

研究报告

宏转录组测序解析诺如病毒相关性腹泻患者肠道微生物群落结构变化特征

张子蕾¹, 刘丹蕾^{2,3}, 王祉怡², 许嘉琪^{1,4}, 郭泽宇¹, 薛亮³

(1. 上海海关学院海关检验检疫系, 上海 201204; 2. 上海国际旅行卫生保健中心(上海海关口岸门诊部), 上海 200335; 3. 广东省科学院微生物研究所, 华南应用微生物国家重点实验室, 广东 广州 510070; 4. 复旦大学附属闵行医院, 上海 221100)

摘要:目的 探讨诺如病毒感染相关性腹泻患者肠道微生物群落的结构变化, 筛选潜在微生物生物标志物, 为病毒感染机制研究及微生态干预策略提供数据支持。方法 收集 2018 年全年 55 例诺如病毒感染个体(感染组)与 15 例非诺如病毒感染个体(对照组)粪便样本, 采用宏转录组测序技术分析肠道微生物的组成与表达特征。通过主坐标分析与非度量多维尺度分析评估群落结构差异, 结合 LEfSe 及 Wilcoxon 秩和检验识别差异菌群, 并构建随机森林模型筛选具有诊断潜力的微生物标志物。结果 诺如病毒感染显著扰动肠道微生态系统, 感染组在拟杆菌门(Bacteroidota)、厚壁菌门(Bacillota)、放线菌门(Actinomycetota)等菌门及粪杆菌属(*Faecalibacterium*)、拟杆菌属(*Bacteroides*)、另枝杆菌属(*Alistipes*)等菌属的表达丰度上显著高于对照组。随机森林模型识别出 7 个关键菌属作为潜在标志物, 模型在测试集中表现出良好的预测性能(AUC=0.88)。结论 宏转录组测序揭示诺如病毒感染可导致肠道微生物群落结构的显著重构, 相关菌属具有潜在的生物标志物价值, 有望为诺如病毒感染的微生态干预策略提供潜在靶点。

关键词: 诺如病毒; 感染性腹泻; 肠道微生态; 宏转录组测序; 微生物标志物; 群落结构

中图分类号: R155 文献标识码: A 文章编号: 1004-8456(2025)08-0691-08

DOI: 10.13590/j.cjfh.2025.08.001

Metatranscriptomic insights into the structure of the gut microbiota
in norovirus-associated diarrhea

ZHANG Zilei¹, LIU Danlei^{2,3}, WANG Zhiyi², XU Jiaqi^{1,4}, GUO Zeyu¹, XUE Liang³

(1. Department of Inspection and Quarantine, Shanghai Customs University, Shanghai 201204 China; 2. Shanghai International Travel Healthcare Center, Shanghai Customs District PR China, Shanghai 200335, China; 3. State Key Laboratory of Applied Microbiology Southern China, Institute of Microbiology, Guangdong Academy of Sciences, Guangdong Guangzhou 510070, China; 4. Minhang Hospital, Fudan University, Shanghai 221100, China)

Abstract: Objective To provide data support for infectious mechanism and microecological intervention strategies, the structural and functional alterations of the gut microbiota in patients with norovirus associated diarrhea was investigated and the potential microbial biomarkers was screened. **Methods** Microbiota structure and expression from fecal samples from 55 in 2018 norovirus-infected patients and 15 healthy controls were subjected to metatranscriptomic sequencing. Microbial community differences were assessed using principal coordinate analysis and non-metric multidimensional scaling. Differential taxa were identified by LEfSe and Wilcoxon rank-sum test, and a random forest model was constructed to screen for potential diagnostic microbial biomarkers. **Results** Norovirus infection significantly altered gut microbial composition and expression profiles. Enriched taxa in the infection group included Bacteroidota, Bacillota, Actinomycetota at the phylum level and *Faecalibacterium*, *Bacteroides*, *Alistipes* at the genus level. A random forest model

收稿日期: 2025-06-13

基金项目: 国家自然科学基金(32302250); 上海海关学院科研启动经费项目(kyqd202212); 华南应用微生物国家重点实验室开放基金(SKLAM007-2022)

作者简介: 张子蕾 女 讲师 研究方向为食品安全监测与控制 E-mail: zhangzilei@shcc.edu.cn

通信作者: 薛亮 男 研究员 研究方向为食源性病毒监测与控制 E-mail: xueliang@gdim.cn

based on genus-level abundances identified seven key genera with strong predictive performance (AUC=0.88).

Conclusion Metatranscriptomic analysis revealed that norovirus infection induces notable shifts in gut microbiota structure and function. Several enriched genera may serve as potential microbial biomarkers for norovirus infection, offering insights into microecological diagnostics and intervention strategies.

