭性组织损伤导致高炎症反应符合 COVID-19 疾病特征^[43]。

细胞衰老是由应激性损伤和某些生理过程引发的,其特征包括不可逆的细胞周期停滞、细胞损伤和代谢改变。衰老细胞分泌大量的可溶性因子,包括促炎细胞因子、趋化因子和血管生成因子等,统称为衰老相关分泌表型(senescence-associated secretory phenotype, SASP),这是细胞衰老的标志^[44]。衰老人肺细胞释放的某些炎症/SASP 因子(包括 IL-1 α 、IL-1 β 、IL-6、MCP-1、TNF α 和 MMP-1)是一些 COVID-19 患者细胞因子风暴的核心^[40]。据了解,SARS-CoV-2 可引起细胞衰老,在 SARS-CoV-2 S 蛋白诱导的 A549 细胞中,WB 分析显示衰老标志物表达水平升高;ROS 水平增加 3 倍;SASP 相关炎症分子 IL-1 α 和 IL-6 分泌增加^[45-46]。体内试验发现,假病毒感染导致小鼠体内肺细胞衰老和促炎的 SASP 表达,肺衰老细胞暴露于 SARS-CoV-2 可引起衰老标志物的表达增加,而 TLR-3 拮抗剂处理降低了 SARS-CoV-2 诱导的衰老标志物的表达,表明 TLR-3 感知病毒感染以促进细胞衰老^[47-48]。综上所述,这些研究结果表明 S 蛋白引起肺内皮细胞衰老,导致相关炎症分子释放进而产生炎症反应。

3 SARS-CoV-2 其它结构蛋白引起呼吸道炎症反应的发病机制

N 蛋白是 SARS-CoV-2 非常重要的结构蛋白之一,具有识别和结合 RNA 的能力,并将 RNA 基因组包装成螺旋核衣壳,这对于病毒复制和感染的启动很重要^[49]。尽管 S 蛋白在 SARS-CoV-2 感染过程中发挥重要作用,但 N 蛋白可诱导 6~8 周龄 C57BL/6 小鼠急性炎症反应,小鼠肺白细胞浸润,肺泡增厚,促炎细胞因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 和 IFN- γ 的浓度增加^[50]。一项前瞻性研究^[51]结果显

示,N 蛋白可引起小鼠气道和 BEAS-2B 细胞炎症反应,N 蛋白与 Smad3 相互作用,通过 miR-145 下调囊性纤维化跨膜调节因子(CFTR)的表达导致 Cl⁻ 积累,并通过激活 Cl⁻ 感应蛋白血清糖皮质激素调节激酶 1(SGK1)引发气道炎症反应;Cl⁻ 过多积累通过 NF- κ B-磷酸二酯酶 4(PDE4)-cAMP 信号通路导致 CFTR 功能障碍,又导致持续的 Cl⁻ 积累和气道炎症反应。因此,除 S 蛋白外,也应关注 SARS-CoV-2 其他结构蛋白对宿主的影响。

