

慢性阻塞性肺疾病多组学的研究成果汇报及展望

杨哲¹, 多杰^{2*}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海省人民医院呼吸与危重症医学科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年8月9日; 录用日期: 2023年9月3日; 发布日期: 2023年9月11日

摘要

慢性阻塞性肺病(COPD)是一种常见的异质性呼吸道疾病,其特征是持续性和不完全可逆的气流受限。由于COPD的异质性和表型复杂性,传统的诊断方法只能提供有限的预测结果和治疗信息,不足以进行准确的诊断和评估。随着近年来组学技术的发展,基因组学、蛋白质组学和代谢组学被广泛应用于COPD的研究,为发现生物标志物以诊断和阐明COPD的复杂机制提供了良好的工具。在这篇综述中,我们基于近年来报道的代谢组学、蛋白质组学和转录组学研究,总结了COPD不同的代谢途径、生物标志物、潜在治疗靶点、代谢组学的手段,蛋白标志物,部分基因,以解释COPD的发病机制。最后,提出了COPD研究的前景和挑战。期望这篇综述将为COPD诊断方法的发展和发病机制的阐明提供一些参考。

关键词

慢性阻塞性肺病, 转录组学, 蛋白组学, 代谢组学, 生物标志物, 途径, 发病机制

Report and Prospects of Multiomics Research on Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Zhe Yang¹, Jie Duo^{2*}

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining Qinghai

Received: Aug. 9th, 2023; accepted: Sep. 3rd, 2023; published: Sep. 11th, 2023

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a common heterogeneous respiratory disease

*通讯作者。

文章引用: 杨哲, 多杰. 慢性阻塞性肺疾病多组学的研究成果汇报及展望[J]. 临床医学进展, 2023, 13(9): 14248-14254.

DOI: 10.12677/acm.2023.1391992

characterized by persistent and incompletely reversible airflow restriction. Due to the heterogeneity and phenotypic complexity of COPD, traditional diagnostic methods can only provide limited predictive results and treatment information, which is insufficient for accurate diagnosis and evaluation. With the development of omics technology in recent years, Genomics, Proteomics and metabolomics have been widely used in the study of COPD, providing a good tool for discovering biomarkers to diagnose and clarify the complex mechanism of COPD. In this review, based on metabolomics, Proteomics and Transcriptome studies reported in recent years, we summarized the different metabolic pathways, biomarkers, potential therapeutic targets, metabolomics means, protein markers, and some genes of COPD to explain the pathogenesis of COPD. Finally, the prospects and challenges of COPD research were proposed. It is expected that this review will provide some reference for the development of diagnostic methods and elucidation of the pathogenesis of COPD.

Keywords

Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Transcriptome, Proteomics, Metabolomics, Biomarkers, Pathways, Pathogenesis

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

慢性阻塞性肺疾病(Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD)是一种常见的、可预防和治疗的气道疾病,其特征是持续存在的气流受限和相应的呼吸系统症状,通常与显著暴露于有害颗粒或气体相关。流行病学调查显示,COPD是2019年全球第三大死亡原因,导致了323万人死亡,其中大多数死亡(80%)发生在中低收入国家或发展中国家[1]。在全球范围内,由于持续暴露于慢性阻塞性肺病风险因素和人口老龄化,预计未来几十年慢性阻塞性肺病负担将增加[2]。此外,COPD造成了严重的经济负担。在欧盟,呼吸系统疾病的总直接费用估计约占年度医疗保健总预算的6%,慢性阻塞性肺病占呼吸系统疾病费用的56%(386亿欧元)。在美国,估计慢性阻塞性肺病的直接成本为320亿美元,间接成本为204亿美元。这给公共卫生和医疗系统带来了巨大挑战,给家庭和国家带来了沉重的财政负担,因此,COPD发病机制的研究具有十分重要的意义。COPD是一种非常复杂的全身性疾病,无法单独通过肺功能进行评估。肺功能通过1秒用力呼气量(FEV1)、用力肺活量(FVC)和FEV1与FVC的比值(FEV1/FVC)来评估,反映了肺的生理状态[3]。这些措施用于诊断和监测慢性阻塞性肺病(COPD)。然而,这些指标与临床特征的相关性较差,对早期诊断缺乏足够的敏感性。基因组学、蛋白质组学和代谢组学等高通量技术的发展为阐明COPD等复杂炎症疾病的全球变化提供了有效工具。其中,COPD“转录组学”研究主要集中于DNA(遗传)和RNA(转录组)标记物。质谱(MS)的出现,包括气体色谱/质谱(GC/MS)和液相色谱/质谱法(LC/MS)使蛋白质组学和代谢组学在大规模人群研究中更加可行。Li等人收集了52名女性的9组组学数据,结果表明,通过相似性网络融合对多组学进行的综合研究显著提高了COPD患者从健康非吸烟者到正常肺活量吸烟者的群体分类准确性,表明多组学的综合数据可以提高COPD诊断的准确性,并有助于促进对其发病机制的理解[4]。