Key words: Norovirus; infections diarrhea; gut microbiota; metatranscriptomic sequencing; microbial biomarkers; community structure

诺如病毒是全球范围内引发急性胃肠炎暴发的最主要病原之一,具有传染性强、感染剂量低、传播途径多样等特点^[1-3]。据估计,诺如病毒每年在全球导致约 6.85 亿例感染和 20 万例相关死亡,其中约 5 万例发生于 5 岁以下儿童,主要集中在中低收入国家。此外,诺如病毒每年造成的医疗支出与生产力损失总计高达 600 亿美元,成为全球重要的公共卫生与经济负担之一^[4]。该病毒主要通过粪-口途径传播,极易在托幼机构、养老院、医院等人群密集场所引起暴发流行,其流行病学特征显示,婴幼儿、老年人以及免疫功能低下人群为高风险群体^[5-6]。尽管诺如病毒感染通常表现为自限性的呕吐和腹泻,但其高感染率和频繁的暴发事件,已对全球公共卫生体系造成持续而深远的影响^[7]。

近年来,病毒与宿主肠道微生物群之间的相互作用逐渐成为感染性疾病研究的前沿领域。有研究表明,诺如病毒感染不仅可通过破坏肠道上皮屏障直接引发急性胃肠道症状,还可能通过调控宿主的免疫状态和代谢微环境,改变肠道菌群的组成与功能活性^[8-10]。在诺如病毒感染过程中,肠道微生物群既是感染扰动的对象,也可能通过调控病毒的附着、复制与传播过程,参与感染进程。有临床观察表明,婴儿阶段的诺如病毒感染可导致肠道菌群多样性显著降低,并伴有厚壁菌门和链球菌属水平的升高,拟杆菌门和韦荣氏菌属水平的降低^[11];在成人阶段的研究中显示,诺如病毒感染组与对照组相比表现出相似的微生物群特征,肠道微生物群均以拟杆菌门、厚壁菌门和变形菌门为主,但是发现变形菌门水平的提高和拟杆菌门水平的下降^[12],并伴随微生物代谢相关的功能基因发生了显著改变,代谢通路(如抗生素耐药基因、ABC 转运蛋白)的异常激活^[8,13]。然而,这些研究多基于 DNA 水平的宏基因组分析,无法区分菌群功能基因的实际表达状态。此外,病毒与菌群的直接互作(如通过细菌表面成分增强病毒稳定性)及噬菌体介导的菌群动态平衡机制尚未在转录层面得到充分验证^[14]。

尽管已有部分研究通过 16S rRNA 测序或宏基因组分析初步描绘了诺如病毒感染对肠道微生态的影响,但这些方法大多无法揭示微生物的功能表

达活性和实时动态变化,也难以准确捕捉与病毒感染密切相关的关键微生物类群^[15]。宏转录组测序作为一种基于 RNA 的高通量测序技术,通过直接捕获微生物群落的 RNA 信息,可原位解析特定生理或病理状态下菌群的转录活性与功能状态,为研究微生物群落的实时代谢活动和宿主-微生物互作提供了高分辨率工具^[16-17]。

本研究基于诺如病毒感染者与非诺如病毒感染者粪便样本,利用宏转录组测序技术,系统分析肠道微生物群在病毒感染状态下的群落结构及多样性特征变化。通过比较两组样本的微生物表达谱,揭示诺如病毒感染过程中活跃肠道微生物群落的动态响应规律,探索病毒与肠道菌群之间的潜在相互作用机制,识别与诺如病毒感染密切相关的潜在生物标志物,旨在为理解诺如病毒的致病机制提供新的视角,并为其感染性腹泻的干预策略提供潜在靶点。

1 材料与方法

1.1 文库构建

基于诺如病毒分型及滴度检测结果,将样本计划分为诺如病毒感染组($n=55$)和非诺如病毒感染者(对照组, $n=15$)。本研究所用样本纳入时间为 2018 年全年,以“症状匹配”作为对照设计原则,选择有腹泻症状但经核酸检测排除诺如病毒感染的患者作为对照组,以控制腹泻症状本身对肠道菌群结构的影响,使菌群差异尽可能反映诺如病毒感染状态的影响,以开展宏转录组测序分析^[18]。病毒核酸提取采用 MagMAX 96 Viral Isolation Kit;文库构建使用 KAPA Stranded mRNA-Seq Kit,产物经 AMPure XP 磁珠纯化后,在 Illumina X-10 平台进行高通量测序。

1.2 数据保存

本研究涉及的原始序列数据已保存在中国科学院北京基因组研究 BIG 数据中心的基因组序列档案库(Genome Sequence Archive)中^[19-20],登记编号为 CRA003648,可通过链接 <https://bigd.big.ac.cn/gsa> 公开访问。

1.3 生物信息学分析

微生物宏转录组分析在美吉生物云平台完成^[21]。

分析流程如下:

1.3.1 序列质控与拼接

原始测序数据首先经 fastp 工具进行质量控制^[22],宿主序列通过将原始 reads 与人参考基因组 (GRCh38) 进行比对 (使用 BWA) 后去除^[23]; rRNA 序列则通过 SortMeRNA 工具识别并剔除。上述处理有助于提高微生物源转录本的分析准确性;经质控的清洁序列使用 MEGAHIT 软件组装^[24],并利用 Prodigal 工具进行开放阅读框预测^[25]。

1.3.2 物种鉴定与丰度计算

将非冗余基因集对应的氨基酸序列使用 DIAMOND 软件比对至 NR 数据库 (版本 v20230830, BLASTP 参数设置 e-value 为 $1e-5$),通过数据库分类信息完成物种注释^[26]。随后依据各物种对应基因的丰度总和计算其相对丰度。

1.3.3 Beta 多样性分析

使用主坐标分析 (Principal co-ordinates analysis, PCoA) 可视化微生物群落结构的 β 多样性,并结合组间差异检验分析 (Analysis of similarities, ANOSIM) 验证组间差异的显著性。采用非度量多维尺度分析 (Non-metric multi-dimensional scaling, NMDS) 评估样本间微生物群落结构的差异,基于 Bray-Curtis 距离矩阵构建二维排序图,通过 1 000 次迭代优化模型拟合度,以 stress 值评价分析结果的拟合可靠性。