4 针对 SARS-CoV-2 S 蛋白的疫苗和未来展望

SARS-CoV-2 S 蛋白在介导病毒进入宿主细胞中起着关键作用。因此,大多数针对 SARS-CoV-2 治疗的中和单克隆抗体和候选疫苗都以 S 蛋白为靶标^[52]。恢复期血清已被用于预防和治疗传染病^[53]。在 SARS-CoV-2 大流行初期,很少有有效的方法用于 COVID-19 患者,这使得恢复期血清疗法成为一种有前途的治疗策略。然而随着病毒突变,位于 S 蛋白上的变异表现出对恢复期血清中抗体的中和抗性。研究^[54]表明,与原始毒株相比,恢复期血清对 SARS-CoV-2 变异株的中和活性降低。迄今为止,大多数获得许可或开发的中和单克隆抗体都是以 SARS-CoV-2 的 S 蛋白为靶点,抑制 S 蛋白与 ACE2 之间的相互作用^[55]。其中,大多数单克隆抗体靶向 S 蛋白 RBD,因此,SARS-CoV-2 S 蛋白突变,尤其是 RBD 突变可能会影响中和单克隆抗体的治疗效果。研究发现 β 和 γ 变异株对多种中和单克隆抗体具有耐药性,包括 REGN10933 (Casirivimab),LY-CoV555 (Bamlanivimab) 和 LY-CoV016 (Etesevimab)等已经被批准用于紧急治疗 COVID-19 的单克隆抗体。Omicron 谱系也对大多数单克隆抗体具有耐药性^[56]。尽管目前关于 SARS-CoV-2 S 蛋白突变对抗体的耐药性研究有限,但仍有一些方式可以将突变逃逸的风险降至最低,针对 SARS-CoV-2 S 蛋白的疫苗和诊疗方法仍有广阔的发展空间。在疫苗方面,随着大规模 III 期临床试验的进行,对于疫苗安全性和有效性的了解将逐渐完善,对疫苗的长期保护效果还需进行深入研究。此外,随着更多候选疫苗进入临床试验,疫苗的研发策略有望更加多样化,以满足不同人群的需求。在诊疗方面,预计会有更多的快速诊断试剂盒开发出来,以提供更加准确和高效的 SARS-CoV-2 感染检测。同时,疫苗辅助治疗也是一个有潜力的领域,值

得进一步研究和探索。

尽管在临床和临床前试验中有数百种 SARS-CoV-2 候选疫苗,但针对 SARS-CoV-2 变异株的高效抗体仍然是重大挑战,针对 S 蛋白的全长或部分片段的抗体仍是首要选择。基于目前的候选疫苗设计更优化的疫苗是未来疫苗设计的手段之一,目前 SARS-CoV-2 疫苗的一些不足可能会得到很大改进,包括产生有效中和抗体,长时间保持中和抗体水平,减少疫苗接种时间间隔或减少疫苗接种次数,以及防止流行的 SARS-CoV-2 变体和一系列大流行病毒等。

5 小结

SARS-CoV-2 引起的 COVID-19 疫情给全球范围内的公共卫生和世界经济带来了巨大的挑战。了解病毒感染机制是开发有效治疗方法和疫苗的关键。本文就 SARS-CoV-2 S 蛋白引起呼吸道炎症反应的可能机制做了简要概括。在 SARS-CoV-2 的感染过程中,S 蛋白起着关键作用,其介导病毒与宿主细胞的结合和入侵,在感染初期导致呼吸道上皮细胞炎症反应的启动。S 蛋白不仅在病毒感染的过程中发挥重要作用,还能独立于病毒在体内外诱导炎症反应,其诱导呼吸道上皮细胞损伤、凋亡、衰老和炎症反应都存在有力的证据,对于其引起的炎症反应的治疗也已被报道。尽管各种药物抑制 S 蛋白引起的炎症反应效果较为明显,但还需进一步验证并进行临床试验,短时间内用于治疗病毒 S 蛋白引起的疾病仍需很多工作。

随着病毒的不断突变和疫苗接种,SARS-CoV-2 感染的致死率已经较低,很多人感染过病毒,大多数人群已产生对该病毒感染的免疫防御,对 SARS-CoV-2 感染的防控有所松弛。然而,病毒在时刻变异,从最初的毒株到现在的 Omicron,以及最新的 Omicron 变异株如 BQ.1、XBB 等,都具有极强的传染性。了解 Omicron 免疫逃逸和宿主免疫应答的确切机制,发现病毒关键表位,将有助于开发更好的疫苗和针对 SARS-CoV-2 变异株的中和单克隆抗体。应继续进行对 SARS-CoV-2 及其 S 蛋白的相关研究,进一步了解其对呼吸道方面的影响,为预防和治疗 S 蛋白引起的各种疾病及其并发症提供临床参考。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

[参考文献]

