

DOI:10.13350/j.cjpb.220726

· 综述 ·

代谢组学在人兽共患病研究中的应用进展*

于涛¹, 汪伟^{2**}, 王利磊^{1**}

(1. 山东第一医科大学(山东省医学科学院), 山东省寄生虫病防治研究所, 山东济宁 272033; 2. 江苏省血吸虫病防治研究所)

【摘要】 人兽共患病是一类可从脊椎动物向人类自然传播的传染性疾病, 全球已知有 200 余种人兽共患病, 60% 的新发传染病为人兽共患病; 每年全球有 10 亿人兽共患病病例, 数以百万人死于人兽共患病。但由于气候变化、国际旅行、城市化、动物迁徙、病原体变异等诸多自然、社会、经济及生物因素的影响, 大量新发和再现人兽共患病依然严重威胁人类健康。加强人兽共患病防控的前提是对人兽共患病致病机制的阐释和实现疾病早期诊断。代谢组学是系统生物学的重要分支之一, 已被用于人兽共患病研究领域, 用于阐明病原体-宿主互作关系、筛选诊断标志物和药物靶标、探索药物作用机制等。本文主要就代谢组学及其主要研究方法以及代谢组学在寄生虫性、病毒性、立克次体性和支原体性人兽共患病研究中的进展作一综述。

【关键词】 人兽共患病; 代谢组学; 诊断标志物; 综述

【中图分类号】 R37

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-5234(2022)07-0862-06

[*Journal of Pathogen Biology*. 2022 Jul.; 17(7):862-867.]

Advances in the application of metabolomics in the research of zoonotic diseases

YU Tao¹, WANG Wei², WANG Li-lei¹ (1. Shandong Institute of Parasitic Diseases, Shandong First Medical University & Shandong Academy of Medical, Jining, Shandong 272033, China; 2. Jiangsu Institute of Parasitic Diseases)

【Abstract】 Zoonoses are a group of infectious diseases that are naturally transmitted from vertebrate animals to humans. Currently, there are more than 200 known types of zoonoses across the world, and 60% of emerging infectious diseases are zoonotic diseases. Each year, one billion cases are estimated to have zoonotic diseases globally, and millions of deaths occur due to zoonotic diseases. A large number of emerging and re-emerging zoonotic diseases remain a great threat to human health because of natural, social, economic and biological factors, such as climate changes, international travel, urbanization, animal migration and pathogen mutations. Illustrating the pathogenesis of zoonotic diseases and achieving early diagnosis is a premise to intensifying the management of zoonotic diseases. As an important component of system biology, metabolomics has been employed to investigate the pathogen-host interactions, screen diagnostic biomarkers and drug targets and explore the mechanisms of drug actions in zoonotic diseases. This review mainly summarizes the main methods used in metabolomics and the advances of metabolomics applications in parasitic, virological, rickettsial and mycoplasma zoonotic diseases.

【Key words】 zoonotic diseases; metabolomics; diagnostic biomarker; review

*** 人兽共患病是一类可从脊椎动物向人类自然传播的传染性疾病^[1]。细菌性、病毒性、寄生虫性、真菌性病病原体及立克次体、衣原体可通过直接接触或通过食物、水、环境向人类传播^[2]。全球已知有 200 余种人兽共患病, 60% 的新发传染病为人兽共患病; 每年全球有 10 亿人兽共患病病例、数以百万人死于人兽共患病^[3]。大量人兽共患病不仅仅给人类健康造成巨大危害, 而且导致极大畜牧业损失^[4]。据世界银行估算, 2001~2010 年全球因人兽共患病造成的直接经济损失超过 200 亿美元、间接经济损失超过 2 000 亿美元^[5]。根据全球疾病负担研究(Global Burden of Disease)数据库分析发现, 低收入国家传染病造成的伤残调整寿命年(DALYs)损失的 26% 归因于人兽共患病, 全部 DALYs 损失的 10% 归因于人兽共患病^[6]。

尽管缺血性心脏病、综合中风、慢性阻塞性肺部疾病、恶性肿瘤等慢性非传染性疾病已成为目前危害人类健康的主要杀手, 但由于气候变化、国际旅行、城市化、动物迁徙、病原体变异等诸多自然、社会、经济及生物因素的影响, 大量新发和再现人

兽共患病依然严重威胁人类健康^[7]。加强人兽共患病防控的前提是对人兽共患病致病机制的阐释和实现疾病早期诊断^[8]。

为系统生物学研究领域中最活跃分支学科之一, 代谢组学(metabolomics)是一种新的高通量测序技术, 反映基因变化、营养状况、发病机制、自然环境变化、药物治疗、生理反应和病理特征, 是对疾病发生、发展及转化过程的动态观察^[9]。代谢组学涉及内源性和外源性代谢物鉴定、定量和表征, 凭借其由于其高灵敏度和特异性, 已被广泛用于探索人兽共患病研究

* **【基金项目】** 江苏省无锡市卫生健康委重大科研项目(No. Z202116); 江苏省无锡市“太湖之光”科技攻关项目(No. Y20212012); 山东省医学科学院科研基金面上项目(No. 2018-04); 徐州发明协会科技成果培育项目(No. XAI201805)。