1.3.4 群落结构组间差异分析

通过 LEfSe (Linear discriminant analysis effect Size) 算法识别组间显著差异的微生物类群,筛选出组间有显著差异的生物学标志,设定线性判别分析 (Linear discriminant analysis, LDA) 阈值 >3.0 ,显著性水平为 $P<0.05$ 。对两组标本在不同分类水平上的物种相对丰度进行 Wilcoxon 秩和检验 (Wilcoxon rank-sum test),识别显著差异菌群 ($P<0.05$)。

1.3.5 群落生物标志物筛选

通过随机森林分析对物种并集建模,使用递归交叉特征消除法 (Recursive feature elimination with cross-validation, RFECV) 计算特征,挑选出对于感染组和对照组的关键生物标志物。为识别具有区分感染与非感染状态能力的关键微生物属,本文基于属水平丰度矩阵构建随机森林模型。为提升模型的稳健性与泛化能力,首先将全部样本按 7:3 的比例划分为训练集与测试集。在训练集中,采用五折交叉验证 (5-fold cross-validation) 进行特征选择与模型训练,并在每一折内部引入下采样策略:从多数类 (感染组) 中随机选取与对照组数量相当的样本,使训练数据中两类样本比例接近 1:1,以缓解样本不平衡带来的模型偏倚。最终模型在独立测试集上

进行性能评估,使用受试者工作特征 (Receiver operating characteristic, ROC) 曲线下面积 (Area under curve, AUC) 衡量判别能力并检测物种丰度变化对诺如病毒感染的判断价值。根据物种在诺如病毒感染组和对照者的相对丰度,绘制 ROC 曲线。

2 结果与分析

共获得原始测序数据 251.00 Gb,质控后保留高质量数据 221.00 Gb,单个样本平均数据量为 (2.14 ± 1.21) Gb。去除宿主及 rRNA 序列后,各样本有效数据量达 (0.55 ± 0.75) Gb,满足后续分析需求。

2.1 群落物种统计

基于 NR 数据库的物种注释结果显示,所有样本共注释到微生物分类单元涵盖 4 个域 (Domain)、10 个界 (Kingdom)、80 个门 (Phylum)、133 个纲 (Class)、230 个目 (Order)、444 个科 (Family)、1 470 个属 (Genus) 及 8 159 个种 (Species)。微生物组以变形菌门 (Pseudomonadota)、拟杆菌门 (Bacteroidota)、厚壁菌门 (Bacillota)、放线菌门 (Actinomycetota) 及尾噬菌体门 (Uroviricota) 为主;属水平优势物种包括无色杆菌属 (*Achromobacter*)、卟啉单胞菌属 (*Porphyromonas*)、埃希氏菌属 (*Escherichia*)、粪杆菌属 (*Faecalibacterium*) 及拟杆菌属 (*Bacteroides*)。

2.2 群落 Beta 多样性分析

多样性分析显示肠道微生物群落结构受诺如病毒感染的影响。基于 Bray-Curtis 距离的主坐标分析 (PCoA, 图 1A) 显示,诺如病毒感染组与对照组的肠道菌群在 PC1 (解释度 12.38%) 和 PC2 (解释度 11.44%) 轴上呈现显著分离 (ANOSIM 检验: $R=0.529$, $P=0.001$),提示感染状态显著影响微生物群落整体结构。NMDS 分析进一步验证组间差异显著 (stress=0.167, ANOSIM 检验: $R=0.337$, $P=0.001$),确认诺如病毒感染导致微生物群落重构 (图 1B)。

2.3 微生物群落结构差异

为进一步确定与诺如病毒感染相关的特定优势细菌,使用 LEfSe 比较了两组的微生物组成 (图 2A)。最终,在门至种的 6 个水平上确定了 141 个分类群 ($LDA>3$, $P<0.05$) 具有显著差异。其中, Bacteroidota、Bacillota、Actinomycetota 是在诺如病毒感染相关患者中富集的主要分类门, *Faecalibacterium* (粪杆菌属)、*Bacteroides* (拟杆菌属)、*Alistipes* (另枝杆菌属) 是在诺如病毒感染相关患者中富集的主要分类属。而 Pseudomonadota (假单胞菌门) 和 *Pseudomonas* (假单胞菌属) 在对照组门水平和属水平中更为丰富。此外聚焦种水平 *Pseudomonas sp.* (假单胞菌属未定