- [1] World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic[EB/OL]. [2023 - 05 - 05]. https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019?gclid=Cj0KCQjwlvT8BRDeARIsAACRFiW_AoKe8cr7J7MyGq460jb4LEDnznIAUBkEXISSPxIfKCLbfmxjYgUaAriBEALw_wcB.
- [2] Xu XW, Wu XX, Jiang XG, et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series[J]. *BMJ*, 2020, 368: m606.
- [3] Chen NS, 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.
- [4] Wu ZY, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention[J]. *JAMA*, 2020, 323(13): 1239 - 1242.
- [5] Han CQ, Duan CH, Zhang SY, et al. Digestive symptoms in COVID-19 patients with mild disease severity: clinical presentation, stool viral RNA testing, and outcomes[J]. *Am J Gastroenterol*, 2020, 115(6): 916 - 923.
- [6] Chen Y, Guo Y, Pan YH, et al. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 525(1): 135 - 140.
- [7] Khan S, Shafiei MS, Longoria C, et al. SARS-CoV-2 spike protein induces inflammation via TLR2-dependent activation of the NF- κ B pathway[J]. *Elife*, 2021, 10: e68563.
- [8] Corpetti C, Del Re A, Seguelia L, et al. Cannabidiol inhibits SARS-CoV-2 spike (S) protein-induced cytotoxicity and inflammation through a PPAR γ -dependent TLR4/NLRP3/caspase-1 signaling suppression in Caco-2 cell line[J]. *Phytother Res*, 2021, 35(12): 6893 - 6903.
- [9] Robles JP, Zamora M, Adan-Castro E, et al. The spike protein of SARS-CoV-2 induces endothelial inflammation through integrin α 5 β 1 and NF- κ B signaling[J]. *J Biol Chem*, 2022, 298 (3): 101695.
- [10] Li F, Li JY, Wang PH, et al. SARS-CoV-2 spike promotes inflammation and apoptosis through autophagy by ROS-suppressed PI3K/AKT/mTOR signaling [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2021, 1867(12): 166260.
- [11] Lamers MM, Haagmans BL. SARS-CoV-2 pathogenesis[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2022, 20(5): 270 - 284.
- [12] Jackson CB, Farzan M, Chen B, et al. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2022, 23 (1): 3 - 20.
- [13] Marcink TC, Yariv E, Rybkina K, et al. Hijacking the fusion complex of human parainfluenza virus as an antiviral strategy