** **【通讯作者】** 汪伟, E-mail: wangwei@jipd.com;
王利磊, E-mail: wllking@163.com

【作者简介】 于涛(1979-), 男, 江苏丰县人, 硕士, 助理研究员, 主要从事寄生虫病发病机制研究。E-mail: yutao5816@126.com

领域,用于阐明病原体-宿主互作关系、筛选诊断标志物和药物靶标、探索药物作用机制等^[10-12]。本文主要就代谢组学在人兽共患病研究领域的应用研究进展进行综述,为了解人兽共患病病原体-宿主互作关系、筛选早期诊断生物标志物和治疗靶标提供参考依据。

1 代谢组学及其主要研究方法

代谢组学研究可以追溯至20世纪70、80年代^[13],最早来源于代谢产物表达图谱绘制;1999年,澳大利亚科学家Nicholson等^[14]率先提出了代谢组学定义,随后迅速发展并成为近年来热点研究领域之一。代谢组学是研究生物体受到干预前后代谢产物图谱及其动态变化的一种技术,现已广泛应用于疾病早期诊断、药物研发和作用机制等领域^[15-16]。作为系统生物学的重要组成部分,代谢组学弥补了基因组学、蛋白质组学和转录组学在生命科学研究中的不足,其优势主要体现在:1)监测基因和蛋白下游小分子物质,可反映机体的病理状况;2)代谢物种类远少于基因和蛋白数目,且分子结构简单;3)生物体液的代谢物分析可反映机体的生理和病理状态^[17-20]。

代谢组学研究技术包括代谢物化学分析及数据分析两部分,代谢物化学分析技术主要包括核磁共振技术(NMR)、红外光谱(IR)、气相色谱-质谱(GC-MS)和液相色谱-质谱(LC-MS)等谱学技术;其主要数据分析方法包括主成分分析(PCA)、偏最小二乘法判别分析(PLS-DA)及正交偏最小二乘法判别分析(OPLS-DA)等多元模式识别方法^[21]。核磁共振技术(NMR)原理是主要通过磁场和射频脉冲作用于原子核,是一种高通量的代谢指纹技术,适于体液生化分析,因为它的检测速度快、样品无需预处理以及几乎所有的代谢物都具有特有的¹H-NMR谱,常用于简单样品或纯化样品的鉴定分析^[22]。研究对象是生物体液,包括唾液、血液、血浆、脑脊液、组织提取液等,但由于其灵敏度较低,仪器及维修费用昂贵限制了该技术的普及应用^[22]。红外光谱(IR)能够快速、无损害和高通量分析各种样品,其原理是在电磁辐射作用下,利用分子中光的吸收和化学键的震动来鉴别代谢物组分,其优势体现在分析速度快,分析样品用量少、仪器操作简单但是需要对样品进行严格的脱水处理^[23]。气相色谱-质谱(GC-MS)一套耦联系统,分辨率、选择性好,数据库较为健全,样品处理过程比较繁琐,常用于水溶性代谢物、脂类和有机酸的靶向分析^[24]。液相色谱质谱联用(LC-MS)对检测温度及样品挥发性要求较低,无需对样品进行衍生化处理,可以分析不稳定、不易衍生化、难挥发和大分子量代谢物,其缺点是数据库不健全,可鉴定的化合物有限,主要应用于疾病诊断,挖掘疾病相关的生物标记物,运用高通量质谱筛选技术结合代谢物的鉴定,有针对性对产品进行分析^[25]。

2 代谢组学技术在人兽共患寄生虫病研究领域中的应用

2.1 在弓形虫病研究中的应用 Chen等^[26]采用液相色谱串联质谱技术(LC-MS/MS)对刚地弓形虫 PRU 株感染后11(急性期)、30 d(慢性期)小鼠肝脏中的代谢产物表达谱进行分析,共在急性感染小鼠和未感染对照小鼠肝脏中发现389种差异表达代谢产物,在慢性感染小鼠和未感染对照小鼠肝脏中发现368种差异表达代谢产物,韦恩图分析发现了205种共有差异表达代谢产物,KEGG 通路分析发现这些差异表达代谢产物主要富集于类固醇激素生物合成、初级胆汁酸生物合成、胆汁分

泌、不饱和脂肪酸生物合成等代谢途径。Chen等^[27]采用 LC-MS/MS 技术对刚地弓形虫感染早期和晚期 BALB/c 小鼠脾脏中的代谢变化进行调查,累计从感染小鼠与未感染小鼠间筛选出132种差异表达代谢产物,其中急性感染小鼠和未感染对照小鼠间发现23种差异表达代谢产物,在晚期感染小鼠和未感染对照小鼠间发现109种差异表达代谢产物,其中共有12种共有差异表达代谢产物,其中4,4-Dimethyl-5 α -cholesta-8,14,24-trien-3 β -ol 表达显著上调、辅酶 Q8 表达显著下调;差异表达水平最大的代谢产物主要包括类脂、激素、内酯、酸、多肽、生物碱、抗生物和天然毒素,这些差异表达代谢产物主要富集于初级胆汁酸生物合成、类固醇激素生物合成、生物素代谢、类固醇生物合成、花生四烯酸代谢通路。Ma等^[28]采用 LC-MS/MS 技术绘制了刚地弓形虫 PRU 株感染后7、14、21 d 小鼠大脑皮质中的代谢产物表达图谱,与相应未感染对照小鼠间分别鉴定出73、67、276种差异表达代谢产物,分别参与了25、37、64种信号通路;参与非饱和脂肪酸生物合成通路的代谢产物随感染时间延长而表达上调,提示刚地弓形虫诱导非饱和脂肪酸生物合成而促进刚地弓形虫生长和存活,而表达下调的代谢产物主要与类固醇激素生物合成、花生四烯酸代谢等信号通路有关。Ma等^[29]采用 LC-MS/MS 技术绘制了刚地弓形虫感染后7、14、21 d 小鼠海马组织中的代谢产物表达图谱,与相应未感染对照小鼠间分别鉴定出25、82、105种差异表达代谢产物,在感染后7、14、21 d 均能检测到一种参与鞘氨醇磷酸胆碱的差异代谢产物和11种表达失调的代谢通路,这些信号通路与瞬时受体电位(TRP)通道的炎症介质调控、逆向内源性大麻素信号通路、花生四烯酸代谢等神经活性有关;加权相关网络分析和 ROC 曲线分析在小鼠海马组织中鉴定出33种与刚地弓形虫感染有关的代谢产物,其中30种可作为弓形虫感染潜在生物标志物。Zhou等^[30]采用 LC-MS 技术检测发现,刚地弓形虫感染可引起小鼠血清中嘌呤、嘧啶、色氨酸、络氨酸、精氨酸、 α -亚麻酸、甘油磷脂、脂肪酰代谢变化,而磺胺嘧啶钠治疗可缓解弓形虫感染小鼠血清代谢变化。

