

# 代谢组学在流行性感冒中的研究进展

李雨欣

西安医学院研工部

DOI:10.12238/fcmr.v7i1.12512

**[摘要]** 流行性感冒是全球的重要公共健康问题。代谢组学是对一个系统中的代谢物进行识别和定量的新兴研究技术,可用于阐明疾病机制及识别新的生物标志物,为深入探究流行性感冒的发生和发展提供了新的策略。本文简述了流感概况与相关特点及其致病机制,概述了代谢组学,对代谢组学在流感中的研究进展进行了分析,旨在提升流感治疗水平。

**[关键词]** 代谢组学; 流行性感冒; 流感

**中图分类号:** R373.1+4 **文献标识码:** A

## Progress in metabolomics in influenza

Yuxin Li

Research and Engineering Department of Xi'an Medical University

**[Abstract]** Influenza is an important public health problem worldwide. Metabolomics is an emerging research technology for identifying and quantifying metabolites in a system, which can be used to elucidate disease mechanisms and identify new biomarkers, providing new strategies for in-depth exploration of the occurrence and development of influenza. This paper introduces the basic techniques of metabolomics, summarizes the progress of metabolomics in influenza in domestic and foreign countries, summarizes the potential biomarkers and metabolic pathways, and prospects the application of metabolomics in future influenza.

**[Key words]** metabolomics; influenza; influenza

### 引言

流感病毒是一种在全球范围内高度传染性的病原,主要通过飞沫传播,是常见的呼吸道传染病之一。该病起病急,大多感染者呈现自限性,但部分感染者为重症,因合并肺炎<sup>[4]</sup>,或其基础疾病加重,少数感染者病情进展快,因合并ARDS、急性坏死性脑病或多器官功能不全等导致死亡。是人类健康的一大严重威胁。

#### 1 流感概况与相关特点及其致病机制

##### 1.1 流感概况

历史上共有四次流感大流行。第一次史称西班牙流感。1918年1月首次记录于美国堪萨斯州军营,因西班牙媒体率先报道得名,基因组测序显示其可能由禽流感病毒重组而来,是甲型H1N1病毒。此次流感经历了三波爆发,全球约5000万-1亿人死亡<sup>[3]</sup>。20-40岁青壮年死亡率高<sup>[4]</sup>。第二次于1957年2月中国贵州首发,病毒由野鸭H2N2与人类H1N1重组<sup>[5]</sup>。传播速度极快,6个月内传遍全球,借助战后航空运输加速扩散。全球约100万-200万人死亡,主要集中在儿童和孕妇。首次大规模使用灭活疫苗,但覆盖率不足20%。第三次于1968年7月香港发现,由H2N2病毒与禽流感H3病毒重组而来。这次流感分两波流行,1968年亚洲爆发,1969

年传入欧美。因人群对N2抗原部分免疫,死亡率较1957年低。H3N2成为季节性流感主要亚型,至今仍在流行。最后一次为2009年H1N1流感也称为猪流感。2009年3月墨西哥韦拉克鲁斯州首发<sup>[6]</sup>,病毒含禽、猪、人流感基因片段(四源重组)。6月将疫情升至最高级(六级大流行),2010年8月结束。80%死亡病例为65岁以下人群,与传统流感相反。被批评过度预警,但推动《国际卫生条例》修订<sup>[1][2]</sup>。近年来,全球多个国家频繁遭遇严重的流感季,各国需持续加强流感监测和防控措施,提高公众的防病意识,以减轻流感带来的社会负担和医疗压力。

##### 1.2 流行病学特点

流感,作为一种高度传染性的呼吸道病毒感染性疾病,其主要传播途径包括空气飞沫传播、直接接触传播及空气气溶胶传播等多种方式。根据流行病学模型,流感病毒(Influenza Virus)能够通过飞沫在活动范围内迅速传播,特别是在人员密集、通风不良的环境中,飞沫的传播有效性显著增强。该病毒通常通过感染者说话、咳嗽或打喷嚏时释放的飞沫进入他人的呼吸道,极易在短时间内感染健康个体。

研究表明,流感病毒在气溶胶中的存续时间较长,尤其是在低温、高湿环境下,这一特性显著增加了流感的传播风险。根据

现存文献, 预防流感的关键在于多维度的综合干预策略, 包括接种疫苗、提升个人卫生意识、环境消毒以及有效的隔离措施。特别是儿童群体, 由于其免疫系统尚未完善, 感染H1N1流感的风险相对较高, 因此, 针对这一群体加强防控工作的必要性尤为突出。

流感病毒有很强的变异性, 表现为抗原漂移 (Antigenic drift) 和抗原转变 (Antigenic shift), 这使得流感疫苗 (Influenza vaccine) 的研发和临床有效性受到了极大的挑战。以H1N1亚型为例, 该病毒的变异导致了多次全球大流行 (Pandemic), 并在流行中持续造成显著影响。这一流行病学特征也在儿童群体中表现得尤为明显, 尤其是在流感高峰期, 儿童因感染H1N1而引发的严重并发症, 如ARDS等, 不容忽视。

