从狂犬病到COVID-19：蛋白质组学如何追踪感染性疾病 Proteomes

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/43083.html

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

从狂犬病到COVID-19：蛋白质组学如何追踪感染性疾病 Proteomes。期刊名：Proteomes

期刊主页：https://www.mdpi.com/journal/proteomes

感染性疾病仍然是全球公共卫生的重大挑战。从狂犬病到COVID-19，再到结核病，病原体与宿主之间的分子博弈决定了疾病的走向——有些感染能被免疫系统清除，有些则逃避免疫、悄然进展，甚至致命。

Proteomes 发表的三篇文章，分别从狂犬病、COVID-19和结核病三个角度，展示了蛋白质组学在感染性疾病诊断、预后和机制研究中的应用。

一、狂犬病：在症状出现之前找到线索

狂犬病感染与未感染犬脑组织、脑脊液及血清样本的蛋白质组图谱分析

https://www.mdpi.com/2227-7382/13/4/66

Eze, U.U.; Mokoena, R.; Ogbu, K.I.; Dubazana, S.; Ngoepe, E.C.; Munangatire, M.; Ezeokonkwo, R.C.; Anene, B.M.; Buthelezi, S.G.; Sabeta, C.T. Proteome Profiling of Rabies-Infected and Uninfected Dog Brain Tissues, Cerebrospinal Fluids and Serum Samples. Proteomes 2025, 13, 66.

狂犬病一旦出现临床症状，病死率接近100%。但病毒从感染到入侵大脑，可以潜伏数周甚至数月。目前没有可靠的生前诊断方法，确诊通常只能在死后进行。

这项研究采集了231份犬的脑组织、脑脊液和血清样本，其中20份脑组织经直接荧光抗体试验确认狂犬病毒抗原阳性。所有犬在采样时均无狂犬病临床症状。

蛋白质组学分析发现：

- 脑组织：54个差异蛋白（33个上调，21个下调）
- 脑脊液：299个差异蛋白（159个上调，140个下调）

• 血清：280个差异蛋白（215个上调，65个下调）

脑脊液和血清之间有45个重叠的差异蛋白。功能富集分析显示，脑脊液差异蛋白显著富集于脊髓小脑共济失调和神经退行性变通路，涉及26S蛋白酶体亚基、SLC25A6（线粒体ADP/ATP转运蛋白）等关键蛋白。

