

COVID-19免疫学研究现状分析

王邦惠

青海大学附属医院, 青海 西宁

收稿日期: 2024年4月23日; 录用日期: 2024年4月29日; 发布日期: 2024年6月26日

摘要

新型冠状病毒肺炎(COVID-19)是由SARS-CoV-2引起的一种疾病, 能够导致人类轻度至重度感染, 严重急性呼吸系统综合征冠状病毒2型感染具有广泛的临床表现, 从无症状到有症状, 包括呼吸道症状、发烧、呼吸急促、咳嗽、呼吸困难和病毒性肺炎, 在严重病例中, 还包括肺炎、严重急性呼吸系统综合征、心力衰竭、肾衰竭, 甚至死亡。然而, 与新冠肺炎相关的主要死亡原因是呼吸衰竭, 其次是感染性休克、肾衰竭、出血和心力衰竭。为了遏制这一流行病, 使用快速技术进行正确诊断起着至关重要的作用。近年来, COVID-19血清学及免疫学变化的研究受到了广泛关注。

关键词

COVID-19, 免疫学, 血清学

Analysis of the Current Status of COVID-19 Immunology Studies

Banghui Wang

Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Apr. 23rd, 2024; accepted: Apr. 29th, 2024; published: Jun. 26th, 2024

Abstract

COVID-19 is a disease caused by SARS-CoV-2, can cause mild to severe infection in humans, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection with a wide range of clinical manifestations, from asymptomatic to symptomatic, including respiratory symptoms, fever, shortness of breath, cough, dyspnea and viral pneumonia, in severe cases, including pneumonia, severe acute respiratory syndrome, heart failure, kidney failure, and even death. However, the leading cause of death associated with COVID-19 was respiratory failure, followed by septic shock, renal failure, bleeding, and heart failure. To contain this epidemic, correct diagnosis using rapid techniques plays a vital

role. Recently, the serological and immunological changes of COVID-19 have received much attention.

Keywords

COVID-19, Immunology, Serology

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

冠状病毒是具有线性正链 RNA 基因组的大型包膜病毒这是人类呼吸道感染的主要原因。肺炎和急性呼吸窘迫综合征是新型冠状病毒肺炎的主要并发症。SARS-CoV-2 感染可激活先天性和适应性免疫反应，并在疾病后期导致大量炎症反应[1]。这些不受控制的炎症反应可能导致局部和全身组织损伤。在严重冠状病毒肺炎患者中，嗜酸性粒细胞减少和淋巴细胞减少以及 CD4 和 CD8 T 细胞、B 细胞和自然杀伤(NK)细胞的频率严重降低是一个常见特征。COVID-19 的严重程度取决于以血清促炎细胞因子水平升高为特征的细胞因子风暴的发展。此外，抗 SARS-CoV-2 的 IgG-、IgM-和 IgA-特异性抗体可以在大多数患者中检测到，COVID-19 的快速诊断对于遏制病毒传播和启动适当治疗至关重要。现就 COVID-19 一些相关血清学及免疫学指标的改变进行探究。

2. 免疫球蛋白

IgA 由两条重链和两条轻链组成，每条重链都有一个可变区和恒定区。可变区是 IgA 识别并结合抗原的部分，而恒定区则负责与效应器细胞(如巨噬细胞、中性粒细胞等)结合，从而引发免疫反应，通过其 Fc 段与黏膜表面的受体结合，形成免疫屏障，阻止病原体通过黏膜侵入人体。IgA 在黏膜表面含量最高，但也存在于血清中，在 COVID-19 患者症状出现的第一周内出现，之后滴度会迅速衰减[2]。在有症状的新冠肺炎患者中，IgA 抗体检测的中位持续时间约为 5 天[3]。

IgG 是血液中含有最高的免疫球蛋白之一，其呈现出一种 Y 型结构，含有四条肽链。在其分子的两端，各有一个抗原结合片段(Fab)，负责与抗原结合；而在中间部分，则有一个可结晶片段(Fc)，负责与效应细胞(如巨噬细胞、自然杀伤细胞等)结合，从而发挥免疫作用。IgG 可提供更持久的免疫力在 COVID-19 患者症状出现后约 7~14 日，大多数患者可检测到 SARS-CoV-2 抗严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 的 IgG [2]。在有症状的新冠肺炎患者中，IgG 检测时间为 14 天。在 COVID-19 聚合酶链反应(PCR)确诊的个体中，IgG 滴度在诊断后至少可保持稳定 4~6 个月，IgG 抗体表明以前接触过 SARS-CoV-2 病毒感染[3]。

