

• 综 述 •

新型冠状病毒肺炎的代谢组学研究进展^{*}

王艺霏^{1,2}, 夏 薇², 王艺婷^{1,2}, 徐攀洋¹, 涂哲禹^{1,2}, 许建成^{1△}

1. 吉林大学第一医院检验科, 吉林长春 130021; 2. 北华大学医学技术学院, 吉林吉林 132013

摘 要:新型冠状病毒肺炎(COVID-19)有较高的传染率,会给社会带来巨大负担。寻找 COVID-19 的有效治疗靶点意义重大。代谢组学发展迅速,可用于发现 COVID-19 患者体内的差异代谢物。本文总结了基于代谢组学的对 COVID-19 患者血清脂质、氨基酸、有机酸等代谢变化的分析以及其他一些差异代谢物的研究,旨在为临床分型的鉴别、预后的判断、治疗靶点的研究提供理论基础。

关键词:新型冠状病毒肺炎; 治疗靶点; 代谢组学; 代谢物; 临床分型

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.07.019 **中图法分类号:**R446.5

文章编号:1673-4130(2022)07-0856-04 **文献标志码:**A

Advances in metabonomics of COVID-19^{*}

WANG Yifei^{1,2}, XIA Wei², WANG Yiting^{1,2}, XU Panyang¹, TU Zheyu^{1,2}, XU Jiancheng^{1△}

1. Department of Clinical Laboratory, the First Hospital of Jilin University, Changchun, Jilin 130021, China; 2. College of Medical Technology, Beihua University, Jilin, Jilin 132013, China

Abstract: Corona virus disease 2019(COVID-19) brings a huge burden to the society because of its high infection rate. It is of great significance to find effective therapeutic targets for COVID-19. Metabonomics is developing rapidly and can be used to find differential metabolites in patients with COVID-19. This review summarizes the changes of serum lipid metabolism, amino acid metabolism, organic acid metabolism and other differential metabolites in patients with COVID-19 based on metabonomics, which provides theoretical basis or distinguishing clinical classification, prognosis and searching for treatment targets.

Key words: corona virus disease 2019; therapeutic targets; metabonomics; metabolites; clinical typing

新型冠状病毒肺炎(COVID-19)是由新型冠状病毒(SARS-CoV-2)感染所致的疾病,截至 2022 年 2 月 18 日,全球已报告 418 650 474 例确诊,其中 5 856 224 例死亡^[1],其大流行导致全球发生健康危机。目前,实时荧光定量 PCR 检测 SARS-CoV-2 核酸阳性作为诊断 COVID-19 的金标准,在筛查高危人群及追踪疑似病例等方面发挥重要作用。组学在传染病诊断方面是一个不断发展的科学领域。研究显示,对丙型肝炎病毒感染患者进行蛋白质组学和代谢组学的分析,可为其发病机制和治疗靶点的研究提供新的思路^[2]。大量基于 SARS-CoV-2 RNA 或蛋白抗原的替代检测方法逐渐被开发处理,组学方法如蛋白质组学和代谢组学已用于寻找 COVID-19 的潜在治疗靶点^[3-6]。

1 COVID-19 临床分型

当前由 SARS-CoV-2 传播导致的 COVID-19 大流行对全球公共卫生构成威胁,感染的患者临床上多表现为发热、咳嗽、咳痰、乏力、胸痛及食欲减退等症状,肺部多层螺旋 CT 主要表现为单发或多发毛玻璃影^[7]。在国家卫健委和国家中医药管理局发布的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》^[8]中,其临床分型如下。(1)轻型:临床症状轻微,影像学未见肺炎表现。(2)普通型:有发热、呼吸道等症状,影像学可见肺炎表现。(3)重型:①出现气促,呼吸频率 ≥ 30 次/分,②静息状态下,氧饱和度 $\leq 93\%$,③动脉氧分压/氧浓度 ≤ 300 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),符合上述 3 条中任何一条者,肺部影像学显示 24~48 h 内病灶明显进展 $>50\%$ 者按重型管理。(4)危重型:

^{*} 基金项目:吉林省教育厅科学技术研究项目(JJKH20211177KJ)。
[△] 通信作者, E-mail: xjc@jlu.edu.cn。
本文引用格式:王艺霏,夏薇,王艺婷,等. 新型冠状病毒肺炎的代谢组学研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(7): 856-859.