核心发现：在临床症状出现之前，脑脊液和血清中已经出现了可检测的蛋白质变化。这些候选标志物如果得到验证，可能有助于早期诊断和指导暴露后预防。

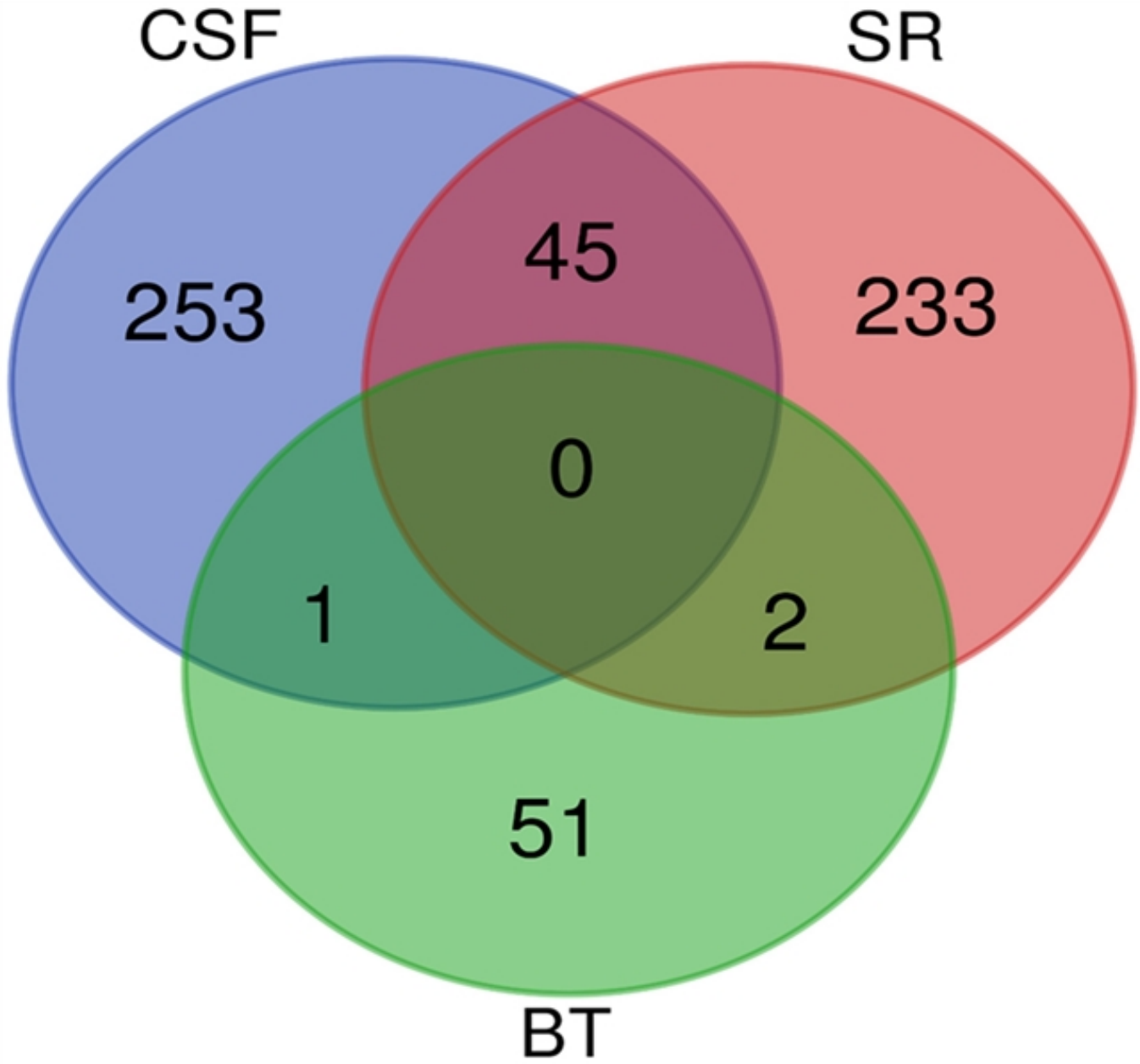


图5. 狂犬病阳性与阴性样本中脑组织（BT）、脑脊液（CSF）和血清（SR）差异丰度蛋白的重叠情况。绿色圆圈代表脑组织鉴定到的蛋白，红色圆圈代表血清鉴定到的蛋白，蓝色圆圈代表脑脊液鉴定到的蛋白。

二、COVID-19：细胞因子比值预测ICU死亡率

用于预测重症COVID-19患者ICU死亡率的多重靶向蛋白质组学细胞因子比值分析

https://www.mdpi.com/2227-7382/13/3/35

Ará jo, R.; Von Rekowski, C.P.; Fonseca, T.A.H.; Calado, C.R.C.; Ramalhete, L.; Bento, L. Multiplex Targeted Proteomic Analysis of Cytokine Ratios for ICU Mortality in Severe COVID-19. Proteomes 2025, 13, 35.

重症COVID-19患者常出现严重的免疫失调。传统的严重程度评分（APACHE II、SAPS II、SOFA）在预测ICU死亡率方面表现有限。

这项研究对89例ICU重症COVID-19患者的血清样本进行了21种细胞因子的多重检测，并程序化生成了超过19000种细胞因子比值。通过机器学习特征选择，研究发现复杂细胞因子比值在预测ICU死亡率方面显著优于传统评分和单一细胞因子：

- 早期（≤48小时）：(IL-1β+IL-12p70+MIP-1α)/(IL-13+IL-5+IL-21)，AUC=1.000
- 中期（>48小时至≤7天）：(GM-CSF+IL-17A)/(IL-10+IL-4+IL-7)，AUC=0.918
- 晚期（>7至≤14天）：(Fractalkine+IL-12p70+IL-8)/(IL-10+IL-13+IL-7)，AUC=0.930

核心发现：持续或反弹的促炎信号与不良预后相关，而后期免疫支持性细胞因子（如IL-10、IL-7）升高则提示恢复。这一方法与狂犬病研究中的多标志物组合思路一致——单一指标往往不够，组合才能提供足够的诊断/预后分辨率。

1 AIMS

To inquire if a multiplex proteomic analysis of programmatically generated complex ratios can predict ICU mortality for severe COVID-19 cases.