### 1.3 病原学特点

H1N1流感病毒 (Influenza A Virus subtype H1N1) 是一种具有显著流行病学特征的病原体, 其分子结构的复杂性与感染机制的多样性使其成为公共健康研究的焦点。H1N1病毒属于正黏病毒科 (Orthomyxoviridae), 其病毒粒子呈球形或薄片状, 直径约为80-120纳米, 包含一个包膜, 包膜的外侧分布着多种糖蛋白, 其中两种最为关键的成分为血凝素 (Hemagglutinin, HA) 和神经氨酸酶 (Neuraminidase, NA)。HA可以有效识别并附着于宿主细胞的受体, 而NA则在病毒复制过程中扮演着剥离病毒颗粒, 促进新一轮感染的重要角色。

### 1.4 致病机制

流感病毒首先感染上呼吸道, 通过内吞作用进入上皮细胞, 随着病情恶化而感染下呼吸道。流感的入侵始于病毒的传播途径。流感病毒主要通过空气飞沫传播, 当感染者咳嗽或打喷嚏时, 病毒随飞沫进入他人的呼吸道。外膜上的HA在这一过程中扮演了关键角色, 它通过与宿主细胞表面的受体结合, 使病毒成功附着并侵入宿主细胞。在进入宿主细胞的过程中, H1N1病毒首先通过HA蛋白与气道或肺泡上皮中表达的唾液酸残基结合, 触发病毒颗粒的内吞作用。病毒完成在细胞膜上的组装、出芽和分裂。NA 切断了新形成的病毒颗粒的HA与细胞表面唾液酸受体之间的连接, 释放出后代病毒, 然后这些病毒感染邻近细胞或通过呼吸道飞沫离开个体。流感的重症化机制复杂, 涉及病毒特性、宿主免疫反应以及继发性感染等多方面因素。

### 1.5 临床特征

流感的特征为高传染性和明显的流行模式。流感通常通过空气中的飞沫传播, 也可通过与被污染的物体表面接触而感染。流感潜伏期较短, 在此期间, 感染者可能有头痛、肌肉疼痛和乏力等全身表现, 接着在前驱期, 感冒症状逐渐加重, 伴随持续高烧、咳嗽、喉咙痛及其他呼吸道症状。急性期则以高热和全身症状达到顶峰, 并可能出现并发症如肺炎 (Pneumonia)、脑炎、脑膜炎、急性坏死性脑病、心肌炎等, 尤其是在免疫力低下的人群中。

### 1.6 疫苗研发与现状

虽然流感疫苗是预防流感的有效手段, 但人们对流感的认

识不足, 防控意识不强, 疫苗接种率较低, 导致人群免疫力下降, 增加了流感的传播风险。

目前, 市场上主要的流感疫苗包括三价和四价流感疫苗。这些疫苗主要通过灭活病毒或裂解病毒成分来激发人体的免疫反应。2020年以来四价流感疫苗的发放数量逐年增加, 显示出其在预防流感方面的优势。然而, 我国流感疫苗的接种率仍然较低, 总人群年平均接种率仅为2%~3%, 远低于美国等发达国家约60%的水平。

## 2 代谢组学概述

代谢组学 (Metabolomics) 作为系统生物学中的重要一环, 其起源可以追溯到20世纪90年代。随着高通量技术的迅猛发展, 尤其是质谱质联用技术 (GC-MS、LC-MS) 的成熟, 为代谢组学的快速发展奠定了重要的基础。代谢组学的根本目标在于全面描绘生物体内的小分子代谢物谱, 以理解其生理状态及生物反应机理。在这一过程中, 不同代谢组学技术的演变不仅提高了数据获取的效率, 也为数据的质量控制与解析提供了更为可靠的手段。

传统的代谢检测方法主要依赖于低通量技术, 如核磁共振波谱 (NMR), 此技术在早期的代谢组学研究中占主导地位。然而, 随着样品处理及分析流程的复杂性逐渐增加, NMR在灵敏度和特异性上的局限性开始显现。此背景下, 色谱技术大幅进步, 尤其是在样品的前处理和分离效率方面的提升, 使得高通量代谢组学逐渐成为主流。通过将气相色谱法 (GC) 和液相色谱法 (LC) 与质谱分析 (MS) 结合, 研究者能够在短时间内获取大规模代谢物数据, 这在很大程度上显著提高了代谢组学的应用范围和深度。