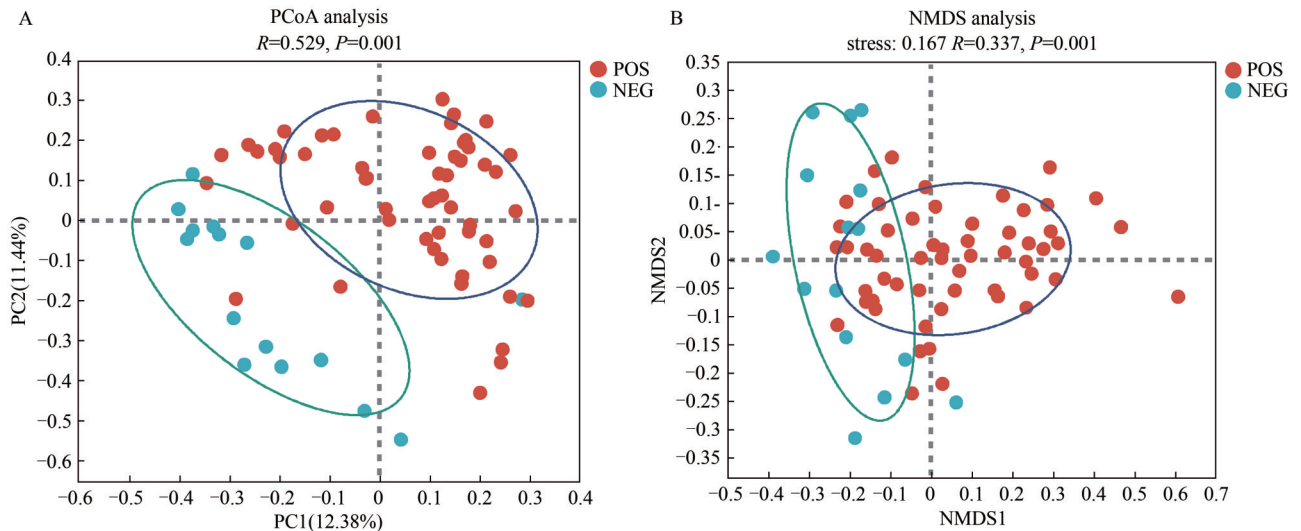


图1 诺如病毒感染组和对照组肠道菌群降维分析
Figure 1 Dimensionality reduction analysis of gut microbiota in norovirus infection group and control group

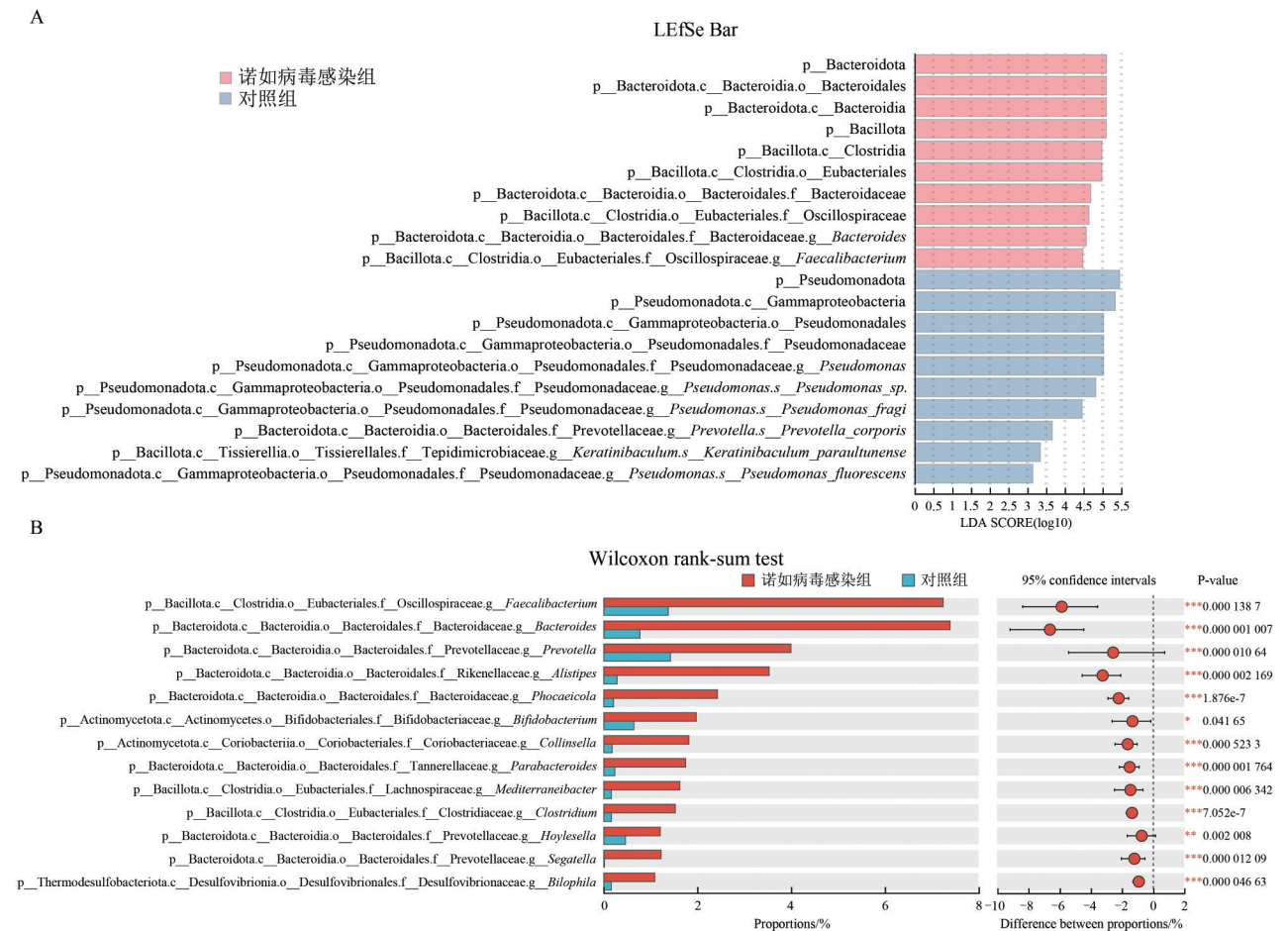


图2 LEfSe 分析结果(2A)和两组样本微生物群落之间的物种假设检验(2B)柱形图
Figure 2 Bar chart showing the results of LEfSe analysis (2A) and species hypothesis testing between the microbial communities of the two sample groups (2B)