符合下列条件之一者,①呼吸衰竭,需要机械通气,②出现休克,③合并其他器官功能衰竭,需要进入重症监护室监护治疗。

临床大多数 COVID-19 患者表现为无症状或症状较轻,约 14% 的患者表现为普通型或重型,伴有明显浸润或呼吸损害迹象;约 5% 的患者临床表现为危重型^[9]。随着病情加重,危重型 COVID-19 患者可发展为严重肺炎、肺水肿、急性呼吸窘迫综合征或多器官衰竭并死亡。值得注意的是,任何年龄的健康人群都可能因感染 COVID-19 而出现危重病情。因此,筛选特异的生物标志物来鉴别该病的临床分型和预后,可更好地针对不同分型患者实施相应治疗和护理,有效降低患者病情的严重程度,抑制 SARS-CoV-2 在全球范围内的快速传播。

2 COVID-19 的代谢组学分析

代谢组学通过各种高通量分析化学方法对内源性小分子代谢产物的组成和变化进行定量、定性分析,并根据代谢物的变化,发现其特异代谢产物。研究表明,小分子代谢物既可参与机体代谢途径,也可调节病毒感染的先天和适应性免疫过程^[10-11],代谢组学提供了一种功能性的“后基因组学”检测诊断方法,可节省传统微生物学检测诊断的成本和时间,是探索病毒与人体间相互关系的有效工具。因此,研究人员开展了 COVID-19 代谢组学方面的研究,揭示了一些内源性小分子代谢物在该病发病机制中的作用,本文总结了 COVID-19 不同临床分型中代谢物的变化,见表 1^[12-18]。

2.1 脂质代谢 SARS-CoV-2 是一种被脂质双层包围的包膜病毒。脂质在病毒感染中具有促进病毒膜与宿主细胞融合、病毒复制及病毒的胞吞和胞吐等作用^[19]。因此,脂质代谢在病毒生命周期中起着至关重要的作用。鞘脂作为调节膜特性如黏度和张力的重要脂质,其生物合成途径始于丝氨酸和棕榈酰辅酶 A 的缩合,形成 3-酮鞘氨醇,随后被 3-酮鞘氨醇还原酶还原为鞘氨醇^[20]。鞘氨醇具有抗菌活性^[21],同时可干扰 SARS-CoV-2 与其受体血管紧张素转化酶 2 结合^[22]。因此,鞘氨醇有望成为 COVID-19 治疗的新靶点。通过对差异代谢物和脂质进一步分析,发现 COVID-19 患者的代谢物和脂质的变化与疾病进程有显著相关性,并筛选到一些有助于疾病诊断的生物标志物^[23],这一发现对治疗不同临床分型的 COVID-19 患者具有指导意义。研究表明,低密度脂蛋白水平与 COVID-19 呈负相关^[24],这可能是 COVID-19 进展和不良预后的预测因素,有助于医生对患者进行快速诊断及治疗。有研究人员分析不同分型 COVID-19 患

者的血浆脂质组学差异,结果显示:与轻型、普通型患者相比,重型患者的磷脂酰胆碱及其衍生的缩醛磷脂、胆固醇、鞘磷脂和 N-酰基乙醇胺相对减少;富含单唾液酸二己糖基神经节苷脂的外泌体与该病严重程度有关^[16]。此研究有助于鉴别 COVID-19 临床分型,并进行有针对性的治疗。