因此,本文综述了近年来在代谢组学、蛋白质组学和转录组学领域对COPD的研究[5][6][7]。在过去的十几年中, Pubmed 被用于搜索有关 COPD 代谢组学、蛋白质组学和转录组学的论文。根据这些论

文, 笔者总结了关于 COPD 不同的代谢途径、生物标志物、潜在治疗靶点、代谢组学的手段, 蛋白标志物, 部分基因。此外, 还进行了包括联合通路分析在内的整合分析, 以阐明 COPD 的潜在发病机制, 并为 COPD 诊断方法和新药的开发提供重要参考。

2. COPD 转录组学

转录组是细胞中核糖核酸(RNA)转录物的总补体, 由编码(1%~4%信使)和非编码(95%以上核糖体、转移、小核、小干扰、微和长非编码) RNA 组成, mRNAs 的分析提供了对细胞和组织特异性基因表达特征的直接洞察, 这些信息对于更好地理解细胞和组织代谢动力学, 以及了解转录组图谱的变化是否以及如何影响健康和疾病至关重要[8]。

通过转录组学鉴定了多种与 COPD 相关的 RNA 和分子信号通路, 但不同研究的结果并不高度重复。在多个水平上验证转录组学的结果对于找到可靠的信号通路和生物标志物非常重要。对 COPD 患者血浆及单核细胞中的 mRNA 进行 RNA-seq 并筛选可能与 COPD 发病机制相关的差异表达基因和多种信号通路。据研究报道, Wang H 等人使用转录组学分析验证了血液中磷酸化 β -连环蛋白的表达增加可能是 AECOPD 的潜在生物标志物[9]。Zhu M 等通过转录组学研究及分析, 在 COPD 血浆中构建了两种潜在的 miRNA-mRNA 通路(miR-126-5p-MYC, miR-130b-5p-FOXO1)作为 COPD 患者诊断和治疗的潜在生物标志物[10]。同时, He 等对 COPD 患者血浆和肺组织中 miR-543 表达水平的分析研究中, 也发现血浆 miR-543 可用作 COPD 患者的潜在非侵入性生物标志物[11]。Han L 等通过转录组学分析确定了吸烟诱发的 COPD 患者的肺泡巨噬细胞中存在上调的核糖体管家基因, 其有可能引起广泛的下游致病作用[12]。Duan R 等人通过对 COPD 患者外周血单核细胞(PBMC)中 circRNA 表达的鉴定及生物信息学分析的研究中, 证明了 circRNA 在 COPD 分子病因学中的关键作用[13]。Dang X 等通过在吸烟者和 COPD 患者中进行 miRNA 和 mRNA 表达分析的试验中, 鉴定了 COPD 患者 PBMCs 中失调的 miRNA 和 mRNA, 二者之间的调节网络可能为 COPD 提供潜在的治疗靶点[14]。Qu X 等人通过研究确定了 COPD 患者 PBMCs 中失调的 lncRNA 和 mRNA, 并分析了 lncRNA 和 mRNA 之间的调控网络, 为靶向 lncRNA 控制 COPD 炎症的进一步研究提供线索[15]。

3. COPD 蛋白质组学

蛋白质组是特定细胞、组织或生物样品中处于精确发育或细胞阶段的整套蛋白质。蛋白质组学是通过蛋白质组学、结构蛋白质组学和蛋白质相互作用分析等方法对蛋白质组进行研究[16]。