IgM 在五中免疫球蛋白中分子量最大，主要由脾脏和淋巴结中的浆细胞分泌合成。IgM 在人体免疫系统中扮演着重要的角色，特别是在对抗初次感染的病原体时，它常常是最早出现的抗体[4]。COVID-19 患者在症状出现后 3~60 天内可检测到 IgM。在有症状的新冠肺炎患者中，IgM 抗体检测的中位持续时间为 5 天[5]。IgM ELISA 的检测效率高于 RT-qPCR，IgM 抗体的存在表明最近接触过病毒感染[3]。因此，免疫诊断分析对于支持新冠肺炎疫苗的开发也非常关键。这进一步有助于确定非活动感染人群的感染程度[5]。

3. 白细胞

白细胞通常也被称为免疫细胞，有细胞核能作变形运动。白细胞一般有活跃的移动能力，它们可以从血管内迁移到血管外，或从血管外组织迁移到血管内。因此，白细胞除存在于血液和淋巴中外，也广泛存在于血管、淋巴管以外的组织中。白细胞吞噬异物产生抗体，在机体损伤治愈、抗御病原的入侵和对疾病的免疫方面起着重要的作用。一项涉及 41 名重症患者的研究表明，重症监护病房(ICU)的入院和死亡率与中性粒细胞增多症和淋巴细胞减少症有关[6]。另一项研究报告了 85 名死于该病的患者中淋巴细胞减少症(77.6%)和血小板减少症(41.2%)的显著频率。严重 SARS-CoV-2 感染的一个特征是淋巴细胞减少，单核细胞、嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞的百分比降低[7]。严重病例的另一个特征是中性粒细胞计数和中性粒细胞与淋巴细胞的比值增加。具有这些特征的患者病情严重程度较高，临床预后较差[8]。

中性粒细胞数量和中性粒细胞淋巴细胞比率(NLR)的显著增加在轻度病例中并不令人惊讶。在大多数严重的新型冠状病毒肺炎病例中观察到显著的淋巴细胞减少，表明免疫系统受损[9]。因此，可以说，在新型冠状病毒肺炎中，中性粒细胞和白细胞以及淋巴细胞有助于增强 CS (细胞因子风暴)。几项研究报告了 19 名住院新冠肺炎患者中的嗜酸性粒细胞减少症[10]。约 82%的致命病例表现出明显的嗜酸性粒细胞减少。然而，早期疾病和轻度病例没有出现嗜酸性粒细胞减少[11]。此外，Lucas 等人的一项研究单核细胞、低密度中性粒细胞和嗜酸性粒细胞的增加与疾病严重程度相关。研究还显示，在新型冠状病毒肺炎患者中也有类似的报告，证实嗜碱性粒细胞和嗜酸性粒细胞的增加与新型冠状病毒肺炎的严重程度之间存在关系，这两种细胞在严重疾病期间都是最具活力的细胞群[12]，这表明它们对抗病毒防御和免疫病理学有重要贡献。

对冠状病毒肺炎 19 例患者支气管肺泡灌洗液(BALF)的 scRNA-seq 分析表明，在严重 SARS-CoV-2 患者中，单核吞噬细胞(MNPs)约占 BALF 细胞总数的 80%，在轻度疾病中占 60%，在健康对照组中占 40%。该成分的进一步特征是炎症衍生巨噬细胞的可用性增加，而疾病严重程度增加的患者中组织驻留的肺泡巨噬细胞相对较少[13]。此外，SARS-CoV-2 感染患者体内的巨噬细胞具有上调的基因，因此，巨噬细胞与组织修复和促进纤维化生成的基因(如肝硬化)相关[14]。这可能进一步解释了机械通气患者出现的纤维化并发症，也可能解释了浸润性巨噬细胞的破坏作用可能会扩散到急性炎症的进展之外[6]。