2 DEMOGRAPHICS & STUDY GROUPS

- **125 serum samples** (73 discharged, 52 deceased)
- **Group 1** (≤48 hours), **Group 2** (>48 hours to ≤7 days), and **Group 3** (>7 days to ≤14 days)

3 TRADITIONAL SEVERITY MARKERS

- **APACHE II, SAPS II and SOFA** – none were statistically significant in all 3 groups.
- **Group 1:** all markers elevated in discharged;
- **Group 2:** SAPS II and SOFA elevated in deceased;
- **Group 3:** APACHE II and SAPS II elevated in deceased.

4 CYTOKINE LEVELS

Univariate analysis per group and statistically significant at $p < 0.05$ or $p < 0.01$:

- **Group 1:** IL-6 and IL-8
- **Group 2:** Fractalkine, IL-2, IL-7, IL-8, IL-10, IL-23, MIP-1α
- **Group 3:** IFN-γ

5 MOST INFORMATIVE COMPLEX RATIOS

- **Group 1 – 6 cytokines:** (IL-1β + IL-12p70 + MIP-1α) / (IL-13 + IL-5 + IL-21)
- **Group 2 – 5 cytokines:** (GM-CSF + IL-17A) / (IL-10 + IL-4 + IL-7)
- **Group 3 – 6 cytokines: :** (Fractalkine + IL-12p70 + IL-8) / (IL-10 + IL-13 + IL-7)

6 MAIN METRIC RESULTS

Early Mortality Prediction
AUC(1.000), Sensitivity (0.900), Specificity (0.900);

Intermediate Mortality Prediction
AUC (0.918), Sensitivity (0.826), Specificity (0.775);

Late Mortality Prediction
AUC(0.930), Sensitivity (1.000), Specificity (0.826).

图8. 研究设计、方法和关键结果总览。展示了从ICU患者筛选、血液采集、细胞因子定量、数据质控、时间分组，到复杂细胞因子比值生成、特征选择和机器学习建模的完整流程。

三、结核病：痰液蛋白质组学寻找诊断标志物

活动性肺结核患者痰液的蛋白质组学分析

https://www.mdpi.com/2227-7382/13/3/43

Marcantonio, E.; Woron, A.M.; Whelen, A.C.; Prisic, S. Proteomic Analysis of Sputum from Patients with Active Tuberculosis. Proteomes 2025, 13, 43.