蛋白质组学技术是当前解决医学和生物学领域诸多问题的重要工具, 多种蛋白质组学分析方法已被广泛应用于呼吸系统疾病的研究中, 为探索呼吸系统疾病的发病机制及靶向药物提供了新的途径[17]。近年来, 应用蛋白质组学和生物信息的技术, 已从患者血浆及单核细胞等标本中, 发现许多与疾病发生、发展相关的蛋白质标志物[18]。Koba T 等人在通过蛋白质组学发现弹性纤维中的致病母细胞蛋白 Fibulin-3 在 COPD 患者的血清细胞外囊泡中表现出高表达, 其可能是 COPD 的新型生物标志物[19]。Merali S 等通过血浆蛋白质组学分析确定了一组新的有差异表达的低丰度蛋白质(即 GRP78, 可溶性 CD163, IL1AP 和 MSPT9), 这些蛋白质反映了 COPD 中已知的致病机制和肺重塑的严重程度且可能被证明可用作 COPD 生物标志物[20]。Kim SH 等人使用 SWATH-MS 方法鉴定了 29 种蛋白质, 这些蛋白质在急性加重和恢复阶段的 COPD 患者之间存在表达差异, 可能成为 AECOPD 的候选血浆生物标志物[21]。Kammerl IE 基于质谱的蛋白质组学在血液单核细胞中的研究及分析, 发现 COPD 患者中蛋白酶体的表达上调, 其在重度 COPD 患者中被明显激活且 20S 免疫蛋白酶体的激活与肺功能损害相关[22]。

4. 代谢组学

代谢组学提供细胞生物化学的功能读数。随着质谱技术的发展, 从而实现了系统级分析。通过进行全球代谢物分析, 也称为非目标代谢组学, 正在揭示将细胞途径与生物机制联系起来的新发现, 并正在形成我们对细胞生物学、生理学和医学的理解。与转录组学或蛋白质组学相比, 代谢组学可以提供有机体当前代谢状态的更精确反映[23]。COPD 是一种常见的异质性呼吸系统疾病, 利用代谢组学分析 COPD 患者血清、血浆、单个核细胞等代谢物的变化, 可根据紊乱的代谢途径揭示 COPD 潜在的发病机制[24]。研究表明, 氨基酸代谢、脂质代谢异常, 能量产生途径以及氧化和抗氧化失衡可能通过激活 NF- κ B 信号传导途径并释放炎性细胞因子, 引起蛋白质营养不良和氧化应激, 进而导致 COPD 的发展和加重[25]。研究显示 COPD 患者发生代谢系统紊乱时有 5 种鞘磷脂类与肺气肿的发生发展有关[26], 有 4 种三酰基酰胺和 3 种二氢基酰胺等鞘糖脂与 COPD 急性加重有关。HuangQ 等人对肺组织和血浆代谢组研究, 证明了植物鞘氨醇(PHS)和 L-色氨酸(L-Trp)是两种用于区分 COPD 患者和对照组的新型代谢生物标志物, 而且是导致 COPD 发病机制的潜在分子[27]。Gai X 等通过代谢组学研究证明了溶脂磷脂酰胆碱(LPC)、溶血磷脂酰乙醇胺(LPE)和磷脂酰肌醇(PI)可用作治疗 AECOPD 的生物标志物和潜在治疗靶点[28]。COPD 代谢组学手段包括 ¹H-NMR、LC-MS/MS、HPLC-MS/MS、HPLC/Q-TOFMS [29]。Ubhi 等运用 ¹H-NMR 与 LC-MS/MS 技术对不同病情分级 COPD 患者进行血清代谢组学研究, 结果显示不同分期氨基酸代谢水平不同, 表明代谢组学技术可用于 COPD 分型[30]。Bahr TM 等人通过对单核细胞的代谢组学研究确定了半乳糖基神经酰胺确定为 COPD 生物标志物[31]。动物实验中也涉及到代谢组学研究, 其多是对差异性代谢产物的探索与挖掘。杜孟姣等研究盐酸班布特罗对 COPD 模型大鼠的改善作用机制, 采用 LC-MS 技术检测血清代谢物并进行分析, 发现了多个差异代谢物及潜在生物标志物及得出盐酸班布特罗改善 COPD 的机制可能与氨基酸代谢、能量代谢、脂质代谢等通路有关的结论[32]。总之, 针对患者血清、血浆及单核细胞的代谢组学的研究在 COPD 疾病诊断、机制探讨及药效机制等方面已有开展。