2.2 在血吸虫病研究中的应用 Huang等^[31]对日本血吸虫感染小鼠血清进行 LC-MS 代谢组学分析,发现日本血吸虫感染诱导了多种代谢产物表达改变,这些差异表达产物参与了氨基酸代谢、DNA 和 RNA 生物合成、磷脂代谢、能量代谢抑制、葡萄糖摄取和代谢、肠道菌群代谢破坏等通路,其中17种特异性代谢产物下调表达与血吸虫病进展密切相关,且这17种代谢产物在感染后第1周下调特别显著。Wu等^[32]采用 NMR 技术绘制了日本血吸虫感染小鼠血浆、尿液和肝脏代谢产物表达图谱,发现日本血吸虫感染可引起尿嘧啶分解代谢产物尿3-脲基丙酸盐显著增高、脂质代谢紊乱、糖酵解刺激、三羧酸循环抑制和肠道菌群调控受损,进一步研究发现尿液和血浆样本中的3-脲基丙酸盐和全部代谢产物变化与日本血吸虫病进展高度相关,而这些改变连同肝组织中的代谢组变化与成虫负荷显著相关。Liu等^[33]采用 LC-MS 技术对日本血吸虫感染35 d 后 SCID 小鼠和 BALB/c 小鼠血清代谢图谱进行比较,发现血清差异表达代谢产物主要富集于花生四烯酸代谢、亚麻酸代谢、非饱和脂肪酸生物合成、糖基磷脂酰肌醇锚生物合成、 α -亚麻酸代谢、鞘脂代谢、嘌呤代谢等信号通路,而这些通路与 SCID

小鼠中日本血吸虫生长和发育迟缓有关。随后, Liu等^[33]进一步采用 LC-MS 技术对日本血吸虫感染 5 周后 SCID 小鼠和 BALB/c 小鼠体内收集的雄虫和雌虫进行比较, 发现自 SCID 小鼠和 BALB/c 小鼠体内收集的日本血吸虫雄虫差异表达代谢物主要富集于胆汁酸生物合成、牛磺酸和低牛磺酸代谢、鞘脂代谢、嘌呤代谢、视黄醇代谢通路, 而雌虫差异表达代谢物主要富集于视黄醇代谢、 α -亚麻酸和亚麻酸代谢、鞘脂代谢、嘌呤代谢、谷氨酸盐代谢通路。

2.3 在棘球蚴病研究中的应用 Zhu等^[34]采用 LC-MS/MS 技术对细粒棘球蚴感染 6 周雌性 BALB/c 小鼠肝脏和粪便标本进行代谢组学分析, 发现核苷酸、生物碱、氨基酸、酰胺和有机酸代谢与小鼠细粒棘球蚴感染密切相关, 肝脏中的酪氨酸和色氨酸生物合成、苯丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸生物合成、苯丙氨酸代谢通路与细粒棘球蚴病发生和进展显著相关, 粪便中的泛酸酯和辅酶 A 生物合成则与细粒棘球蚴病发生显著相关。Lin等^[35]采用 ¹H NMR 技术对肝多房棘球蚴病和健康对照的血清和尿液标本代谢变化进行分析, 共发现 21 种差异代谢产物, 其与氨基酸代谢、能量代谢、乙醛酸、二甲酸代谢有关, 且肝多房棘球蚴病患者血清中的支链氨基酸与芳香族氨基酸摩尔数之比显著高于健康对照。Ciftci等^[36]对 36 例活动期细粒棘球蚴病患者、17 例失活期细粒棘球蚴病患者、31 例健康对照血浆样本中的代谢产物浓度进行检测, 发现细粒棘球蚴病患者血浆中鲨烯水平较健康对照降低, 而甘油酸、3-磷酸甘油酸、谷氨酸、油酸、棕榈油酸水平升高; 活动期细粒棘球蚴病患者血浆 3-磷酸甘油酸水平较失活期患者降低, 而 4-羟基苯乙酰谷氨酰胺、二十碳六烯酸水平上升。Ritler等^[37]对 ¹H NMR 技术对多房棘球蚴虫中绦期幼虫代谢图谱进行分析, 发现多房棘球蚴虫中绦期幼虫消耗葡萄糖和苏氨酸, 产生琥珀酸、乙酸和丙氨酸。Yue等^[38]采用表面增强拉曼光谱(SERS)技术对经病理证实的 69 例细粒棘球蚴病患者、38 例多房棘球蚴病患者和 163 例健康对照进行比较分析, 发现了苯丙氨酸和类胡萝卜素两种可鉴别 3 种血清的代谢物, 而血清代谢组学联合基于 SERS 的血清图谱分析可用于准确筛选棘球蚴病患者。