- [J]. *mBio*, 2020, 11(1): e03203–19.
- [14] Essalmani R, Jain J, Susan-Resiga D, et al. Distinctive roles of Furin and TMPRSS2 in SARS-CoV-2 infectivity[J]. *J Virol*, 2022, 96(8): e0012822.
- [15] Peacock TP, Goldhill DH, Zhou J, et al. The Furin cleavage site in the SARS-CoV-2 spike protein is required for transmission in ferrets[J]. *Nat Microbiol*, 2021, 6(7): 899–909.
- [16] Tang T, Jaimes JA, Bidon MK, et al. Proteolytic activation of SARS-CoV-2 spike at the S1/S2 boundary: potential role of proteases beyond Furin[J]. *ACS Infect Dis*, 2021, 7(2): 264–272.
- [17] Wiese O, Zemlin AE, Pillay TS. Molecules in pathogenesis: angiotensin converting enzyme 2 (ACE2)[J]. *J Clin Pathol*, 2021, 74(5): 285–290.
- [18] Ryu G, Shin HW. SARS-CoV-2 infection of airway epithelial cells[J]. *Immune Netw*, 2021, 21(1): e3.
- [19] Lee S, Na HG, Choi YS, et al. SARS-CoV-2 induces expression of cytokine and MUC5AC/5B in human nasal epithelial cell through ACE 2 receptor[J]. *Biomed Res Int*, 2022, 2022; 2743046.
- [20] Jain V, Yuan JM. Predictive symptoms and comorbidities for severe COVID-19 and intensive care unit admission: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Int J Public Health*, 2020, 65(5): 533–546.
- [21] 赵顺英, 江载芳, 申昆玲. 支气管上皮细胞与哮喘[J]. *国外医学(儿科学分册)*, 2000, 27(1): 1–3.
Zhao SY, Jiang ZF, Shen KL. Bronchial epithelia and asthma [J]. *Foreign Medical Sciences(Section of Pediatrics)*, 2000, 27(1): 1–3.
- [22] Lukassen S, Chua RL, Trefzer T, et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2 and TMPRSS2 are primarily expressed in bronchial transient secretory cells [J]. *EMBO J*, 2020, 39(10): e105114.
- [23] Chua RL, Lukassen S, Trump S, et al. COVID-19 severity correlates with airway epithelium-immune cell interactions identified by single-cell analysis[J]. *Nat Biotechnol*, 2020, 38(8): 970–979.
- [24] Gasparello J, D’Aversa E, Papi C, et al. Sulforaphane inhibits the expression of interleukin-6 and interleukin-8 induced in bronchial epithelial IB3-1 cells by exposure to the SARS-CoV-2 Spike protein[J]. *Phytomedicine*, 2021, 87: 153583.
- [25] Levy JMM, Towers CG, Thorburn A. Targeting autophagy in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17(9): 528–542.
- [26] Chang WL, Bai J, Tian SB, et al. Autophagy protects gastric mucosal epithelial cells from ethanol-induced oxidative damage via mTOR signaling pathway[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2017, 242(10): 1025–1033.
- [27] Liao Y, Li XQ, Mou TW, et al. Distinct infection process of SARS-CoV-2 in human bronchial epithelial cell lines [J]. *J Med Virol*, 2020, 92(11): 2830–2838.
- [28] Zhou Y, Wang M, Li YH, et al. SARS-CoV-2 spike protein enhances ACE2 expression via facilitating interferon effects in bronchial epithelium[J]. *Immunol Lett*, 2021, 237: 33–41.
- [29] Worbs T, Hammerschmidt SI, Förster R. Dendritic cell migration in health and disease[J]. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17(1): 30–48.
- [30] Thuy PX, Bao TDD, Moon EY. Ursodeoxycholic acid ameliorates cell migration retarded by the SARS-CoV-2 spike protein in BEAS-2B human bronchial epithelial cells[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 150: 113021.
- [31] Ren XJ, Han LY, Li YX, et al. Isorhamnetin attenuates TNF- α -induced inflammation, proliferation, and migration in human bronchial epithelial cells via MAPK and NF- κ B pathways[J]. *Anat Rec*, 2021, 304(4): 901–913.
- [32] Parra-Medina R, Herrera S, Mejía J. Comments to: a systematic review of pathological findings in COVID-19: a pathophysiological timeline and possible mechanisms of disease progression[J]. *Mod Pathol*, 2021, 34(8): 1608–1609.
- [33] Ragab D, Salah Eldin H, Taeimah M, et al. The COVID-19 cytokine storm; what we know so far [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1446.
- [34] D’Agnillo F, Walters KA, Xiao YL, et al. Lung epithelial and endothelial damage, loss of tissue repair, inhibition of fibrinolysis, and cellular senescence in fatal COVID-19[J]. *Sci Transl Med*, 2021, 13(620): eabj7790.
- [35] Barilli A, Visigalli R, Ferrari F, et al. Immune-mediated inflammatory responses of alveolar epithelial cells; implications for COVID-19 lung pathology [J]. *Biomedicines*, 2022, 10(3): 618.
- [36] Cao XL, Tian Y, Nguyen V, et al. Spike protein of SARS-CoV-2 activates macrophages and contributes to induction of acute lung inflammation in male mice[J]. *FASEB J*, 2021, 35(9): e21801.
- [37] Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine storm [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(23): 2255–2273.
- [38] Hirano T, Murakami M. COVID-19: A new virus, but a familiar receptor and cytokine release syndrome [J]. *Immunity*, 2020, 52(5): 731–733.
- [39] Sharma VK, Prateeksha, Singh SP, et al. Nanocurcumin potently inhibits SARS-CoV-2 spike protein-induced cytokine storm by deactivation of MAPK/NF- κ B signaling in epithelial cells[J]. *ACS Appl Bio Mater*, 2022, 5(2): 483–491.
- [40] Ruan QR, Yang K, Wang WX, et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China [J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46(5): 846–848.
- [41] Huang CL, Wang YM, Li XW, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [J]. *Lancet*, 2020, 395(10223): 497–506.
- [42] Patra T, Meyer K, Geerling L, et al. SARS-CoV-2 spike protein promotes IL-6 trans-signaling by activation of angiotensin II receptor signaling in epithelial cells [J]. *PLoS Pathog*, 2020, 16(12): e1009128.
- [43] Zhu JY, Pang JL, Ji P, et al. Elevated interleukin-6 is associa-