5. 前景与挑战

近年来, 高通量技术的出现使我们能够研究复杂的疾病。在代谢组学水平上, 新发现的差异代谢标志物可能与疾病状态有关; 在蛋白质组水平上, 一些与疾病相关的蛋白质已被鉴定出来, 并有望用于 COPD 的早期诊断; 而对于转录组学, 一些生物标志物可能用于疾病的预后。总的来说, 多组学为 COPD 的早期诊断提供了发现生物标志物的方法, 但所确定的前瞻性生物标志物需要在临床上验证以用于 COPD 的早期确诊。尽管组学技术取得了进步, 但要将实验室结果转化为临床应用, 仍需克服当前的挑战。因此, 实验的设计非常重要。目前, 在选择正确的对照组与疾病组进行比较方面缺乏共识。适当的控制对于提高临床实践的有用性至关重要, 为了有效地确保识别 COPD 的特异性生物标志物, 其他阻塞性疾病(如哮喘、支气管扩张和囊性纤维化)也可作为对照。对照一般分为两部分, 一部分是健康对照, 另一部分是疾病对照。在目前的研究中, 由于缺乏 α -1 抗胰蛋白酶而导致的 COPD 和其他阻塞性疾病控制组通常是患有 COPD 的患者、与健康体检者, 长期暴露于肺部刺激物(包括工业粉尘和化学烟雾等)的 COPD 患者也可被视为对照组。众所周知, 慢性阻塞性肺病在很大程度上是一种与吸烟有关的疾病, 因此除了正常的健康人群对照外, 在选择健康对照时, 还应将无慢性阻塞性肺疾病的吸烟者作为健康对照。此外, 考虑到混杂因素的影响, 建议根据年龄、性别、BMI、疾病阶段、吸烟时间、肺容量等匹配病例和对照组。另一个挑战是实现可重复的结果。目前, COPD 的全基因组前关联研究已被广泛探索。几个候选基因已在具有明确队列的较大 COPD 人群中复制。但对于代谢组学、蛋白质组学和转录组学, 缺乏在一个控制良好的大患者队列中进行的研究。结果重复性差的原因如下: 1) 研究选择的不同种群和不同

的生物样本将导致不同的实验结果; 2) 实验室使用的不同研究平台和方法也会造成差异; 3) 主观偏见也是重复性差的一个重要原因。在解释有并发症的疾病数据时, 存在引入偏见的固有风险。肺动脉疾病、营养不良、代谢综合征、糖尿病、贫血、骨质疏松和肥胖是 COPD 的主要并发症, 似乎与 COPD 没有直接的病理生理联系。这些共病可能会产生独特的组学特征, 这促使我们推测是否确实与 COPD 有因果关系, 或是由共病引起的。此外, 考虑到大多数 COPD 患者使用 β_2 受体激动剂治疗, 茶碱、抗胆碱能药物和其他药物可能会诱导不同的特征, 这代表药物治疗的特定变化, 可能与 COPD 疾病无关。为了克服组学驱动的 COPD 生物标志物开发所面临的挑战, 需要满足一些要求。首先, 无论代谢组学、转录组学和蛋白质组学如何, 都需要建立一套完整的实验室操作标准。应该有一个统一的实验操作指南。第二, 在选择对照时, 控制组的设置应尽量排除偏差对结果的影响。第三, 在招募患者时, 应制定严格的纳入和排除标准, 并仔细识别有并发症的患者。同时, 患者的分期和亚型也应明确。第四, 应对已识别的生物标志物进行多次临床验证。应遵循生物标志物指南的操作程序来指定指示性生物标志物。完成所有验证要求后, 这些生物标志物可用于临床诊断。将这些生物标志物从实验室转化为临床需要科学家、监管机构、临床医生和临床工作者之间的密切合作, 最后, 多组学的综合方法是 COPD 研究的未来趋势。有必要使用先进的统计和生物信息学工具来系统地整合代谢组、蛋白质组和转录组数据集。通过整合多条信息, 增加了发现可重复和强大生物标志物的机会。