2.4 在疟疾研究中的应用 Na等^[39]对 100 例健康对照、21 例恶性疟原虫感染患者、74 例间日疟原虫感染患者和 25 例非疟疾发热病人进行高精度单因素和多因素代谢组学分析, KEGG 通路分析发现恶性疟原虫感染患者和健康对照间差异表达代谢产物主要富集于糖酵解/糖异生通路, 而间日疟原虫感染患者和健康对照间差异表达代谢产物主要富集于视黄醇代谢通路; 恶性疟原虫感染患者血清中差异表达产物主要为 2, 3-二磷酸甘油酸和 3-磷酸甘油醛水平较健康对照显著降低, 间日疟原虫感染患者血清中差异表达产物主要为视黄醇水平较健康对照显著降低, 但视黄酸水平显著升高。采用 ¹³C 标记的葡萄糖灌注和 NMR 光谱对 BALB/c 小鼠感染伯氏疟原虫 ANKA 株后的宿主葡萄糖利用率变化进行分析, 发现在寄生虫血症 <1% 时, 小鼠肝脏、大脑和红细胞中的葡萄糖利用率发生显著改变, 红细胞中的旁路代谢产物 2, 3-二磷酸甘油酸水平下降, 肝脏中糖酵解及其相关通路、非饱和脂肪酸水平发生改变, 大脑中中央碳代谢通路发生显著改变^[40]。自脑型疟和非脑型疟小鼠体内采集血清进行基于 ¹H NMR 的代谢组学分析, 发现疟原虫感染 4 d 后小鼠血清中开始出现差异表达代谢产物, 主

要为血清脂质和脂蛋白, 而脑型疟小鼠体内可见 14%~19% 的差异表达代谢产物水平上升, 而 14% 的血清总脂蛋白改变可预测感染后 4 d 的 54%~71% 的小鼠脑型疟^[41]。对采自西非两个感染疟疾前后的少数民族儿童的配对样本代谢组学分析, 发现 92 种与寄生虫血症相关的代谢产物影响宿主适应性免疫反应, Gouin 族儿童中发现寄生虫血症相关孕烯醇酮类固醇在淋巴细胞功能具有感染驱动的免疫抑制作用; 而对疟疾相对易感性较低的 Fulani 族儿童中, 发现内源性类固醇对疟疾具有免疫抑制作用^[42]。

3 代谢组学技术在人兽共患病毒病研究领域的应用

3.1 代谢组学在新冠肺炎研究中的应用 对 23 例轻度新冠肺炎患者、21 例中度患者、28 例重症患者和 29 例咽拭子阴性对照进行基于 GC-MS 和 HPLC-MS 的血浆代谢组学分析, 与轻度患者相比, 重症患者血浆中至少有包括氨基酸、糖类、酯类、多聚胺类及其衍生物等 77 种与新冠肺炎和进展相关的代谢产物水平发生改变; 在接受托珠单抗治疗的中度患者中, 与进展为需要转入重症监护室治疗的患者相比, 仅有 10 种代谢产物表达发生改变; 其中一种代谢产物邻氨基苯甲酸具有预后价值, 且与 IL-10、IL-18 高水平维持相关^[43]。对 33 例新冠肺炎患者和 16 例阴性对照者进行靶向和非靶向血清代谢组学分析发现, 犬尿氨酸通路中的色氨酸代谢发生改变, 其可调控炎症和免疫, 而色氨酸代谢变化与 IL-6 水平有关; 新冠肺炎患者血清中还可见广泛性氮代谢紊乱、多数氨基酸水平变化、氧化应激指标水平上升、蛋白水解、肾功能紊乱、葡萄糖和游离脂肪酸循环水平上升, 且这些通路中的代谢产物水平与 IL-6、C-反应蛋白等炎症指标及尿素氮等肾功能指标相关^[44]。对 19 例痊愈新冠肺炎患者、18 例重症住院病例及 16 例健康对照者进行系统生物学分析, 发现重症病例 IL-6、IL-10、IP-10、脂肪酰基、甘油磷脂水平均显著高于痊愈者^[45]。Xiao等^[46]绘制了健康对照、轻度和重症新冠肺炎患者血清代谢组图谱, 关联分析发现代谢产物与 IL-6、M-CSF、IL-1 α 、IL-1 β 等促炎细胞因子/趋化因子密切相关, 提示精氨酸、色氨酸、嘌呤代谢与过度炎症间存在潜在调控对关联。对 103 例痊愈的新冠患者和 27 例健康志愿者进行基于 LC-MS 的血浆代谢组学分析, 发现肺功能不正常新冠肺炎幸存者血浆代谢产物图谱与健康志愿者及肺功能正常的新冠肺炎幸存者不同, 这些差异代谢产物与新冠肺炎病情有关, 且主要参与氨基酸和甘油磷脂代谢通路^[47]。

