

代谢组学技术在慢性阻塞性肺疾病研究中的运用

冯歆维

青海大学研究生院临床医学院, 青海 西宁

收稿日期: 2023年7月23日; 录用日期: 2023年8月15日; 发布日期: 2023年8月22日

摘要

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种慢性呼吸道的异质性疾病,与心血管疾病、代谢综合征等多系统疾病发生发展密切相关,严重影响患者生活质量,同时给患者的家庭和社会带来了巨大的经济负担。目前COPD发病机制尚未完全阐明,而且诊断和治疗手段有限。近些年,代谢组学的兴起为该病提供了新的方法手段。因此,代谢组学是对小分子代谢物及其产生过程中的分支的研究,当机体处于病理生理状态时,可以检测到生物途径的细微变化,反映有机体的当前代谢状态,深入了解各种生理条件和异常过程的机制。本文介绍了代谢组学,通过揭示氨基酸、脂质在COPD中的病理生理机制以及从血液、呼吸、组织代谢组学三方面阐述了基于代谢组学技术在COPD研究中的运用,为复杂的呼吸系统疾病研究提供了技术手段,有益于进一步明确COPD发病及其进展的机制。

关键词

慢性阻塞性肺疾病, 代谢组学, 代谢组学技术, 机制

The Application of Metabolomics Technology in the Study of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Xinwei Feng

School of Clinical Medicine, Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Jul. 23rd, 2023; accepted: Aug. 15th, 2023; published: Aug. 22nd, 2023

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a chronic respiratory heterogeneous disease,

which is closely related to the development of multiple system diseases such as cardiovascular disease and metabolic syndrome, and seriously influences the quality of life of patients, while causing a huge economic burden to the patients' families and society back. The pathogenesis of COPD is not yet fully elucidated, and the diagnostic and therapeutic tools are limited. In recent years, the rise of metabolomics has provided new methodological tools for this disease. Therefore, metabolomics is the study of small molecule metabolites and their branches in the production process, and when the organism is in a pathophysiological state, it can detect subtle changes in biological pathways, reflect the current metabolic state of the organism, and provide insight into the mechanisms of various physiological conditions and abnormal processes. In this paper, metabolomics is introduced, and the use of metabolomics-based technologies in COPD research is described by revealing the pathophysiological mechanisms of amino acids and lipids in COPD as well as from the three aspects of blood, respiratory and tissue metabolomics, which provide technical means for the study of complex respiratory diseases, and are useful for further clarifying the mechanisms of COPD pathogenesis and its progression.

Keywords

Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Metabolomics, Metabolomics Technologies, Mechanisms

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)是一种以呼吸困难、咳嗽、咳痰为显著特征的慢性呼吸道的异质性疾病,主要是由于气道和/或肺泡的异常所导致的持续性进展的气流阻塞[1],主要包括慢性支气管炎、气道重塑和肺气肿,这些改变损害了肺功能。COPD 也有许多全身性合并症,如心血管疾病、代谢综合征和支气管扩张症[2] [3] [4]。该病会导致患者生活质量下降,甚至造成死亡。给患者的家庭和社会带来了巨大的经济负担[5]。目前 COPD 发病机制尚未完全阐明。而且该病早期缺乏典型症状和体征,诊断困难,故早知晓率、诊断率及相应治疗率尚不理想。

目前 COPD 的诊断主要依靠肺功能检查,但通过该检查诊断的 COPD 患者通常已发展至中重度,患者出现除咳嗽、咳痰以外(如明显气喘、呼吸困难等)的症状,治疗上通过支气管扩张剂、激素及 β 受体激动剂等吸入药物联合控制病情进展。因此,临床上深入研究 COPD,进一步探索该病的发病机制、诊断标志及靶向治疗,对该病预防及早期干预提供证据极为重要。近些年,代谢组学的兴起为该病提供了新的方法手段。研究发现,人体内的一些代谢物(如氨基酸、脂类等)的改变与 COPD 的病理过程相关,与其有关的代谢物不仅有望作为疾病筛查的生物标志物,还可以用来深入了解疾病的发病机制[6]。本文主要介绍了代谢组学,通过揭示氨基酸、脂质在 COPD 中的病理生理机制以及从血液、呼吸、组织代谢组学三方面阐述了基于代谢组学技术在 COPD 研究中的运用。