种)、*Pseudomonas fragi*(碎假单胞菌)、*Prevotella corporis*(人体普雷沃菌)、*Keratinibaculum paraultunense*(副奥通角蛋白杆菌)、*Pseudomonas fluorescens*(荧光假单胞菌)、*Corynebacterium sp. MSK192*(柯林杆菌属 MSK192 株)在诺如病毒感染组较对照组减少。

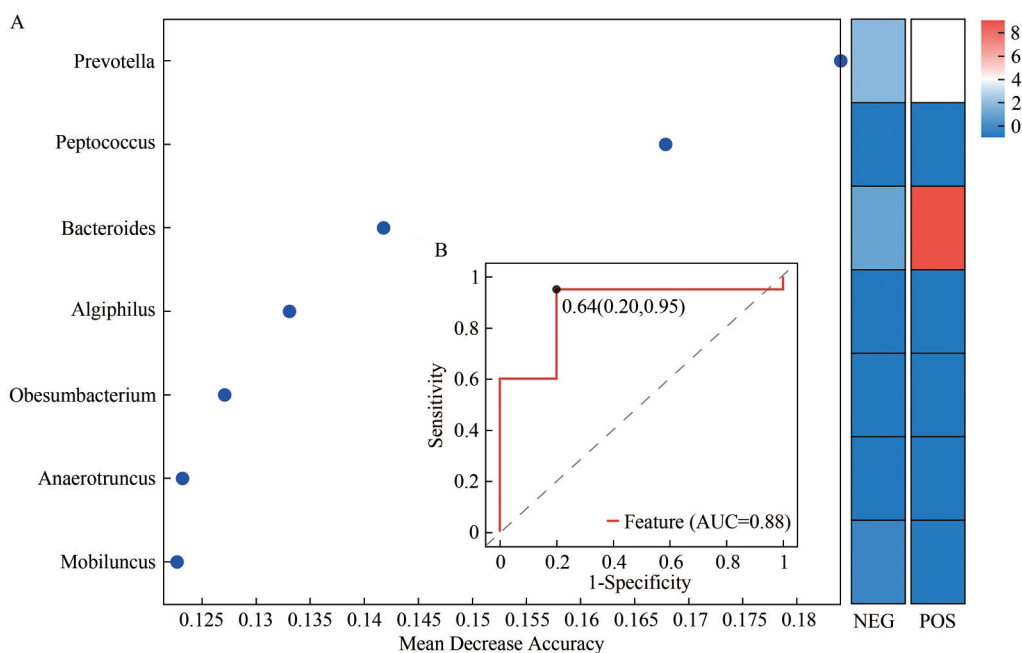
对两组标本在各个分类水平上物种的相对丰度进行 Wilcoxon 秩和检验,寻找差异显著($P<0.05$)的物种。在门水平上,诺如病毒感染组较对照组 Bacteroidota、Bacillota、Actinomycetota 增多,属水平表现为 *Faecalibacterium*、*Bacteroides*、*Prevotella*(普雷

沃氏菌属)、*Alistipes*、*Phocaeicola*(非考伊科拉菌属)的上涨。需要说明的是,尽管属水平的 *Prevotella* 在感染组中整体表达丰度增加,但其下部分种类如 *Prevotella corporis* 在感染组中的表达水平下降(图 2B),提示该属内部存在表达方向不一致的现象,在属与种水平分析之间应保持谨慎解释。种水平为 *Faecalibacterium prausnitzii*(副普氏菌)、*Faecalibacterium* sp.(费氏菌属未定种)、*Bacteroides* sp.(拟杆菌属未定种)、*Alistipes* sp.(另枝杆菌属未定种)、*Segatella copri*(粪塞加特拉菌)的升高,均与 LEfSe 比较分析结果一致。

2.4 随机森林模型筛选生物标志物

为识别与诺如病毒感染密切相关的肠道微生物标志物,本研究基于属水平微生物相对丰度构建

随机森林分类模型,并使用 RFECV 筛选最优特征变量。结果显示,当特征数量为 7 时,模型的分类误差最小,提示该 7 个菌属在区分感染状态方面具有较高的判别价值。特征重要性排序结果显示,影响模型分类能力最显著的菌属依次为:*Prevotella*、*Peptococcus*(消化球菌属)、*Bacteroides*、*Algiphilus*(嗜藻菌属)、*Obesumbacterium*(肥胖杆菌属)、*Anaerotruncus*(厌氧截短菌属)及 *Mobiluncus*(动弯杆菌属)(图 3)。这些菌属在感染组与对照组中相对丰度存在显著差异,部分属已在文献中被报道与肠道炎症或病毒感染过程密切相关。模型在测试集中的分类性能表现良好,受试者 ROC 显示其 AUC 为 0.88,表明该模型在诺如病毒感染状态预测中的准确性和稳定性较高(图 3B)。



注:A为特征重要性排序图,展示前7个对模型分类贡献最大的菌属;B为测试集ROC曲线图,AUC=0.88,表明模型具有较高的分类性能

图3 基于属水平物种丰度的随机森林模型分析结果

Figure 3 Analysis results of the random forest model based on species abundance at the genus level

3 讨论与结论

本研究基于宏转录组测序技术,比较分析了诺如病毒感染者与非诺如病毒感染者的肠道微生物群落结构及功能表达特征。研究中采用有腹泻症状但诺如病毒阴性的患者作为对照组,避免了以健康无症状个体为对照可能带来的症状状态混杂偏倚,有助于聚焦诺如病毒感染本身对菌群的影响。结果显示,诺如病毒感染显著扰动肠道微生态系统,表现为群落结构重构以及特定菌群的表达丰度显著变化。Beta多样性分析结果显示感染组与对照组在主坐标轴上具有显著分离,提示诺如病毒感染会造成肠道微生物群落整体结构的改变。这一发