4. T 淋巴细胞

细胞免疫是人体重要的防御系统，T 淋巴细胞亚群是免疫细胞群的重要组成部分，也是检测细胞免疫功能的重要指标。约 70%的外周血淋巴细胞是 T 细胞，并表达与分化(CD3)相关的 T 细胞受体(TcR)。两个主要的 T 细胞群体表达 CD4 或 CD8 分子。CD4 T 细胞通常被认为是 T 辅助细胞群，因为它们的生产性增殖导致 B 细胞的活化和成熟，从而产生抗体来包含和中和细菌和寄生虫抗原。CD8 细胞协调对病毒和癌症抗原的细胞毒性反应。第三组 T 细胞抑制活化的 CD4 或 CD8 T 淋巴细胞的增殖反应，称为调节性 T 细胞(Tregs)。大多数 Tregs 表达 CD4 部分，尽管 Tregs 也可以是 CD8 T 细胞。所有 Tregs 都表达标记 FoxP3。Treg 细胞激活是抗原特异性的，这意味着 Treg 的抑制活性是抗原依赖性的。某些细胞因子(如 IL-10)增强 Tregs，从而抑制 T 细胞活化。

细胞免疫学的最新研究发现，在高度慢性病毒感染中，CD8 T 细胞无法维持长期激活，并进入“衰竭”阶段。并不是所有抗原特异性都同样容易耗尽，这种不同的 T 细胞耗尽和 T 细胞反应沉默可以在宿主之间甚至在同一宿主内观察到。耗型 T 细胞(Tex)是表位特异性的，与无能性 T 细胞不同。高密度慢性病毒感染可能会，也可能不会，通过细胞凋亡导致特定 Tex 亚群的耗竭。Tex 表达某些特定标记，包括 CD279 (程序性细胞死亡标记-1, PD-1)和 CD366 (T 细胞免疫球蛋白和粘蛋白域-3, Tim-3)，并产生或

被某些细胞因子调节, 包括 IL-10。Tex 细胞的特征是效应器功能的逐渐丧失、抑制性受体的持续高表达、代谢失调、记忆力差和自我更新能力差, 以及不同的转录和表观遗传程序。PD-1 (CD279) 和 Tim-3 (CD366) 表达是 T 细胞耗竭的关键检查点, Tex 的其他几个生物标志物也是如此。事实上, 体外 IL-10 阻断或施用 IL-2 可以超越 PD-1 抑制信号传导, 可以在实验环境中逆转 T 细胞耗竭。简而言之, Tex 是异构的, 包括具有独特特征和对检查点封锁的响应的祖细胞和终末子集[14] [15] [16] [17] [18]。

简而言之, 迄今为止关于 Tex 的证据与 Diao 及其合作者报告的初步观察结果具有相当大的临床相关性。他们的数据表明, 确诊 COVID-19 患者的循环 CD4 和 CD8 T 细胞中存在显著的 T 细胞减少。这些患者的血清 IL-6、IL-10 和 TNF- α 水平显著升高。进一步分析显示, 随着患者从前驱症状恶化为需要重症监护的症状性 COVID-19, PD-1 CD8 和 Tim-3 CD8 亚群逐渐增加。综上所述, 所报告的资料表明, 确诊的 COVID-19 患者中出现了 Tex。如果要复制这些发现, 那么临床研究科学家应该制定 COVID-19 的诊断方案, 包括 CD8 CD279 的流式细胞术评估, 以及 CD8 CD366 亚群的良好测量。以 CD8 CD279 为主的患者低/中应加入强有力的免疫治疗方案, 通过阻断 PD-1/PD-1L 通路和/或 Tim3 通路恢复 CD8 细胞毒性潜力。相比之下, 姑息治疗只应提供给 CD8 CD366 患者高的, 因为 Tex 可能会压倒他们的细胞免疫监测。目前尚不清楚两个确定的 Tex 亚群是否受到性腺激素的不同调节, 也就是说, 雌激素或睾酮是否会对中间期或晚期 Tex 产生不同的影响, 或者根本不影响 Tex。迄今为止的临床和流行病学观察表明, 男性比女性更容易感染新冠肺炎。数据还显示, 老年人比年轻患者群体更容易感染 19 型冠状病毒。所以, 有可能是因为 Tex 加剧了免疫衰老。我们还认为, 上述类型的 AI 算法将被发现与 COVID-19 相关[19]。这在这里特别重要, 因为它可以在 COVID-19 患者的免疫病理诊断和定向免疫治疗干预中产生重要的临床益处。例如, 专门的 AI 算法可以建立从免疫衰退和 T 细胞衰竭恢复 T 细胞稳态的方法和协议, 这应该是开发新的和改进的免疫疗法的关键, 尤其是 COVID-19 患者。例如, 专门的 AI 算法可以建立从免疫衰退和 T 细胞衰竭恢复 T 细胞稳态的方法和协议, 这应该是开发新的和改进的免疫疗法的关键[20], 尤其是 COVID-19 患者。