2.2 氨基酸代谢 氨基酸是人体必需的营养物质,具有提高免疫力、维持人体正常代谢等作用,一些研究发现氨基酸代谢异常与 COVID-19 患者有关^[23,25-27]。研究发现促炎症细胞因子和趋化因子,如白细胞介素(IL)-6、巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)、IL-1 α 和 IL-1 β 与 COVID-19 患者的氨基酸代谢有密切联系^[25]。色氨酸参与的犬尿喹啉代谢途径(KP)对 COVID-19 有影响,吲哚 2,3-双加氧酶参与该途径中的限速步骤,其作为一种多效性酶,具有免疫调节的作用,通常作为炎症和免疫的负向调节剂^[26],被认为在抗炎方面存在一定作用^[27],有望在治疗 COVID-19 中发挥重要作用。未来还需要调整年龄、性别、体重、病史等因素造成的偏倚,利用大数据验证 KP 代谢物作为 COVID-19 预后标志物的可能性。另有研究显示^[23],非重型 COVID-19 患者体内氨基酸水平下降,包括精氨酸、不对称二甲基精氨酸、对称二甲基精氨酸、均精氨酸和 N-乙酰基拉精氨酸等精氨酸衍生物。这些氨基酸处于正常水平时可保护肝脏并防止脂肪在肝脏内堆积,水平下降则提示非重型 COVID-19 患者肝功能障碍。这些代谢物的变化揭示了 COVID-19 患者的治疗情况,同时可对该病进行临床分型评估。

2.3 有机酸代谢 有机酸有助于维持人体内环境酸碱平衡及稳定。研究表明,SARS-CoV-2 感染可导致肾近端肾小管功能障碍及尿酸丢失,COVID-19 患者血清尿酸水平降低,且与患者的呼吸衰竭有关^[28]。因此,血清尿酸作为生物标志物,可识别 COVID-19 危重患者。另一研究表明,犬尿酸与性别、年龄、COVID-19 临床分型、细胞因子和趋化因子丰度增强显著相关^[29]。由于与 COVID-19 免疫反应有关,犬尿酸有望成为治疗干预的潜在靶点。

2.4 其他 随 COVID-19 患者病情加重,患者体内的差异代谢物逐渐增多。有研究发现,住院期间 COVID-19 非幸存者较康复出院者的血糖、天门冬氨酸氨基转移酶、肌酸激酶、乳酸脱氢酶、肌酐、D-二聚体、C 反应蛋白水平显著升高,而清蛋白、血红蛋白和淋巴细胞水平显著下降^[30]。另有研究比对了有无接受有创通气治疗的 COVID-19 患者的血清代谢组学差异,发现多种代谢物联合可准确鉴别二者,其中的甲

酸盐和柠檬酸盐较为重要^[13]。

研究发现,治愈后的 COVID-19 患者与健康者比较,血浆中的多种代谢物存在显著变化^[31]。说明康复的 COVID-19 患者仍需充足的营养摄入和护理,才能

更快恢复。这一发现为该病的病情监控、预后判断和治疗提供了重要依据。尽管这些差异代谢物有一定研究进展,但仍无法帮助临床准确预测患者对特定治疗方案

表 1 COVID-19 的代谢组学研究

参考文献	研究方法	研究对象	检测标本	研究结果
[12]	液相色谱质谱法	COVID-19 确诊患者 30 例,健康志愿者 37 例	皮肤皮脂	甘油三酯水平增加
[13]	非靶向核磁共振法	COVID-19 确诊患者 30 例,健康志愿者 30 例	血液	甘露糖、甘油三酯、丙酮酸、3-羟基丁酸水平增加,柠檬酸盐、谷氨酰胺、脂质水平下降
[14]	同位素标记蛋白质组学和超高效液相色谱/串联质谱非靶向代谢组学	COVID-19 确诊患者 46 例,健康志愿者 53 例	血液	类固醇激素、21-羟基肾上腺皮质酮、犬尿酸、甘露糖、葡萄糖醛酸盐水平增加,鞘脂、甘油磷脂、脂肪酸、谷氨酰胺水平下降
[15]	非靶向代谢组学、单细胞多重分泌组分析、单细胞转录测序	COVID-19 确诊患者 139 例,健康志愿者 258 例	血液	与氨基酸、核苷酸、碳水化合物代谢相关的分子水平增加,脂质水平略微下降
[16]	机器学习算法、质谱法	COVID-19 确诊患者 442 例,COVID-19 疑似患者 23 例,健康志愿者 350 例	血液	富含单二己糖基神经节苷脂的外泌体与 COVID-19 的临床分型有关
[17]	核磁共振波谱法	COVID-19 确诊患者 263 例,健康志愿者 280 例	血液	乙酰乙酸、3-羟基丁酸、丙酮水平增加,酪氨酸、谷氨酰胺水平下降
[18]	液相色谱质谱法	COVID-19 确诊患者 272 例,健康志愿者 67 例	血液	1-甲基腺苷、磷脂酰乙醇胺、犬尿酸盐、烟酰胺、肌酐水平增加,丝氨酸水平下降