随着代谢组学 (Metabolomics) 技术的不断发展, 其在疾病研究, 尤其是传染病领域的应用潜力愈发显著。定量分析生物体内小分子代谢物, 代谢组学已成为一个重要的研究领域, 能够深入揭示病理生理过程, 并为疾病的早期诊断、个体化治疗和预后提供理论依据。近年来, 关于代谢组学的研究取得了诸多重要进展, 这些研究不仅丰富了代谢组学的理论体系, 还扩展了其应用范围。

## 3 代谢组学在流感中的研究进展

流感, 作为一种常见且高发的呼吸道传染病, 每年在全球范围内导致数百万例感染和大量死亡。代谢组学是系统生物学的重要组成部分, 通过对生物体内小分子代谢物的全面分析, 为揭示流感病毒感染机制、疾病进展及干预策略提供了新的视角。代谢组学技术在流感诊断中显示出巨大的潜力。传统的流感诊断方法主要依赖于病毒核酸检测和抗体检测, 而代谢组学通过分析患者体液 (如血液、唾液) 中的代谢物变化, 能够更早期、更准确地诊断流感感染。Wang等人在2021年的研究中, 利用代谢组学技术对流感患者和健康人群的血浆样本进行分析, 发现流感患者血浆中某些氨基酸 (如谷氨酸、丙氨酸) 和脂质 (如磷脂酰胆碱) 水平显著变化, 这些代谢物可作为潜在的流感诊断标志物。谷氨酸作为一种重要的兴奋性神经递质, 在流感病毒感染

后其血浆水平显著升高,可能与病毒感染导致的神经系统功能失调有关。丙氨酸作为一种重要的糖异生底物,其血浆水平的变化反映了流感病毒感染对宿主糖代谢的影响。磷脂酰胆碱作为一种重要的细胞膜成分,其血浆水平的变化可能与病毒感染导致的细胞膜损伤和修复有关。有学者研究,甲型H1N1流感病毒感染患者中鉴定了42种代谢产物,其中23种可能代表甲型H1N1流感ARDS的新生物标志物,其中三种代谢产物在不同人群的ARDS患者中被证实为ARDS的生物标志物。流感病毒通过多种途径干扰宿主的代谢通路,包括糖代谢、脂代谢和氨基酸代谢等。例如,病毒感染会导致宿主细胞的糖酵解途径增强,以满足病毒复制所需的能量。流感病毒感染还会对氨基酸代谢产生重要影响。病毒感染会导致某些氨基酸的合成和分解代谢发生变化,从而影响宿主的蛋白质合成和免疫功能。病毒感染会导致某些必需氨基酸的消耗增加,影响宿主细胞的蛋白质合成,进而影响免疫细胞的正常功能。在H1N1与通气对照受试者的分化方面,牛磺酸和低牛磺酸代谢在通路分析中显示出高通路影响。牛磺酸是肝脏胆汁酸结合中的一种重要化合物,这表明在H1N1感染期间肝脏参与了某些活动。此外,牛磺酸是一种重要的细胞内游离氨基酸,被称为抗氧化剂和神经调节剂,还参与调节神经视网膜和大脑的渗透压。H1N1患者的牛磺酸浓度低于ICU通气对照受试。2024年Chen, L等人发现OLAH高表达患者更易发展为致命性流感(包括H7N9、COVID-19及RSV感染),其代谢产物油酸水平与肺组织病毒载量、炎症因子风暴呈正相关。该标志物在轻症患者中未被检出,可作为预后评估指标。未来方向包括开发基于代谢标志物的快速诊断试剂,以及设计代谢重编程药物联合抗病

毒疗法。还可以结合其他技术手段,如质谱分析、核磁共振等技术,进一步提高流感诊断的准确性和灵敏度。通过对多种代谢物的综合分析,可以构建更加精准的流感诊断模型,实现对流感感染的早期诊断和鉴别诊断。

#### 4 结语

代谢组学通过证明在内部和外部因素影响下的新陈代谢变化,反映了病理生理过程中的一系列生物反应,当生物体被病原体侵入时,细胞中代谢物通过定性定量分析,可以帮助寻找流行性感进过程或治疗性干预的生物标志物,为寻找流行性感冒及早诊治提供了一种新的思路。

#### [参考文献]

- [1]何剑峰,张正敏.新甲型H1N1流感与流感大流行[J].华南预防医学,2010,36(01):73-75.
- [2]王大燕,舒跃龙.流感大流行的历史及思考[J].中国科学:生命科学,2018,48(12):1247-1251.
- [3]Paul C,Subbarao K.Influenza[J].Lancet,2017,390(10095):697-708.
- [4]徐翠玲,杨磊,温乐英,等.1918年流感大流行的流行病学概述[J].病毒学报,2009,25(S1):23-26.
- [5]Akin L,Goze M G.Understanding dynamics of pandemics [J].Turk J Med Sci,2020,50(SI-1):515-519.

#### 作者简介:

李雨欣(1999--),女,汉族,陕西省延安市子长县人,硕士在读,儿科学专业,西安医学院研工部。