5. 炎性细胞因子

既往的一项研究显示, COVID-19 患者血清中的炎性细胞因子水平(如 IL-2、IL-7、IL-10 和 TNF- α) 发生变化[21]。因此, 我们进一步表征了患者队列血清中炎性细胞因子水平的动力学变化, 包括 IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、IFN- γ 和 TNF- α 。在轻度患者组中, 这些细胞因子的血清水平波动很小。相比之下, 重症患者组的血清中这些细胞因子的水平波动更为明显。除 IL-6 外, 所有检查的细胞因子在发病后 3~6 天达到血清中的峰值水平。与轻度组相比, 重症组的 IL-6 和 IL-10 水平均持续升高。重症组在发病后 16 天开始降低血清 IL-6 水平, 发病后 13 天 IL-10 水平最低。重症组血清 IL-2 和 IFN- γ 水平显著升高仅在发病后 4~6 天。所有检查的细胞因子在发病后 16 天达到重症和轻度患者组的相似水平。在大多数时间点, 我们观察到重症组的 CRP 水平高于轻度组, 与轻度组相比, 重症组的 IL-6 和 IL-10 水平均持续升高。重症组血清 IFN- γ 水平显著升高仅在发病后 4~6 天观察到。在整个病程中, 两组之间没有观察到 IL-2、IL-4 和 TNF- α 水平的显著差异。

在严重冠状病毒肺炎患者中, CD4 频率严重降低的嗜酸性粒细胞减少和淋巴细胞减少 CD4⁺ T 细胞和 CD8⁺ T 细胞、B 细胞和自然杀伤(NK)细胞是一个共同特征[9] [22]。几种机制可能有助于在 COVID-19 患者中观察到的淋巴细胞减少, 包括细胞因子环境的影响。Diao 等人 and Wan 等人显示了淋巴细胞减少与 IL-6、IL-10 和 TNF- α 之间的相关性, 而在恢复期患者中观察到大量 T 细胞频率的恢复与整体较低的促炎细胞因子水平相关[23] [24], IFN-I 和 TNF- α 等细胞因子可通过促进淋巴器官滞留和内皮附着来抑制血液中 T 细胞的再循环[25] [26]。此外, 病毒特异性 IgM、IgG 和 IgA 的几乎普遍检测以及感染后几天的中和

IgG 抗体(nAbs)也证明了强烈的体液免疫反应(B 细胞反应)。几项研究[27] [28] [29]。已证明,在症状出现后 7 至 14 天内,19 名冠状病毒患者发生了血清转化,病毒清除后的几周内抗体滴度持续存在。然而,由于疫情发生的时间,长期记忆反应尚未确定,但 Thevaranjan 等人[30]已证明 CD38 的诱导作用酶和 CD27 酶抗体分泌细胞(ASC)伴随着循环滤泡辅助 T 细胞(Tfh)的增加。郭等人的另一项研究[31]使用 scRNA-seq 对危重患者和近期康复患者的外周血单个核细胞(PBMC)进行的研究表明,浆细胞数量增加。此外,在新冠肺炎 19 例患者中发现了 RBD 特异性记忆细胞(IgG) [32]。中性粒细胞增多和中性粒细胞/淋巴细胞比率增加通常伴有严重程度加重和临床预后不良[33]。大多数重症患者表现为“细胞因子风暴”(CS),其特征是血清中存在较高的促炎细胞因子[9] [21]。此外,大多数患者都能检测到针对 SARS-CoV-2 的 IgG-、IgM-和 IgA-特异性抗体。阐明这些免疫病理变化可以为免疫治疗提供可能的靶点,对于咨询师选择最佳临床治疗方案至关重要[8]。