- ted with severity of COVID-19: a Meta-analysis[J]. J Med Virol, 2021, 93(1): 35 - 37.
- [44] Coppé JP, Desprez PY, Krtolica A, et al. The senescence-associated secretory phenotype: the dark side of tumor suppression[J]. Annu Rev Pathol, 2010, 5: 99 - 118.
- [45] Zheng HM, Huang QJ, Huang SC, et al. Senescence inducer shikonin ROS-dependently suppressed lung cancer progression [J]. Front Pharmacol, 2018, 9: 519.
- [46] Meyer K, Patra T, Vijayamahantesh, et al. SARS-CoV-2 spike protein induces paracrine senescence and leukocyte adhesion in endothelial cells[J]. J Virol, 2021, 95(17): e0079421.
- [47] Camell CD, Yousefzadeh MJ, Zhu Y, et al. Senolytics reduce coronavirus-related mortality in old mice[J]. Science, 2021, 373(6552): eabe4832.
- [48] Tripathi U, Nchioua R, Prata LGPL, et al. SARS-CoV-2 causes senescence in human cells and exacerbates the senescence-associated secretory phenotype through TLR-3 [J]. Aging (Albany NY), 2021, 13(18): 21838 - 21854.
- [49] Bai ZH, Cao Y, Liu WJ, et al. The SARS-CoV-2 nucleocapsid protein and its role in viral structure, biological functions, and a potential target for drug or vaccine mitigation[J]. Viruses, 2021, 13(6): 1115.
- [50] Xia J, Tang WQ, Wang JM, et al. SARS-CoV-2 N protein induces acute lung injury in mice via NF- κ B activation[J]. Front Immunol, 2021, 12: 791753.
- [51] Chen L, Guan WJ, Qiu ZE, et al. SARS-CoV-2 nucleocapsid protein triggers hyperinflammation via protein-protein interaction-mediated intracellular Cl⁻ accumulation in respiratory epithelium[J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1): 255.
- [52] Dhama K, Sharun K, Tiwari R, et al. COVID-19, an emerging coronavirus infection; advances and prospects in designing and developing vaccines, immunotherapeutics, and therapeutics[J]. Hum Vaccin Immunother, 2020, 16(6): 1232 - 1238.
- [53] Marano G, Vaglio S, Pupella S, et al. Convalescent plasma: new evidence for an old therapeutic tool?[J]. Blood Transfus, 2016, 14(2): 152 - 157.
- [54] Shen XY, Tang HL, McDanal C, et al. SARS-CoV-2 variant B. 1. 1. 7 is susceptible to neutralizing antibodies elicited by ancestral spike vaccines[J]. Cell Host Microbe, 2021, 29(4): 529 - 539. e3.
- [55] He XM, He C, Hong WQ, et al. Research progress in spike mutations of SARS-CoV-2 variants and vaccine development [J]. Med Res Rev, 2023, 43(4): 932 - 971.
- [56] Focosi D, Maggi F. Neutralising antibody escape of SARS-CoV-2 spike protein; risk assessment for antibody-based COVID-19 therapeutics and vaccines[J]. Rev Med Virol, 2021, 31(6): e2231.

(本文编辑:翟若南)

本文引用格式:刘兴健,张华华,张锐钢. SARS-CoV-2 S蛋白引起呼吸道上皮细胞炎症反应的研究进展[J]. 中国感染控制杂志, 2024,23(1): 112 - 118. DOI: 10. 12138/j. issn. 1671 - 9638. 20244581.

Cite this article as: LIU Xing-jian, ZHANG Hua-hua, ZHANG Rui-gang. Advances in SARS-CoV-2 S protein-induced inflammatory response of respiratory epithelial cells[J]. Chin J Infect Control, 2024, 23(1): 112 - 118. DOI: 10. 12138/j. issn. 1671 - 9638. 20244581.