3 小 结

从公共卫生角度看,早期发现 COVID-19 对抑制 SARS-COV-2 传播至关重要;从检测角度看,实时荧光定量 PCR 是最敏感和特异的检测方法。然而,由于成本、时间、设备要求和技术限制,许多资源有限的国家无法将该法作为大规模筛查的检测项目,而且标准的实时荧光定量 PCR 检测需收集鼻咽部标本,需统一培训标本采集人员。尽管实时荧光定量 PCR 检测较许多微生物学方法获得结果所需的时间短,但在实际应用中仍有不足之处。为此,代谢组学在鉴别诊断 COVID-19 方面展现了良好的应用前景。值得注意的是,代谢组学较传统方法而言仍存在局限性,即该法过于依赖于宿主对病毒的反应,而非病毒本身。由于宿主反应具有高度可变性,代谢组学在 COVID-19 诊断的应用中可能会出现假阳性结果。临床上用于传染病的代谢组学相关生物标志物的实际案例较少,尽管目前在 COVID-19 代谢组学的生物标志物研究中投入了大量精力,并确定了一些潜在的生物标志物,但未来仍需大规模数据验证其临床效用。

COVID-19 临床分型与各种代谢途径及体内差异代谢物有关,且一些代谢物有望在治疗 COVID-19 中

起关键作用,大规模临床试验对寻找 COVID-19 的治疗靶点十分必要。

参考文献

[1] World Health Organization. Coronavirus disease(COVID-19) Pandemic[R]. Geneva;WHO,2020.

[2] LUPBERGER J, CROONENBORGH S T, ROCA SUAREZ A A, et al. Combined analysis of metabolomes, proteomes, and transcriptomes of hepatitis C virus-infected cells and liver to identify pathways associated with disease development[J]. Gastroenterology,2019,157(2): 537-551.

[3] SHEN B, YI X, SUN Y, et al. Proteomic and metabolomic characterization of COVID-19 patient sera[J]. Cell,2020, 182(1):59-72.

[4] Lucas C, Wong P, Klein J, et al. Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID-19[J]. Nature,2020,584(7821):463-469.

[5] OVERMYER K A, SHISHKOVA E, MILLER I J, et al. Large-scale multi-omic analysis of COVID-19 severity [J]. Cell Systems,2021,12(1):23-40.

[6] GISBY J, CLARKE C L, MEDJERAL-THOMAS N, et al. Longitudinal proteomic profiling of dialysis patients