代谢组学(Metabolomics)可以定义为对代谢物及其产生过程中的分支的研究。代谢物是生物过程的中间产物或最终产物,可作为最近代谢事件的线索,一般是由氨基酸、肽类、核酸成分、糖苷类、脂类等小分子(分子量 < 1500 Da)组成[7]。代谢组学借助高通量技术如核磁共振波谱法(Nuclear Magnetic Resonance, NMR)或质谱法(Mass Spectrometry, MS)等来鉴定代谢物和代谢循环。与基因组学、转录组学或蛋白质组学相比,其可以更准确地反映有机体的当前代谢状态。当机体处于病理生理状态时,细胞中的代

代谢产物也会发生性质和数量上的变化,而代谢组学技术可以检测到生物途径的细微变化,通过识别改变的代谢和信号通路和/或生物标志物来帮助寻找新的疾病表型[8],以及深入了解各种生理条件和异常过程(包括疾病)的机制,可能有助于阐明 COPD 的机制以及延缓 COPD 的发生发展。

2. 代谢组学揭示 COPD 的病理生理机制

目前公认 COPD 的发病机制包括炎症机制、蛋白酶-抗蛋白酶失衡机制、氧化应激机制等。COPD 的发病机制共同作用使炎症介质释放、抗氧化剂的减少、弹力蛋白降解及肌原纤维生成,导致气道重构,出现不可逆气流受限,继而引起一系列症状[9]。现已发现多种代谢途径和生物分子参与了 COPD 的进展,如氨基酸代谢功能障碍[10],能量代谢功能障碍[11],脂质代谢功能障碍[12]及氧化和抗氧化失衡等通过激活 NF- κ B 信号传导途径并释放炎症细胞因子,引起蛋白质营养不良和氧化应激[13],进而导致 COPD 的发展和加重。

2.1. 氨基酸

代谢组学为 COPD 寻找特异性代谢标志物提供了技术手段,目前的研究结果表明,代谢组学检测到精氨酸、色氨酸等氨基酸与 COPD 的发生发展密切相关。因此,研究氨基酸在 COPD 发生发展过程中的代谢过程非常必要。

精氨酸在一氧化氮(Nitric Oxide, NO)合成过程中必不可少,精氨酸在鸟氨酸循环通路中分解代谢成瓜氨酸,释放 NO,NO 在肺部可引起支气管平滑肌舒张,扩张气道。有研究发现,在 COPD 患者体内,由于氧化应激作用使精氨酸甲基化酶活性增加,同时降低二甲基精氨酸二甲胺水解酶活性,导致精氨酸在人体内甲基化后形成的不对称二甲基精氨酸增加,其可以直接抑制 NO 合成酶,进而使 NO 合成受损,引起气流受限,严重时可导致气道阻塞和慢性气道重塑[14]。同时,不对称二甲基精氨酸与气道阻力增加也有关[15],可作为慢性阻塞性肺疾病急性加重期(Acute Exacerbation Chronic Obstructive Pulmonary Disease, AECOPD)的生物标志物,有助于预测 COPD 的急性加重及其在 COPD 中的结局[16]。

色氨酸是人体的一种必需氨基酸,参与 COPD 的急性加重过程。研究发现,在 AECOPD 的早期色氨酸通过激活吡啶胺 2,3-双加氧酶分解产生犬尿氨酸,其可通过抑制炎症部位 Th1 和 Th17 细胞的积累来缓解炎症反应[17],该过程导致色氨酸水平降低和吡啶胺 2,3-双加氧酶活性升高,发挥抗菌作用的同时也起到了减轻气道损伤的抗炎作用[18],进而有效控制 COPD 进行性加重。

2.2. 脂质

相同的脂质分子可能在 COPD 的各个细胞中存在差异调节,并且可能对最终的 COPD 发病机制产生不同的影响。因此,研究 COPD 中脂质分子及其分解代谢产生的代谢物的变化也非常重要。

脂质又称脂肪,主要包括甘油三酯、磷脂、固醇类等分子物质,在 COPD 中存在脂质代谢异常,一方面表现在促炎 M1 型巨噬细胞激活脂肪酸合成,而巨噬细胞中的脂肪酸合成主要通过糖酵解、三羧酸循环和磷酸戊糖途径提供前体物质和 NADPH 进行[19]。另一方面表现在脂肪酸的代谢途径异常。有许多研究已经证实 COPD 与花生四烯酸代谢及鞘磷脂代谢有着密不可分的联系。

花生四烯酸是一种非常有效的生物信号分子,也是大量脂质信号分子的前体,主要由膜磷脂释放,其代谢物花生酸类物质(如白三烯、血栓素、前列腺素等)的浓度升高与 COPD 的严重程度相关[20]。细胞内花生四烯酸在炎症刺激下经脂氧化酶途径产生白三烯,其是一种有效的炎症介质,在 COPD 急性加重期间可诱导气管粘液分泌,痰液浓度增加;引起炎症细胞浸润,增加血管通透性及引发组织水肿,可导致严重的支气管收缩,进一步加重气流受限[21]。