3.2 代谢组学在寨卡病毒病研究中的应用 对 26 份寨卡病毒阳性新生儿血清及健康对照血清采用基于 GC-MS 的非靶向代谢组学分析, 发现两组间存在必需和非必需脂肪酸、碳水化合物及其衍生物水平存在显著变化^[48]。对寨卡病毒感染的小胶质细胞采用基于 LC-MS 的代谢组学分析, 发现寨卡病毒感染导致小胶质细胞中大量代谢产物改变, 包括溶血磷脂、溶血磷脂酰胆碱、羧酸、神经酰胺、鞘磷脂, 这些代谢产物参与了神经元分化、凋亡调控、病毒复制和病毒粒子体系^[49]。大规模代谢组学分析发现, 寨卡病毒感染通过破坏脂肪合成通路对胎盘脂质组进行重编程; 而寨卡病毒造成的代谢变化为脂滴生物合成和胞内膜重排提供了主要成分, 从而支持病毒复制; 而寨卡病毒诱导的脂质组重编程与线粒体紊乱、炎症免疫失衡并行, 从而破坏胎盘^[50]。对寨卡病毒感染病例和健康对照者血浆标本进行直接注入式质谱分析, 对其中 8 种与寨卡病毒感染病理

生理过程有关的标志物进行鉴定,发现感染后患者血管紧张素水平上升,从而诱导感染细胞自噬;神经节苷脂 GM2 作为神经组织中最丰富的鞘糖脂之一,可作为感染生物标志物;作为细胞膜外层中的重要病原受体,鞘糖脂在寨卡病毒感染中具有重要作用并与趋脑性有关;此外,鉴定出一系列可作为生物标志物的磷脂酰肌醇,提示 PI3K-AKT-mTOR 通路在寨卡病毒致病机制中的重要作用^[51]。

3.3 代谢组学在病毒性肝炎研究中的应用 收集丙型肝炎病毒(HCV)感染 24、48、72 h 后的 Huh-7.5 细胞进行基于 UH-PLC-MS/MS 的非靶向代谢组学分析,在 HCV 感染早期发现了大量介导核苷酸合成和 RNA 复制的代谢产物表达显著上升,同时发现 NAD 和几种氨基酸水平显著上调;此外,HCV 感染破坏了大量脂质代谢通路,造成胆固醇和鞘磷脂水平上升、磷脂代谢改变和线粒体脂肪酸转运破坏^[52]。对 16 例健康对照和 20 例慢性 HBV 感染者唾液样本进行基于 NMR 的代谢组学分析,发现了一系列代谢产物,包括丙酸、腐胺、乙酸、琥珀酸、酪氨酸、乳酸、丁酸、丙酮酸、4-吡哆酸和 4-羟基苯甲酸丙酯,其组合可准确鉴别感染者和健康对照,代谢产物表达变化参与了 9 条代谢通路^[53]。采用基于¹H NMR 的代谢组学技术对自身免疫学肝病、原发性胆汁性肝硬化、药物性肝损伤、原发性胆汁性肝硬化/自身免疫性肝病重叠综合征和健康对照患者血浆分析,与健康对照者和其他肝病者相比,自身免疫性肝病者血浆丙酮酸、乳酸、乙酸、乙酰乙酸、葡萄糖水平更高,这些代谢产物与能量代谢改变密切相关,可作为向免疫过度活化有氧糖酵解表型代谢转化的一种信号;此外,在自身免疫性疾病患者血浆中发现芳香族氨基酸水平升高、支链氨基酸水平下降;这些代谢产物组合对鉴别自身免疫学肝病、原发性胆汁性肝硬化、药物性肝损伤、原发性胆汁性肝硬化/自身免疫性肝病重叠综合征具有较高敏感度、特异度和准确性^[54]。采集 20 例乙型肝炎患者和 20 例健康对照尿液标本急性基于 GC-MS 的代谢组学分析,发现两组间存在 377 种差异代谢产物,其中 12 种具有显著统计学差异,包括棕榈酸、硬脂酸、油酸、苯甲酸、丁酸、胆固醇、甘氨酸、3-庚酮、4-庚酮、己醛、1-十四烷醇、萘等,这些差异代谢产物用于鉴别宜兴肝炎和健康对照的敏感度为 95%、特异度为 85%,这些代谢产物变化与脂肪酸、氨基酸、胆汁酸、肠道微生物代谢通路有关^[55]。

4 代谢组学技术在其他人兽共患病研究领域的应用

此外,代谢组学还被用于立克次体和支原体性人兽共患病领域,用于筛选诊断标志物等研究。对年龄、性别和地理位置匹配的 31 例 Q 热病例、50 例慢性疲劳综合征病例和 72 例健康对照进行血液样本高通量非靶向代谢组学分析,Q 热病例和健康对照者间存在 319 种血液代谢产物、慢性疲劳综合征病例和健康对照者间存在 441 种血液代谢产物,这些代谢产物显著富集于鞘磷脂代谢等通路,而 Q 热和慢性疲劳综合征病例间的代谢组未发现具有统计学差异^[56]。采用 UPLC-Q-TOF-MS 技术分析肺炎衣原体感染小鼠与未感染正常小鼠血清代谢产物图谱,供筛选出包括鸟氨酸、皮质醇、维生素 A、色氨酸等在内的 47 种生物标志物,涉及视黄醇代谢、精氨酸与脯氨酸代谢、甾类激素合成等 17 条代谢通路^[57]。对 63 例肺炎衣原体肺炎儿童、37 例健康对照和 29 例传染病患者血浆样本进行基于 UPLC-Q-TOF-MS 技术的代谢组学分析,三组间共发现 357 种