- with COVID-19 reveals markers of severity and predictors of death[J]. *Elife*, 2021, 10: e64827.
- [7] 陈莉, 杨先春, 李小兵. 普通型新型冠状病毒肺炎的早期影像学表现(附 24 例分析)[J]. *中国 CT 和 MRI 杂志*, 2022, 20(2): 48-50.
- [8] 国家卫生健康委员会, 国家中医药管理局. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)[R]. 北京: 国家卫生健康委员会, 2020.
- [9] SHARMA P, BHARTI S, GARG I. Post COVID fatigue: can we really ignore it[J]. *Indian J Tuberc*, 2022, 69(2): 238-241.
- [10] WANG Q, FANG P, HE R, et al. O-GlcNAc transferase promotes influenza A virus-induced cytokine storm by targeting interferon regulatory factor-5 [J]. *Sci Adv*, 2020, 6(16): eaaz7086.
- [11] SPALLANZANI R G, ZEMMOUR D, XIAO T, et al. Distinct immunocyte-promoting and adipocyte-generating stromal components coordinate adipose tissue immune and metabolic tenors [J]. *Sci Immunol*, 2019, 4(35): eaaw3658.
- [12] SPICK M, LONGMAN K, FRAMPAS C, et al. Changes to the sebum lipidome upon COVID-19 infection observed via rapid sampling from the skin [J]. *EClinicalMedicine*, 2021, 33: 100786.
- [13] MEONI G, GHINI V, MAGGI L, et al. Metabolomic/lipidomic profiling of COVID-19 and individual response to tocilizumab[J]. *PLoS Pathog*, 2021, 17(2): e1009243.
- [14] SHEN B, YI X, SUN Y, et al. Proteomic and metabolomic characterization of COVID-19 patient sera[J]. *Cell*, 2020, 182(1): 59-72.
- [15] SU Y, CHEN D, YUAN D, et al. Multi-omics resolves a sharp disease-state shift between mild and moderate COVID-19[J]. *Cell*, 2020, 183(6): 1479-1495.
- [16] DELAFIORI J, NAVARRO L C, SICILIANO R F, et al. Covid-19 automated diagnosis and risk assessment through metabolomics and machine learning [J]. *Anal Chem*, 2021, 93(4): 2471-2479.
- [17] BRUZZONE C, BIZKARGUENAGA M, GIL-REDONDO R, et al. SARS-CoV-2 infection dysregulates the metabolomic and lipidomic profiles of serum[J]. *iScience*, 2020, 23(10): 101645.
- [18] SINDELAR M, STANCLIFFE E, SCHWAIGER-HABER M, et al. Longitudinal metabolomics of human plasma reveals prognostic markers of COVID-19 disease severity[J]. *Cell Rep Med*, 2021, 2(8): 100369.
- [19] KE Z, OTON J, QU K, et al. Structures and distributions of SARS-CoV-2 spike proteins on intact virions[J]. *Nature*, 2020, 588(7838): 498-502.
- [20] VITNER E B, AVRAHAM R, POLITI B, et al. Elevation in sphingolipid upon SARS-CoV-2 infection: possible implications for COVID-19 pathology[J]. *Life Sci Alliance*, 2021, 5(1): e202101168.
- [21] GONDA J, FAZEKASOVA S, MARTINKOVA M, et al. Synthesis and biological activity of sphingosines with integrated azobenzene switches [J]. *Org Biomol Chem*, 2019, 17(13): 3361-3373.
- [22] EDWARDS M J, BECKER K A, GRIPP B, et al. Sphingosine prevents binding of SARS-CoV-2 spike to its cellular receptor ACE2[J]. *J Biol Chem*, 2020, 295(45): 15174-15182.
- [23] SHEN B, YI X, SUN Y, et al. Proteomic and metabolomic characterization of COVID-19 patient sera[J]. *Cell*, 2020, 182(1): 59-72.
- [24] FAN J, WANG H, YE G, et al. Low-density lipoprotein is a potential predictor of poor prognosis in patients with coronavirus disease 2019 [J]. *Metabolism*, 2020, 107: 154243.
- [25] 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): 1618-1631.
- [26] THOMAS T, STEFANONI D, REISZ J A, 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.
- [27] MINHAS P S, LIU L, MOON P K, et al. Macrophage de novo NAD⁺ synthesis specifies immune function in aging and inflammation[J]. *Nat Immunol*, 2019, 20(1): 50-63.
- [28] DUFOUR I, WERION A, BELKHIR L, et al. Serum uric acid, disease severity and outcomes in COVID-19[J]. *Crit Care*, 2021, 25(1): 212-215.
- [29] CAI Y, KIM D J, TAKAHASHI T, et al. Kynurenic acid may underlie sex-specific immune responses to COVID-19[J]. *Sci Signal*, 2021, 14(690): eabf8483.
- [30] BONETTI G, MANELLI F, PATRONI A, et al. Laboratory predictors of death from coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the area of Valcamonica, Italy[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2020, 58(7): 1100-1105.
- [31] WU D, SHU T, YANG X, et al. Plasma metabolomic and lipidomic alterations associated with COVID-19[J]. *Natl Sci Rev*, 2020, 7(7): 1157-1168.