6. 小结与展望

虽然正在实施许多措施来减轻 COVID-19 的多因素影响,但该策略的一个关键组成部分是对当前或以前感染严重急性呼吸系统综合征冠状病毒 2 (SARS-CoV-2)的个体进行广泛检测和识别。提供有效护理和减轻感染取决于 SARS-CoV-2 诊断检测的性能和对结果的临床解释。缺乏对 COVID-19 感染的自然病程和免疫发病机制的全面了解,给诊断检测策略的实施带来了独特的挑战。SARS-CoV-2 诊断检测具有固定的技术性能指标(例如,灵敏度和特异性)。临床敏感性不仅取决于技术性能,还取决于分析前变量和患者的疾病状态。解释变得具有挑战性,因为临床敏感性会随着病毒清除和免疫反应的出现而变化。免疫学检测有望作为一种基于血液的诊断辅助工具,作为病毒暴露的标志物,并可能作为保护性免疫的指标。为了在临床实践中有效利用这些可用的诊断测试,需要了解这些生物标志物在感染自然过程中彼此之间的关系。人体免疫功能动态监测是确定 COVID-19 患者疾病严重程度和预后的指标之一,有助于制定适当的治疗策略。

参考文献

- [1] Anka, A.U., Tahir, M.I., Abubakar, S.D., et al. (2021) Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): An Overview of the Immunopathology, Serological Diagnosis and Management. *Scandinavian Journal of Immunology*, **93**, e12998. <https://doi.org/10.1111/sji.12998>
- [2] Ong, D., Fragkou, P.C., Schweitzer, V.A., Chemaly, R.F., Moschopoulos, C.D. and Skevaki, C. (2021) How to Interpret and Use COVID-19 Serology and Immunology Tests. *Clinical Microbiology and Infection*, **27**, 981-986. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.05.001>
- [3] Rai, P., Kumar, B.K., Deekshit, V.K., et al. (2021) Detection Technologies and Recent Developments in the Diagnosis of COVID-19 Infection. *Applied Microbiology and Biotechnology*, **105**, 441-455. <https://doi.org/10.1007/s00253-020-11061-5>
- [4] Keyt, B.A., Baliga, R., Sinclair, A.M., et al. (2020) Structure, Function, and Therapeutic Use of IgM Antibodies. *Antibodies*, **9**, Article 53. <https://doi.org/10.3390/antib9040053>
- [5] Shi, A.C. and Ren, P. (2021) SARS-CoV-2 Serology Testing: Progress and Challenges. *Journal of Immunological Methods*, **494**, Article 113060. <https://doi.org/10.1016/j.jim.2021.113060>
- [6] Wu, F., Zhao, S., Yu, B., et al. (2020) A New Coronavirus Associated with Human Respiratory Disease in China. *Nature*, **579**, 265-269. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2008-3>
- [7] Du, Y., Tu, L., Zhu, P., et al. (2020) Clinical Features of 85 Fatal Cases of COVID-19 from Wuhan. A Retrospective Observational Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **201**, 1372-1379. <https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0543OC>
- [8] Cao, X. (2020) COVID-19: Immunopathology and Its Implications for Therapy. *Nature Reviews Immunology*, **20**, 269-270. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0308-3>
- [9] Qin, C., Zhou, L., Hu, Z., et al. (2020) Dysregulation of Immune Response in Patients with Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clinical Infectious Diseases*, **71**, 762-768. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>