现与 NELSON 等^[12]和 XIONG 等^[11]在不同人群中的观察结果相符,进一步验证了诺如病毒感染具有重塑微生物生态平衡的能力。

已有研究表明,多种肠道病毒可借助共生细菌提升其在宿主体内的感染能力,例如通过增强病毒粒子的稳定性、促进其在靶细胞上的黏附效率,或通过调节宿主免疫反应间接促进病毒复制^[10]。诺如病毒与肠道微生物之间的双向关系也日益受到关注,研究者们认为,肠道微生物群在诺如病毒感染过程中可能同时扮演“被动应答者”与“主动调节者”的双重角色。一方面,诺如病毒感染可能扰动肠道微生物组,影响其组成与代谢活性,造成肠道

菌群失衡;另一方面,肠道微生物本身也可能影响病毒的感染、复制与传播,如通过表达类血型抗原增强病毒附着,或通过调节宿主黏膜免疫屏障和抗病毒因子影响感染结局。YANG等^[13]指出,诺如病毒可与细菌的胞外多糖、细胞膜结构甚至外囊膜泡相互结合,改变细菌与宿主的免疫信号通路,而反过来,特定细菌也可能通过代谢产物或表面分子影响诺如病毒的感染力和致病性。本研究观察到诺如病毒感染组菌群表达谱发生系统性变化,为病毒与菌群互作的机制提供了间接支持。

在物种层面,宏转录组测序结果显示,本研究中诺如病毒感染组中 Bacteroidota、Bacillota、Actinomycetota 等菌门显著富集,优势表达菌属包括 *Faecalibacterium*、*Bacteroides*、*Alistipes* 等。上述菌群多为厌氧共生菌,参与短链脂肪酸合成、免疫调节及肠道屏障维持等,在维持宿主肠道稳态中具有重要作用。其中 *Faecalibacterium* (尤其是 *F. prausnitzii*) 被认为是典型的抗炎共生菌^[14],亦有研究指出其丰度与诺如病毒抗体水平呈负相关,提示其可能在抵抗诺如病毒感染中发挥保护作用^[27]。本研究中其表达显著上调,可能代表宿主在病毒感染下的保护性生态响应。*Bacteroides* 作为人肠道常见菌之一,有研究指出其某些菌株可能通过 HBGA 样分子,与病毒结合,从而参与促进诺如病毒的附着和感染的过程^[27]。*Alistipes* 在多种炎症相关疾病中被报道与免疫稳态相关,其表达上升可能通过调控局部免疫微环境间接影响诺如病毒感染易感性^[28]。*Prevotella* 在本研究的感染组中的富集程度较高,其在病毒感染状态下的具体功能存在双向争议,可能既参与炎症维持,也与能量代谢调整相关,需要在后续实验中进一步验证其作用机制。值得一提的是,尽管 *Prevotella* 属在感染组中整体丰度上升,但其下属的部分种(如 *Prevotella corporis*)却出现表达水平下降的现象。这种“属升种降”的变化趋势提示同属微生物可能存在功能异质性,某些种可能在病毒感染环境中扩增,而另一些则受到抑制。该现象可能反映出属内物种在生态适应性、代谢功能或与宿主互作能力方面的差异,进一步强调了从更精细分类水平解析肠道微生物响应的重要性。此外, Bacillota 的细菌丰度变化在诺如病毒感染中具有代表性。已有研究发现,诺如病毒感染可导致 Bacillota/Bacteroidetes 比例增加,提示微生态平衡被打破^[29]。部分 *Bacillus* 属细菌产生的 γ -聚谷氨酸可诱导干扰素- β 信号通路,从而抑制小鼠诺如病毒的感染过程,提示潜在的抗病毒功能^[27]。Actinomycetota 门细菌在感染组中也呈富集趋势,尽管与诺如病毒的直

接相互作用尚不明确,但其在调节肠道免疫环境方面可能发挥间接作用。例如有研究发现,某些 *Actinomyces* 属细菌(如 *Actinomyces viscosus*)在 COVID-19 患者中丰度增加,可能与继发性细菌感染相关,提示该门菌群在病毒相关疾病中可能具有重要生态功能^[30]。相反,部分条件致病菌(如 *Pseudomonas* 属)在感染组中表达水平显著下降,其表达减少可能与病毒感染后黏膜代谢环境的改变或微生物竞争机制有关,与一般病毒感染诱导条件致病菌扩张的趋势相反,提示诺如病毒感染可能具有独特的微生态扰动模式,值得进一步深入研究其对代谢通路或菌群竞争机制的影响。LEfSe 分析进一步验证了上述趋势,显示诺如病毒感染在功能活跃菌群层面呈现出显著的表达富集或抑制差异,特别是在 *Faecalibacterium*、*Bacteroides*、*Prevotella* 等共生菌中的表达增强,提示其可能参与诺如病毒感染中的生态调控与宿主适应性响应。