差异表达代谢产物,其中 3 种代谢产物具有较高诊断价值;肺炎衣原体肺炎儿童血浆中甘油磷脂、鞘磷脂和脂肪酰水平上升,而脂质代谢紊乱提示肺炎衣原体肺炎儿童细胞膜受损和免疫激活;此外,重症和轻度肺炎衣原体肺炎儿童间差异表达的脂质代谢产物与肺外并发症指标有关,提示其参与了肺炎衣原体肺炎病情^[58]。

5 结语

目前,各种新发和再现病毒性、细菌性、寄生虫性、真菌性、衣原体性人兽共患病仍然是严重危害人类健康、影响社会发展的重要公共卫生问题之一。随着大数据时代来临,随着代谢组学技术在各个领域的不断发展,大样本量快速检测需求逐渐提高,高通量代谢组学技术发展势在必行。虽然代谢组学已广泛用于恶性肿瘤研究^[58],但其在人兽共患病领域的应用仍有待进一步拓展,从而为有效防控甚至消除人兽共患病的公共卫生危害提供有效工具。

【参考文献】

- [1] Karesh WB, Dobson A, Lloyd-Smith JO, et al. Ecology of zoonoses: natural and unnatural histories[J]. Lancet, 2012, 380(9857): 1936-1945.
- [2] Rahman MT, Sobur MA, Islam MS, et al. Zoonotic diseases: etiology, impact, and control[J]. Microorganisms, 2020, 8(9): 1405.
- [3] Cross AR, Baldwin VM, Roy S, et al. Zoonoses under our noses [J]. Microbes Infect, 2019, 21(1): 10-19.
- [4] Christou L. The global burden of bacterial and viral zoonotic infections[J]. Clin Microbiol Infect, 2011, 17(3): 326-330.
- [5] Narrod C, Zinsstag J, Tiongo M. A one health framework for estimating the economic costs of zoonotic diseases on society[J]. Ecohealth, 2012, 9(2): 150-162.
- [6] Grace D, Gilbert J, Randolph T, et al. The multiple burdens of zoonotic disease and an Ecohealth approach to their assessment [J]. Trop Anim Health Prod, 2012, 44(Suppl 1): S67-S73.
- [7] Dong XP, Soong L. Emerging and re-emerging zoonoses are major and global challenges for public health[J]. Zoonoses, 2021, 1(1): 1.
- [8] 费思伟, 许靖姝, 吕山, 等. 全健康: 人兽共患病防控的新思考 [J]. 中国血吸虫病防治杂志, 2022, 34(1): 1-6.
- [9] Liu X, Locasale JW. Metabolomics: A primer[J]. Trends Biochem Sci, 2017, 42(4): 274-284.
- [10] 李雅姝, 唐建霞, 李菊林, 等. 中华按蚊幼虫溴氰菊酯暴露后应急代谢变化研究 [J]. 中国血吸虫病防治杂志, 2021, 33(4): 387-395.
- [11] Di Minno A, Gelzo M, Caterino M, et al. Challenges in metabolomics-based tests, biomarkers revealed by metabolomic analysis, and the promise of the application of metabolomics in precision medicine[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(9): 5213.
- [12] Rinschen MM, Ivanisevic J, Giera M, et al. Identification of bioactive metabolites using activity metabolomics[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2019, 20(6): 353-367.
- [13] Johnson CH, Ivanisevic J, Siuzdak G. Metabolomics: beyond biomarkers and towards mechanisms[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2016(17): 451-459.
- [14] Nicholson JK, Lindon JC, Holmes E. "Metabonomics": Understanding the metabolic responses of living systems to pathophys-