鞘磷脂存在于细胞膜中,与多种细胞功能有关,包括生长、分化和凋亡。鞘磷脂在 COPD 中的代谢受到干扰。神经酰胺是鞘磷脂的中间产物,是参与细胞凋亡的第二信使并以各种方式促进 COPD 的发展。神经酰胺在氧化应激或烟雾诱导的条件下通过膜鞘磷脂酶水解从头产生的,在肺组织中异常蓄积,损害内皮防御系统,改变膜的通透性,诱导膜通道的形成,进而导致线粒体释放促凋亡蛋白,其诱导肺泡上皮细胞凋亡,促进炎症反应,引起巨噬细胞功能障碍,从而导致支气管和肺泡的破坏以及肺部疾病的损伤[22] [23]。Bodas 等[22]通过大量的实验也证明了烟雾暴露改变了鞘磷脂流变,导致膜和细胞内的神经酰胺积累增加,诱发 COPD-肺气肿的发病机制。也有研究表明,神经酰胺在人血清中的活性与肺功能下降呈负相关,共同加重 COPD 进行性恶化[24]。

3. 代谢组学技术在 COPD 中的研究运用

3.1. 血液代谢组学

代谢组学的靶向和非靶向研究已在 COPD 中检测到大量代谢组学改变,这些研究大多是在血浆或血清样本上进行的,不仅因为它们容易获得,也因为 COPD 是一种全身表现众多的疾病。

Pinto-Plata 等[25]在运用非靶向血浆代谢组学技术确定不同严重程度 COPD 患者之间的血浆代谢组学特征不同的研究中发现,与 COPD 存活者相比,在 COPD 非存活者中,三羧酸循环中间产物 α -酮戊二酸、琥珀酸/琥珀酰肉碱、琥珀酸、富马酸和苹果酸以及通过磷酸戊糖途径产生的糖醇(乳酸、果糖和五碳糖醇)明显升高,而支链氨基酸水平降低。COPD 非存活者的三羧酸循环、磷酸戊糖途径等能量代谢途径发生一定程度破坏,这表明线粒体功能障碍在非存活 COPD 组中起着重要作用。Nambiar 等[26]发现 COPD 患者的血液中的棕榈油酸、亚油酸和双氢睾酮含量低于健康对照组。同样,另一项研究显示,与 COPD 稳定期相比,急性加重期患者的血清溶血磷脂酰胆碱、溶血磷脂酰乙醇胺和磷脂酰肌醇水平显著降低,从而突出了甘油磷脂在 COPD 病理生理学中的作用[27]。此外,在最近的一项研究发现,与吸烟诱导相关的 COPD 相比,结核相关 COPD 的血清代谢物中花生四烯酸和二十烷酸升高与炎症反应相关,同时发现了脂质和色氨酸代谢可能是结核相关 COPD 的潜在治疗靶点[28]。同样的研究中,Cai 等[29]发现血清中的类花生酸可以明确区分哮喘-COPD 重叠和 COPD 之间的不同生化代谢特征。Arshad 等[18]发现天冬酰胺和苏氨酸等氨基酸浓度改变可用于区分社区获得性肺炎和感染引起的 COPD 急性加重,并有可能检测 COPD 中的肺炎。这些代谢物的变化可能代表了其是与 COPD 潜在发病机制相关的一些标志物。

3.2. 呼吸代谢组学

相对比与血液代谢组学在 COPD 方面的研究,对呼吸道上皮细胞衬液(Epithelial Lining Fluid, ELF)的研究非常少。呼吸道 ELF 是由下呼吸道内衬上皮细胞产生的液体,主要有呼出气冷凝液(Exhaled Breath Condensate, EBC)、痰液和肺泡灌洗液(Bronchoalveolar lavage fluid, BALF)。在 ELF 中可以发现参与致病过程的代谢物信号通路的病理变化,并可以评估原位疾病的代谢变化[7]。

3.2.1. 呼出气冷凝液(EBC)代谢组学

EBC 分析能够提供探测肺部本身的独特优势,且具有无创性。Maniscalco 等[30]运用 NMR 代谢组学技术分析哮喘和 COPD 患者的 EBC 代谢产物发现,与哮喘患者相比, COPD 患者 EBC 中乙醇和甲醇浓度显著增加,而甲酸盐和丙酮浓度显著减少,并且上述代谢物可正确识别 92.30%的哮喘患者和 95%的 COPD 患者,证明了 EBC 的 NMR 能以高灵敏度和特异性区分哮喘和 COPD 患者,这可能有助于临床医生减少错误诊断的数量。此外,在运用代谢组学技术探讨生物标志物与临床参数的关系的研究中发现,与刚入院的 COPD 患者相比, COPD 康复期患者的 EBC 代谢产物中甲醇下降明显,且甲醇与呼吸困难和