本研究进一步通过机器学习模型分析,基于宏转录组表达特征构建了感染预测模型。随机森林分类器表现良好,AUC 值为 0.88,表明肠道微生物组成具备较强的区分诺如病毒感染状态的能力。模型筛选出的 *Prevotella*、*Bacteroides*、*Peptococcus* 等关键菌属,具备潜在的诊断标志物功能。这些菌属在以往研究中亦被发现与宿主代谢、炎症水平密切相关,进一步验证其在诺如病毒感染状态中的代表性和敏感性。需要指出的是,本研究筛选出的部分菌属如 *Algiphilus*、*Obesumbacterium*、*Anaerotruncus* 等在既有诺如病毒相关文献中报道较少,尚缺乏直接的证据支持。结合已有研究推测,这些菌属可能在调控肠道局部代谢、黏膜免疫或低度炎症状态中发挥作用,从而间接影响病毒易感性或感染恢复过程,其具体机制仍有待进一步实验研究加以阐明。上述结果有望为诺如病毒感染的微生态干预策略提供潜在靶点,通过口服益生菌等方式辅助诺如病毒感染者尽早恢复肠道菌群平衡。

本研究采用宏转录组测序从结构层面解析了诺如病毒感染与肠道菌群变化的关系,但仍存在若干局限。首先,本研究的核心目标在于解析诺如病毒感染相关腹泻患者肠道微生物群落的结构变化特征,因而分析重心聚焦于物种组成差异与潜在标志物的筛选,并未展开功能表达层面的深入分析。其次,受限于实际采样样本条件及临床信息保密政策,部分受试者的基础疾病、饮食习惯及抗生素使用情况缺失,可能干扰菌群组成的解释。此外,两组样本量不均衡,虽在建模中引入下采样策略以控制偏倚,但该结构性差异仍可能影响统计效能与结

论的稳健性。最后,宏转录组数据中 RNA 稳定性差及宿主与微生物 RNA 混杂的问题仍难以完全避免,可能对表达谱的准确性造成影响。未来研究应扩展样本规模,匹配对照组数量,强化临床资料采集,并整合宿主转录组与代谢组数据,以更全面地理解病毒-宿主-微生物互作机制。

综上所述,本研究通过宏转录组测序系统描绘了诺如病毒感染者与对照组人群肠道微生物群在结构与功能表达层面的差异。结果表明,诺如病毒感染可显著扰动肠道微生态系统,诱导优势菌群表达重构,特定菌属(如 *Faecalibacterium*、*Bacteroides* 等)的表达水平与感染状态密切相关。基于微生物组成构建的机器学习模型具有良好预测能力,表明肠道菌群在诺如病毒感染早期识别和辅助诊断中具有潜在应用价值。本研究为揭示诺如病毒与肠道微生态的互作机制提供了新的视角,并为后续开发以微生态为靶点的干预策略,如益生菌治疗、微生态调控等提供理论依据和靶点参考。

参考文献

- [1] 朱曦,孔翔羽,章青,等. 2016—2019年我国诺如病毒暴发疫情的分子流行病学特征分析[J]. 疾病监测, 2021, 36(8): 774-779.
- ZHU X, KONG X, ZHANG Q, et al. Molecular epidemiological characteristics of norovirus outbreaks reported to Chinese norovirus outbreak laboratory surveillance network, 2016—2019[J]. Disease Surveillance, 2021, 36(8): 774-779.
- [2] JIN M, WU S, KONG X, et al. Norovirus Outbreak Surveillance, China, 2016—2018[J]. Emerging Infectious Diseases, 2020, 26(3): 437-445.
- [3] 李金松,李静欣. 病毒性腹泻相关监测系统介绍及提升建议[J]. 疾病监测, 2021, 36(8): 6.
- LI J S, LI J X. Introduction of surveillance systems of viral diarrhea and improvement suggestion[J]. Disease Surveillance, 2021, 36(8): 6.
- [4] U.S. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Norovirus Facts and Stats [EB/OL]. (2024-06-03) [2025-05-17]. <https://www.cdc.gov/norovirus/data-research/index.html>.
- [5] 骆洪梅. 2005—2019年我国其他感染性腹泻病流行特征及变化趋势研究[D]. 北京: 中国疾病预防控制中心, 2021.
- LUO H. Study on the Epidemic Characteristics and Trends of Other Infectious Diarrhea Diseases in China from 2005 to 2019 [D]. Beijing: Chinese Center for Disease Control and Prevention, 2021.
- [6] 范鹏辉,章荣华,霍翔,等. 2018—2022年中国大陆老年人群食源性疾病主动监测结果分析[J]. 中国食品卫生杂志, 2024, 36(5): 613-620.
- FAN P H, ZHANG R H, HUO X, et al. Analysis of foodborne disease surveillance of geriatrics from 2018 to 2022 in China's Mainland[J]. Chinese Journal of Food Hygiene, 2024, 36(5): 613-620.
- [7] 谢迪,何莲花,刘晖,等. 人诺如病毒感染引起的急性胃肠炎流行特征及其影响因素的研究进展[J]. 病毒学报, 2024, 40(1): 140-150.
- XIE D, HE L H, LIU H, et al. Research advances in the epidemic characteristics and influencing factors of human norovirus infection-induced acute gastroenteritis [J]. Chinese Journal of Virology, 2024, 40(1): 140-150.
- [8] 林璧慧,戴迎春,朱翠娟,等. 儿童诺如病毒急性胃肠炎肠道菌群特征分析[J]. 中国病原生物学杂志, 2023, 18(5): 519-524.
- LIN B H, DAI Y C, ZHU C J, et al. Analysis on characteristics of gut microbiota of children with Norovirus acute gastroenteritis [J]. Journal of Pathogen Biology, 2023, 18(5): 519-524.
- [9] 梁耀民,陆胤波,曹颖雯,等. 诺如病毒和肠道菌群的互作关系及机制研究进展[J]. 病毒学报, 2021, 37(5): 1215-1220.
- LIANG Y M, LU Y B, CAO Y W, et al. Research progress on the mechanisms of norovirus interactions with gut flora [J]. Chinese Journal of Virology, 2021, 37(5): 1215-1220.
- [10] 徐超,杨晓炼,乐敏,等. 细菌促进肠道病毒感染及其机制研究进展[J]. 浙江大学学报(农业与生命科学版), 2018, 44(2): 140-148.
- XU C, YANG X L, LE M, et al. Progress on bacteria promoting enterovirus infection and its mechanism [J]. Journal of Zhejiang University: Agriculture and Life Sciences, 2018, 44(2): 140-148.
- [11] XIONG L, LI Y, LI J, et al. Intestinal microbiota profiles in infants with acute gastroenteritis caused by rotavirus and norovirus infection: a prospective cohort study[J]. International Journal of Infectious Diseases, 2021, 111: 76-84.
- [12] NELSON A M, WALK S T, TAUBE S, et al. Disruption of the human gut microbiota following norovirus infection [J]. PLoS One, 2012, 7(10): e48224.
- [13] YANG Y, AN R, LYU C, et al. Interactions between human norovirus and intestinal microbiota/microbes: A scoping review [J]. Food Microbiology, 2024, 119: 104456.
- [14] LI J, JIANG N, ZHENG H, et al. Investigation of gut microbiota disorders in norovirus infected children patients based on 16s rRNA sequencing[J]. Annals of Medicine, 2024, 56(1): 2412834.
- [15] 刘永鑫,秦媛,郭晓璇,等. 微生物组数据分析方法与应用[J]. 遗传, 2019, 41(9): 845-862.
- LIU Y X, QIN Y, GUO X X, et al. Methods and applications for microbiome data analysis[J]. Hereditas, 2019, 41(9): 845-862.
- [16] 高云云,杨海飞,吕虎杰,等. 微生物组分析方法与功能挖掘[J]. 生物技术通报, 2024, 40(10): 98-107.
- GAO Y Y, YANG H F, LYU H J, et al. Analytical approaches and functional insights for microbiome studies[J]. Biotechnology Bulletin, 2024, 40(10): 98-107.
- [17] 王虹,王悦之,荣星喻,等. 宏转录组测序分析老年抗生素相关性腹泻患者肠道菌群组成及耐药通路特点[J]. 中国微生态学杂志, 2022, 34(4): 413-419.
- WANG H, WANG Y Z, RONG X Y, et al. Taxonomy and resistance of gut microbiota in elderly patients with antibiotic-associated diarrhea based on metatranscriptomics [J]. Chinese Journal of Microecology, 2022, 34(4): 413-419.
- [18] ZHANG Z, LIU D, LI S, et al. Imported human norovirus in