- iological stimuli via multivariate statistical analysis of biological NMR spectroscopic data[J]. *Null Xenobiotica*, 1999, 29(11): 1181-1189.
- [15] Giera M, Branco Dos Santos F, Siuzdak G. Metabolite induced protein expression guided by metabolomics and systems Biology[J]. *Cell Metab*, 2018, 27(2): 270-272.
- [16] Bujak R, Struck-Lewicka W, Markuszewski MJ, et al. Metabolomics for laboratory diagnostics[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2015(113): 108-120.
- [17] Fernie AR. The future of metabolic phytochemistry: Larger numbers of metabolites, higher resolution, greater understanding[J]. *Phytochemistry*, 2007, 68(22-24): 2861-2880.
- [18] La ns I, Gantner M, Murinello S, et al. Metabolomics in the study of retinal health and disease[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2019(69): 57-79
- [19] Wang P, Shehu AI, Ma X. The opportunities of metabolomics in drug safety evaluation[J]. *Curr Pharmacol Rep*, 2017, 3(1): 10-15.
- [20] Nicholson JK, Holmes E, Kinross JM, et al. Metabolic phenotyping in clinical and surgical environments[J]. *Nature*, 2012, 491(7424): 384-392.
- [21] Segers K, Declerck S, Mangelings D, et al. Analytical techniques for metabolomic studies: a review[J]. *Bioanalysis*, 2019, 11(24): 2297-2318.
- [22] Nagana Gowda GA, Raftery D. NMR-Based metabolomics[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2021(1280): 19-37.
- [23] Rosa F, Sales KC, Cunha BR, et al. A comprehensive high-throughput FTIR spectroscopy-based method for evaluating the transfection event: estimating the transfection efficiency and extracting associated metabolic responses[J]. *Anal Bioanal Chem*, 2015, 407(26): 8097-8108.
- [24] Beale DJ, Pinu FR, Kouremenos KA, et al. Review of recent developments in GC-MS approaches to metabolomics-based research[J]. *Metabolomics*, 2018, 14(11): 152.
- [25] Zhou B, Xiao JF, Tuli L, et al. LC-MS-based metabolomics[J]. *Mol Biosyst*, 2012, 8(2): 470-481.
- [26] Chen XQ, Elsheikha HM, Hu RS, et al. Hepatic metabolomics investigation in acute and chronic murine toxoplasmosis[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2018(8): 189.
- [27] Chen XQ, Zhou CX, Elsheikha HM, et al. Profiling of the perturbed metabolomic state of mouse spleen during acute and chronic toxoplasmosis[J]. *Parasit Vectors*, 2017, 10(1): 339.
- [28] Ma J, He JJ, Hou JL, et al. Metabolomic signature of mouse cerebral cortex following *Toxoplasma gondii* infection[J]. *Parasit Vectors*, 2019, 12(1): 373.
- [29] Ma J, He JJ, Wang M, et al. *Toxoplasma gondii* induces metabolic disturbances in the hippocampus of BALB/c mice[J]. *Parasitol Res*, 2021, 120(8): 2805-2818.
- [30] Zhou CX, Gan Y, Elsheikha HM, et al. Sulfadiazine sodium ameliorates the metabolomic perturbation in mice infected with *Toxoplasma gondii* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2019, 63(10): e00312-19.
- [31] Huang Y, Wu Q, Zhao L, et al. UHPLC-MS-based metabolomics analysis reveals the process of schistosomiasis in mice[J]. *Front Microbiol*, 2020(11): 1517.
- [32] Wu J, Xu W, Ming Z, et al. Metabolic changes reveal the development of schistosomiasis in mice[J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2010, 4(8): e807.
- [33] Liu R, Ye F, Zhong QP, et al. Comparative serum metabolomics between SCID mice and BALB/c mice with or without *Schistosoma japonicum* infection: Clues to the abnormal growth and development of schistosome in SCID mice[J]. *Acta Trop*, 2019(200): 105186.
- [34] Zhu M, Du X, Xu H, et al. Metabolic profiling of liver and faeces in mice infected with echinococcosis[J]. *Parasit Vectors*, 2021, 14(1): 324.
- [35] Lin C, Chen Z, Zhang L, et al. Deciphering the metabolic perturbation in hepatic alveolar echinococcosis: a ¹H NMR-based metabolomics study[J]. *Parasit Vectors*, 2019, 12(1): 300.
- [36] Ciftci TT, Yabanoglu-Ciftci S, Unal E, et al. Metabolomic profiling of active and inactive liver cystic echinococcosis[J]. *Acta Trop*, 2021, 221: 105985.
- [37] Ritler D, Rufener R, Li JV, et al. *In vitro* metabolomic footprint of the *Echinococcus multilocularis* metacestode[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 19438.
- [38] Yue X, Li H, Tang J, et al. Rapid and label-free screening of echinococcosis serum profiles through surface-enhanced Raman spectroscopy[J]. *Anal Bioanal Chem*, 2020, 412(2): 279-288.
- [39] Na J, Khan A, Kim JK, et al. Discovery of metabolic alterations in the serum of patients infected with *Plasmodium* spp. by high-resolution metabolomics[J]. *Metabolomics*, 2020(16): 9.
- [40] Sengupta A, Ghosh S, Sharma S, et al. Early perturbations in glucose utilization in malaria-infected murine erythrocytes, liver and brain observed by metabolomics[J]. *Metabolites*, 2020, 10(7): 277
- [41] Ghosh S, Sengupta A, Sharma S, et al. Early prediction of cerebral malaria by ¹H NMR based metabolomics[J]. *Malar J*, 2016(15): 198.
- [42] Abdrabou W, Dieng MM, Diawara A, et al. Metabolome modulation of the host adaptive immunity in human malaria[J]. *Nat Metab*, 2021, 3(7): 1001-1016.
- [43] Danlos FX, Grajeda-Iglesias C, Durand S, et al. Metabolomic analyses of COVID-19 patients unravel stage-dependent and prognostic biomarkers[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(3): 258.
- [44] Thomas T, Stefanoni D, Reisz JA, et al. COVID-19 infection alters kynurenine and fatty acid metabolism, correlating with IL-6 levels and renal status[J]. *JCI Insight*, 2020, 5(14): e140327.
- [45] Acosta-Ampudia Y, Monsalve DM, Rojas M, et al. COVID-19 convalescent plasma composition and immunological effects in severe patients[J]. *J Autoimmun*, 2021(118): 102598.
- [46] Xiao N, Nie M, Pang H, et al. Integrated cytokine and metabolite analysis reveals immunometabolic reprogramming in COVID-19 patients with therapeutic implications[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 1618.
- [47] Xu J, Zhou M, Luo P, et al. Plasma metabolomic profiling of patients recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19) with pulmonary sequelae 3 months after discharge[J]. *Clin Infect Dis*, 2021, 73(12): 2228-2239.
- [48] Nunes EDC, Filippis AMB, Pereira TDES, et al. Untargeted metabolomics insights into newborns with congenital Zika infec-