参考文献

- [1] Jarhyan, P., Hutchinson, A., Khaw, D., Prabhakarana, D. and Mohan, S. (2022) Prevalence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Chronic Bronchitis in Eight Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Bulletin of the World Health Organization*, **100**, 216-230. <https://doi.org/10.2471/BLT.21.286870>
- [2] Agustí, A., Celli, B.R., Criner, G.J., Halpin, D., Anzueto, A., Barnes, P., Bourbeau, J., Han, M.K., Martinez, F.J., Montes de Oca, M., Mortimer, K., Papi, A., Pavord, I., Roche, N., Salvi, S., Sin, D.D., Singh, D., Stockley, R., López Varela, M.V., Wedzicha, J.A., *et al.* (2023) Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report: GOLD Executive Summary. *The European Respiratory Journal*, **61**, Article ID: 2300239. <https://doi.org/10.1183/13993003.00239-2023>
- [3] 《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021年修订版)》诊断要点[J]. 实用心脑血管病杂志, 2021, 29(6): 134.
- [4] Li, C., Wheelock, C., Sköld, C. and Wheelock, Å. (2018) Integration of Multi-Omics Datasets Enables Molecular Classification of COPD. *European Respiratory Journal*, **51**, Article ID: 1701930. <https://doi.org/10.1183/13993003.01930-2017>
- [5] He, J.C., Chuang, P.Y., Ma'Ayan, A. and Iyengar, R. (2012) Systems Biology of Kidney Diseases. *Kidney International*, **81**, 22-39. <https://doi.org/10.1038/ki.2011.314>
- [6] Tan, K.C., Ipcho, S.V.S., Trengove, R.D., Oliver, R.P. and Solomon, P.S. (2009) Assessing the Impact of Transcriptomics, Proteomics and Metabolomics on Fungal Phytopathology. *Molecular Plant Pathology*, **10**, 703-715. <https://doi.org/10.1111/j.1364-3703.2009.00565.x>
- [7] Wilmes, A., Limonciel, A., Aschauer, L., *et al.* (2013) Application of Integrated Transcriptomic, Proteomic and Metabolomic Profiling for the Delineation of Mechanisms of Drug Induced Cell Stress. *Journal of Proteomics*, **79**, 180-194. <https://doi.org/10.1016/j.jprote.2012.11.022>
- [8] Gehlenborg, N., O'Donoghue, S.I., Baliga, N.S., Goesmann, A., Hibbs, M.A., Kitano, H., Kohlbacher, O., Neuweger, H., Schneider, R., Tenenbaum, D. and Gavin, A.C. (2010) Visualization of Omics Data for Systems Biology. *Nature Methods*, **7**, S56-S68. <https://doi.org/10.1038/nmeth.1436>
- [9] Wang, H., Zhong, Y., Li, N., *et al.* (2022) Transcriptomic Analysis and Validation Reveal the Pathogenesis and a Novel Biomarker of Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respiratory Research*, **23**, Article No. 27. <https://doi.org/10.1186/s12931-022-01950-w>
- [10] Zhu, M., Ye, M., Wang, J., Ye, L. and Jin, M. (2020) Construction of Potential miRNA-mRNA Regulatory Network in COPD Plasma by Bioinformatics Analysis. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **15**, 2135-2145. <https://doi.org/10.2147/COPD.S255262>
- [11] He, H.Z., Wang, H.C., Pei, F.Y. and Jiang, M. (2018) MiR-543 Regulates the Development of Chronic Obstructive Pulmonary Disease by Targeting Interleukin-33. *Clinical Laboratory*, **64**, 1199-1205.