- travelers, shanghai port, China 2018: An epidemiological and whole genome sequencing study[J]. *Travel Medicine and Infectious Disease*, 2021, 43: 102140.
- [19] CNCB-NGDC MEMBERS AND PARTNERS, BAI X, BAO Y, et al. Database resources of the national genomics data center, China National Center for Bioinformation in 2024[J]. *Nucleic Acids Research*, 2024, 52(D1): D18-D32.
- [20] CHEN T, CHEN X, ZHANG S, et al. The genome sequence archive family: toward explosive data growth and diverse data types[J]. *Genomics, Proteomics & Bioinformatics*, 2021, 19(4): 578-583.
- [21] HAN C, SHI C, LIU L, et al. Majorbio cloud 2024: Update single-cell and multiomics workflows[J]. *iMeta*, 2024, 3(4): e217.
- [22] CHEN S. Ultrafast one-pass FASTQ data preprocessing, quality control, and deduplication using fastp[J]. *iMeta*, 2023, 2(2): e107.
- [23] JUNG Y, HAN D. BWA-MEME: BWA-MEM emulated with a machine learning approach[J]. *Bioinformatics*, 2022, 38(9): 2404-2413.
- [24] LI D, LUO R, LIU C M, et al. MEGAHIT v1.0: A fast and scalable metagenome assembler driven by advanced methodologies and community practices[J]. *Methods*, 2016, 102: 3-11.
- [25] HYATT D, CHEN G L, LOCASCIO P F, et al. Prodigal: prokaryotic gene recognition and translation initiation site identification[J]. *BMC bioinformatics*, 2010, 11: 119.
- [26] BUCHFINK B, XIE C, HUSON D H. Fast and sensitive protein alignment using DIAMOND[J]. *Nature Methods*, 2015, 12(1): 59-60.
- [27] WALKER F C, BALDRIDGE M T. Interactions between noroviruses, the host, and the microbiota[J]. *Current Opinion in Virology*, 2019, 37: 1-9.
- [28] FARSI Y, TAHVILDARI A, ARBABI M, et al. Diagnostic, prognostic, and therapeutic roles of gut microbiota in COVID-19: a comprehensive systematic review[J]. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2022, 12: 804644.
- [29] MOORE M D, SUTHER C, ZHOU Y. Microbiota, viral infection, and the relationship to human diseases: an area of increasing interest in the SARS-CoV-2 pandemic[J]. *Infectious Microbes & Diseases*, 2021, 3(1): 1-3.
- [30] WANG M, ZHANG Y, LI C, et al. The relationship between gut microbiota and COVID-19 progression: new insights into immunopathogenesis and treatment[J]. *Frontiers in Immunology*, 2023, 14: 1180336.