- tion[J]. Pathogens, 2021, 10(4):468.
- [49] Diop F, Vial T, Ferraris P, et al. Zika virus infection modulates the metabolomic profile of microglial cells. PLoS One, 2018, 13(10):e0206093.
- [50] Chen Q, Gouilly J, Ferrat YJ, et al. Metabolic reprogramming by Zika virus provokes inflammation in human placenta[J]. Nat Commun, 2020, 11(1):2967.
- [51] Melo CFOR, Delafiori J, de Oliveira DN, et al. Serum metabolic alterations upon Zika infection[J]. Front Microbiol, 2017(8):1954.
- [52] Roe B, Kensicki E, Mohny R, et al. Metabolomic profile of hepatitis C virus-infected hepatocytes[J]. PLoS One, 2011, 6(8):e23641.
- [53] Gilany K, Mohamadkhani A, Chashmian S, et al. Metabolomics analysis of the saliva in patients with chronic hepatitis B using nuclear magnetic resonance: a pilot study[J]. Iran J Basic Med Sci, 2019, 22(9):1044-1049.
- [54] Wang JB, Pu SB, Sun Y, et al. Metabolomic profiling of autoimmune hepatitis: The diagnostic utility of nuclear magnetic resonance spectroscopy[J]. J Proteome Res, 2014, 13(8):3792-3801.
- [55] Dittarot K, Jittornatam P, Wilairat P, et al. Urinary metabolomic profiling in chronic hepatitis B viral infection using gas chromatography/mass spectrometry[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2018, 19(3):741-748.
- [56] Raijmakers RPH, Roerink ME, Jansen AFM, et al. Multi-omics examination of Q fever fatigue syndrome identifies similarities with chronic fatigue syndrome[J]. J Transl Med, 2020, 18(1):448.
- [57] 魏文峰, 褚衍涛, 刘焯, 等. 基于超高效液相色谱-飞行时间质谱技术的肺炎支原体感染小鼠血清代谢组学研究[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(7):1382-1389.
- [58] Li J, Luu LDW, Wang X, et al. Metabolomic analysis reveals potential biomarkers and the underlying pathogenesis involved in *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia[J]. Emerg Microbes Infect, 2022, 11(1):593-605.
- [59] Kumar A, Misra BB. Challenges and opportunities in cancer metabolomics[J]. Proteomics, 2019, 19(21-22):e1900042.
- 【收稿日期】 2022-03-05 【修回日期】 2022-05-17

(上接 856 页)

- [50] Ohtsuki R, Kawamoto K, Kato Y, et al. Rapid detection of *Brucella spp.* by the loop-mediated isothermal amplification method[J]. J Appl Microbiol, 2008, 104(6):1815-1823.
- [51] 蔺国珍. 布鲁氏菌病 LAMP 检测方法的建立及双基因共表达分子疫苗研究[D]. 中国农业科学院, 2012.
- [52] 秦雪, 付世骞, 杨鑫焱, 等. 重组酶聚合酶等温扩增技术在食源性致病菌检测中的应用[J]. 食品工业科技, 2020; 1-12.
- [53] Ren H, Yang M, Zhang G, et al. Development of a rapid recombinase polymerase amplification assay for detection of *Brucella* in blood samples[J]. Mol Cell Probes, 2016, 30(2):122-124.
- [54] 戴媛媛, 马筱玲. 宏基因组二代测序技术在临床病原学诊断中的应用[J]. 临床检验杂志, 2021, 39(1):1-5.
- [55] Zhao M, Tang K, Liu F, et al. Metagenomic Next-generation sequencing improves diagnosis of osteoarticular infections from abscess specimens: a multicenter retrospective study[J]. Front Microbiol, 2020(11):2034.
- [56] Fan S, Ren H, Wei Y, et al. Next-generation sequencing of the cerebrospinal fluid in the diagnosis of neurobrucellosis[J]. Int J Infect Dis, 2018(67):20-24.
- 【收稿日期】 2022-02-18 【修回日期】 2022-05-08

(上接 861 页)

- [34] Kip E, Naze F, Suin V, et al. Impact of caspase-1/11, -3, -7, or IL-1 β /IL-18 deficiency on rabies virus-induced macrophage cell death and onset of disease[J]. Cell Death Discov, 2017(3):17012.
- [35] Koraka P, Martina BEE, van den Ham HJ, et al. Analysis of mouse brain transcriptome after experimental Duvhage virus infection shows activation of innate immune response and pyroptotic cell death pathway[J]. Front Microbiol, 2018(9):397.
- [36] Koraka P, Martina BEE, Smreczak M, et al. Inhibition of caspase-1 prolongs survival of mice infected with rabies virus[J]. Vaccine, 2019, 37(33):4681-4685.
- [37] Martina BEE, Smreczak M, Orłowska A, et al. Combination drug treatment prolongs survival of experimentally infected mice with silver-haired bat rabies virus[J]. Vaccine, 2019, 37(33):4736-4742.
- [38] Yogarajah T, Ong KC, Perera D, et al. AIM2 Inflammasome-mediated pyroptosis in Enterovirus A71-infected neuronal cells restricts viral replication[J]. Sci Rep, 2017, 7(1):5845.
- [39] Wang H, Lei X, Xiao X, et al. Reciprocal regulation between Enterovirus 71 and the NLRP3 inflammasome[J]. Cell Rep, 2015, 12(1):42-48.
- [40] Lei X, Zhang Z, Xiao X, et al. Enterovirus 71 Inhibits pyroptosis through cleavage of gasdermin D[J]. J Virol, 2017, 91(18):e01069-17.
- [41] Bai J, Chen X, Liu Q, et al. Characteristics of enterovirus 71-induced cell death and genome scanning to identify viral genes involved in virus-induced cell apoptosis[J]. Virus Res, 2019(265):104-114.
- 【收稿日期】 2022-02-27 【修回日期】 2022-05-12