- [10] Wang, D., Hu, B., Hu, C., *et al.* (2020) Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *The Journal of the American Medical Association*, **323**, 1061-1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
- [11] Lindsley, A.W., Schwartz, J.T. and Rothenberg, M.E. (2020) Eosinophil Responses during COVID-19 Infections and Coronavirus Vaccination. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **146**, 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.021>
- [12] Tabachnikova, A. and Chen, S.T. (2020) Roles for Eosinophils and Basophils in COVID-19? *Nature Reviews Immunology*, **20**, Article 461. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0379-1>
- [13] Merad, M. and Martin, J.C. (2020) Author Correction: Pathological Inflammation in Patients with COVID-19: A Key Role for Monocytes and Macrophages. *Nature Reviews Immunology*, **20**, Article 448. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0353-y>
- [14] Ramachandran, P., Dobie, R., Wilson-Kanamori, J.R., *et al.* (2019) Resolving the Fibrotic Niche of Human Liver Cirrhosis at Single-Cell Level. *Nature*, **75**, 512-518. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1631-3>
- [15] Winkler, F. and Bengsch, B. (2019) Use of Mass Cytometry to Profile Human T Cell Exhaustion. *Frontiers in Immunology*, **10**, Article 3039. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.03039>
- [16] Chiappelli, F., Khakshooy, A. and Greenberg, G. (2020) COVID-19 Immunopathology and Immunotherapy. *Biomedical informatics*, **16**, 219-222. <https://doi.org/10.6026/97320630016219>
- [17] Mclane, L.M., Abdel-Hakeem, M.S. and Wherry, E.J. (2019) CD8 T Cell Exhaustion during Chronic Viral Infection and Cancer. *Annual Review of Immunology*, **37**, 457-495. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-041015-055318>
- [18] Ioannidis, J.P., Fanelli, D., Dunne, D.D., *et al.* (2015) Meta-Research: Evaluation and Improvement of Research Methods and Practices. *PLOS BIOLOGY*, **13**, e1002264. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002264>
- [19] Chiappelli, F., Balenton, N. and Khakshooy, A. (2018) Future Innovations in Viral Immune Surveillance: A Novel Place for Bioinformation and Artificial Intelligence in the Administration of Health Care. *Biomedical Informatics*, **14**, 201-205. <https://doi.org/10.6026/97320630014201>
- [20] Kasakovski, D., Xu, L. and Li, Y. (2018) T Cell Senescence and CAR-T Cell Exhaustion in Hematological Malignancies. *Journal of Hematology & Oncology*, **11**, Article No. 91. <https://doi.org/10.1186/s13045-018-0629-x>
- [21] Huang, C., Wang, Y., Li, X., *et al.* (2020) Clinical Features of Patients Infected with 2019 Novel Coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, **395**, 497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- [22] Tan, M., Liu, Y., Zhou, R., *et al.* (2020) Immunopathological Characteristics of Coronavirus Disease 2019 Cases in Guangzhou, China. *Immunology*, **160**, 261-268. <https://doi.org/10.1111/imm.13223>
- [23] Diao, B., Wang, C., Tan, Y., *et al.* (2020) Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Frontiers in Immunology*, **11**, Article 827. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00827>
- [24] Wan, S., Xiang, Y., Fang, W., *et al.* (2020) Clinical Features and Treatment of COVID-19 Patients in Northeast Chongqing. *Journal of Medical Virology*, **92**, 797-806. <https://doi.org/10.1002/jmv.25783>
- [25] Kamphuis, E., Junt, T., Waibler, Z., *et al.* (2006) Type I Interferons Directly Regulate Lymphocyte Recirculation and Cause Transient Blood Lymphopenia. *Blood*, **108**, 3253-3261. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-06-027599>
- [26] Shiow, L.R., Rosen, D.B., Brdicková, N., *et al.* (2006) CD69 Acts Downstream of Interferon-Alpha/Beta to Inhibit S1P1 and Lymphocyte Egress from Lymphoid Organs. *Nature*, **440**, 540-544. <https://doi.org/10.1038/nature04606>
- [27] Haveri, A., Smura, T., Kuivanen, S., *et al.* (2020) Serological and Molecular Findings during SARS-CoV-2 Infection: The First Case Study in Finland, January to February 2020. *Eurosurveillance*, **25**, Article 2000266. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.11.2000266>
- [28] Lou, B., Li, T.D., Zheng, S.F., *et al.* (2020) Serology Characteristics of SARS-CoV-2 Infection after Exposure and Post-Symptom Onset. *The European Respiratory Journal*, **56**, Article 2000763. <https://doi.org/10.1183/13993003.00763-2020>
- [29] Wu, Y.C., Chen, C.S. and Chan, Y.J. (2020) The Outbreak of COVID-19: An overview. *Journal of the Chinese Medical Association*, **83**, 217-220. <https://doi.org/10.1097/JCMA.0000000000000270>
- [30] Thevarajan, I., Nguyen, T., Koutsakos, M., *et al.* (2020) Breadth of Concomitant Immune Responses Prior to Patient Recovery: A Case Report of Non-Severe COVID-19. *Nature Medicine*, **26**, 453-455. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0819-2>
- [31] Guo, C., Li, B., Ma, H., *et al.* (2020) Single-Cell Analysis of Two Severe COVID-19 Patients Reveals a Monocyte-Associated and Tocilizumab-Responding Cytokine Storm. *Nature Communications*, **11**, Article No. 3924. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17834-w>
- [32] Ju, B., Zhang, Q., Ge, J., *et al.* (2020) Human Neutralizing Antibodies Elicited by SARS-CoV-2 Infection. *Nature*, **584**,

115-119. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2380-z>

- [33] Tay, M.Z., Poh, C.M., Rénia, L., *et al.* (2020) The Trinity of COVID-19: Immunity, Inflammation and Intervention. *Nature Reviews Immunology*, **20**, 363-374. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8>