结核病患者的痰液通常用于病原体检测，但其中也含有宿主蛋白，可能有助于诊断。

这项研究收集了219例疑似结核病患者的痰液样本，量化了中性粒细胞来源的钙卫蛋白，并对高/低钙卫蛋白样本进行了无标记蛋白质组学分析。

研究发现：

• 钙卫蛋白本身不能区分结核与非结核

• 但在所有比较中，MMP8（基质金属蛋白酶）和MUC5AC（黏蛋白5AC）两个蛋白一致地在结核样本中更丰富

• 钙卫蛋白水平高的样本中，能区分结核与非结核的差异蛋白数量反而更少（仅10个），提示疾病严重程度会影响标志物的发现

核心发现：结核痰液可能具有独特的蛋白质组特征，但依赖于钙卫蛋白水平。MMP8是目前最有前景的结核生物标志物候选。

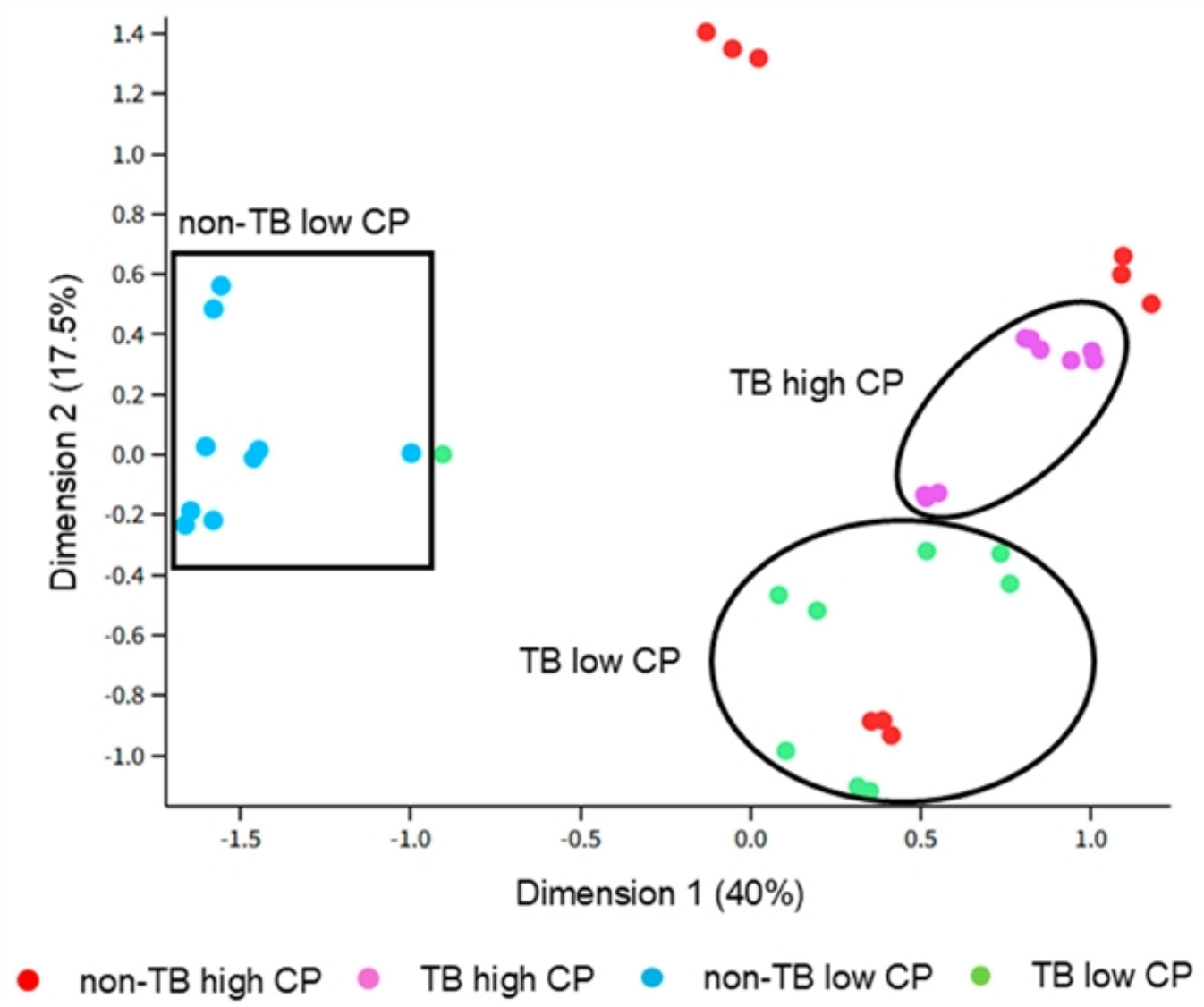


图2. 痰液蛋白质组的多维标度（MDS）图。各维度对应所有样本中蛋白质前导倍数变化的方差。CP：钙卫蛋白。

四、小结

三篇文章从不同角度展示了蛋白质组学在感染性疾病中的应用：

• 狂犬病：在临床症状出现前，脑脊液和血清中已出现可检测的蛋白质变化，涉及神经退行性变和蛋白酶体通路

• COVID-19：复杂细胞因子比值可准确预测ICU死亡率，AUC最高达1.000，优于传统评分

• 结核病：痰液蛋白质组学发现MMP8和MUC5AC作为潜在诊断标志物，但疾病严重程度影响标志物发现

三篇文章共同表明：感染性疾病的蛋白质组学正在从单一标志物走向多标志物组合，从终末期诊断走向早期预警。无论是病毒还是细菌感染，宿主蛋白质组的动态变化都蕴含着疾病进展的关键

信息。

期刊介绍

主编：

Prof. Dr. Jens R. Coorssen, Institute for Globally Distributed Open Research and Education (IGDORE), St. Catharines, ON L2M 4X2, Canada;

Prof. Dr. Matthew P. Padula, School of Life Sciences and Proteomics Core Facility, Faculty of Science, The University of Technology Sydney, Ultimo 2007, Australia

Proteomes（ISSN 2227-7382）专注于蛋白质组分析的各个方面，特别关注蛋白质组在蛋白质形式（proteoforms）、功能性生物学单元以及标准氨基酸序列水平上的表征和定量，目前已被ESCI (Web of Science)、Scopus、PubMed等数据库收录。

2025 Impact Factor: 4.3

2025 CiteScore: 6.4

Time to First Decision: 27.9 Days

Acceptance to Publication: 5.5 Days

来源：Proteomes

更多 科学进展 请访问 https://www.iikx.com/news/progress/

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，爱科学iikx.com转发