- <https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2018.180205>
- [12] Han, L., Wang, J., Ji, X.B., *et al.* (2021) Transcriptomics Analysis Identifies the Presence of Upregulated Ribosomal Housekeeping Genes in the Alveolar Macrophages of Patients with Smoking-Induced Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **16**, 2653-2664. <https://doi.org/10.2147/COPD.S313252>
- [13] Duan, R., Niu, H., Yu, T., *et al.* (2020) Identification and Bioinformatic Analysis of Circular RNA Expression in Peripheral Blood Mononuclear Cells from Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **15**, 1391-1401. <https://doi.org/10.2147/COPD.S252896>
- [14] Dang, X.M., Qu, X.Y., Wang, W.J., *et al.* (2017) Bioinformatic Analysis of microRNA and mRNA Regulation in Peripheral Blood Mononuclear Cells of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respiratory Research*, **18**, Article No. 4. <https://doi.org/10.1186/s12931-016-0486-5>
- [15] Qu, X.Y., Dang, X.M., Wang, W.J., *et al.* (2018) Long Noncoding RNAs and mRNA Regulation in Peripheral Blood Mononuclear Cells of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Mediators of Inflammation*, **2018**, Article ID: 7501851. <https://doi.org/10.1155/2018/7501851>
- [16] Manzoni, C., Kia, D.A., Vandrovcova, J., *et al.* (2018) Genome, Transcriptome and Proteome: The Rise of Omics Data and Their Integration in Biomedical Sciences. *Briefings in Bioinformatics*, **19**, 286-302. <https://doi.org/10.1093/bib/bbw114>
- [17] 孟霄, 管艳. 蛋白质组学技术在呼吸系统疾病研究中的应用进展[J]. 解放军医学院学报, 2021, 42(11): 1225-1229.
- [18] 帅迪全, 王筠, 李水明, 等. 慢性阻塞性肺疾病不同种类标本的蛋白质组学研究[J]. 国际呼吸杂志, 2019, 39(18): 1412-1417.
- [19] Koba, T., Takeda, Y., Narumi, R., *et al.* (2021) Proteomics of Serum Extracellular Vesicles Identifies a Novel COPD Biomarker, Fibulin-3 from Elastic Fibres. *ERJ Open Research*, **7**, 00658-2020. <https://doi.org/10.1183/23120541.00658-2020>
- [20] Merali, S., Barrero, C.A., Bowler, R.P., *et al.* (2014) Analysis of the Plasma Proteome in COPD: Novel Low Abundance Proteins Reflect the Severity of Lung Remodeling. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **11**, 177-189. <https://doi.org/10.3109/15412555.2013.831063>
- [21] Kim, S.H., Ahn, H.S., Park, J.S., *et al.* (2021) A Proteomics-Based Analysis of Blood Biomarkers for the Diagnosis of COPD Acute Exacerbation. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **16**, 1497-1508. <https://doi.org/10.2147/COPD.S308305>
- [22] Kammerl, I.E., Hardy, S., Flexeder, C., *et al.* (2022) Activation of Immune Cell Proteasomes in Peripheral Blood of Smokers and COPD Patients: Implications for Therapy. *European Respiratory Journal*, **59**, Article ID: 2101798. <https://doi.org/10.1183/13993003.01798-2021>
- [23] Zhou, J., Li, Q., Liu, C., Pang, R. and Yin, Y. (2020) Plasma Metabolomics and Lipidomics Reveal Perturbed Metabolites in Different Disease Stages of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **15**, 553-565. <https://doi.org/10.2147/COPD.S229505>
- [24] 张海龙, 司一妹. 代谢组学应用于慢性阻塞性肺疾病研究进展[J]. 中医学报, 2020, 35(9): 1913-1917.
- [25] Ran, N., Pang, Z., Gu, Y., *et al.* (2019) An Updated Overview of Metabolomic Profile Changes in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Metabolites*, **9**, Article 111. <https://doi.org/10.3390/metabo9060111>
- [26] Bowler, R.P., Jacobson, S., Cruickshank, C., *et al.* (2015) Plasma Sphingolipids Associated with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Phenotypes. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **191**, 275-284. <https://doi.org/10.1164/rccm.201410-1771OC>
- [27] Huang, Q., Wu, X., Gu, Y., *et al.* (2022) Detection of the Disorders of Glycerophospholipids and Amino Acids Metabolism in Lung Tissue From Male COPD Patients. *Frontiers in Molecular Biosciences*, **9**, Article 839259. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.839259>
- [28] Gai, X., Guo, C., Zhang, L., *et al.* (2021) Serum Glycerophospholipid Profile in Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Frontiers in Physiology*, **12**, Article 646010. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.646010>
- [29] 赵正阳, 王至婉. 以代谢组学技术为代表的系统生物学技术在慢性阻塞性肺疾病研究中的运用[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(12): 23-26. <https://doi.org/10.13193/j.issn.1673-7717.2022.12.006>
- [30] Ubhi, B.K., Riley, J.H., Shaw, P.A., *et al.* (2012) Metabolic Profiling Detects Biomarkers of Protein Degradation in COPD Patients. *European Respiratory Journal*, **40**, 345-355. <https://doi.org/10.1183/09031936.00112411>
- [31] Bahr, T.M., Hughes, G.J., Armstrong, M., *et al.* (2013) Peripheral Blood Mononuclear Cell Gene Expression in

Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, **49**, 316-323.
<https://doi.org/10.1165/rcmb.2012-0230OC>

- [32] 杜孟姣, 钟艳梅, 邓善滨, 等. 盐酸班布特罗改善慢性阻塞性肺疾病模型大鼠的作用机制研究[J]. 中国药房, 2020, 31(5): 564-570.