疲劳的减少以及6分钟步行试验中步行距离增加有很好的相关性,有可能成为潜在的生物标志物[31]。

3.2.2. 肺泡灌洗液(Bronchoalveolar Lavage Fluid, BALF)代谢组学

BALF 中脂质代谢物的水平与 COPD 结局的相关性比血清代谢物更密切。Halper 等[32]在对关于 COPD 患者 BALF 中代谢物的相关研究中发现,精氨酸、异亮氨酸和丝氨酸与 FEV1/FVC 明显相关,而亮氨酸和赖氨酸与肺气肿明显相关,并且重要氨基酸的关联方向与整个氨基酸衍生化合物类别的关联方向相同,随着 FEV1/FVC 比率的降低和肺气肿的增加而减少。同样, Madapoosi 等[33]通过 BALF 代谢组学研究发现轻症 COPD 患者的肺功能、临床症状与链球菌、奈瑟菌和几类化合物(糖磷脂、甘油磷脂等)呈正相关。证明了肺部微生物组和代谢组的成分结合起来与轻症的 COPD 有关,突出了它们在疾病发病机制中的潜在作用。另外,国内在对 COPD 模型动物的 BALF 进行代谢组学的最新研究中筛选出了 30 个小分子氨基酸、脂类差异代谢物,并将其进行代谢通路分析,发现了丝氨酸、花生四烯酸及鞘脂代谢等 8 条参与能量代谢、脂质代谢和氨基酸代谢的代谢通路发生明显变化[34]。

3.2.3. 痰液代谢组学

人类诱导痰提供了一种非侵入性方法来对富含蛋白质的气道生物流体进行采样,与血浆相比,诱导痰液与下气道的病理改变更相关,结果中的混杂因素较少,有可能揭示呼吸系统疾病(如 COPD)发病机制的新机制。

在一项有关诱导痰液代谢组学的研究中发现甘油磷脂代谢途径与 COPD 严重程度有关。同时鉴定了诱导痰中的三种氧化应激产物(髓过氧化物酶、超氧化物歧化酶等)对预测 COPD 严重程度表现出高敏感性和特异性[35]。同样, Celejewska 等[20]在对 COPD 患者的诱导性痰液的代谢组学研究中证明了前列腺素 D2 和 11-脱氢血栓素 B2 与气道梗阻(通过 FEV1 和 FEV1/FVC 值测量的)呈负相关。此外,在最近一次对 COPD 患者痰上清液进行了代谢组学分析的研究中发现,来自多个途径的生物标志物(如唾液酸、次黄嘌呤、黄嘌呤、甲硫腺苷、腺嘌呤和谷胱甘肽)在 COPD 中升高。其中唾液酸和次黄嘌呤与疾病严重程度密切相关,这些生物标志物的升高与病情加重的时间缩短和未来病情加重的预测模型改善有关[36]。

3.3. 肺组织代谢组学

肺组织是评估 COPD 患者肺部代谢谱的直接、有效和准确的方法。Huang 等[6]在对男性 COPD 患者的肺组织进行了非靶向代谢组学研究发现甘油磷脂代谢和缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸的生物合成途径异常与男性 COPD 患者有关,并且筛选出两个含有植物鞘氨醇和 L-色氨酸的重叠代谢物对早期男性 COPD 患者鉴别诊断有诊断价值。另外在关于矿物质青金石治疗 AECOPD 大鼠的研究中发现,对治疗后的大鼠肺组织进行代谢组学检测发现了鞘氨醇等 15 种潜在的差异代谢物以及包括花生四烯酸、亚油酸和鞘脂代谢在内的 3 种代谢物的代谢途径明显改变,同时证明了青金石治疗 AECOPD 的效果优于氨茶碱[37]。

4. 总结与展望

代谢组学技术作为一项新兴的技术,可以辅助疾病的早期诊断及,从机体代谢水平发现疾病的标志物,进而为临床诊断及治疗提供参考。但目前代谢组学技术在 COPD 的相关研究中还存在局限性。在研究不同海拔、不同民族、不同地区 COPD 患者的体液(如血液、痰液、EBC 等)和组织中代谢物变化尚未有涉及。其次,代谢组学在探索 COPD 发病机制方面研究较少。最后,代谢组学技术在 COPD 中的研究面临的最大挑战是将鉴定的代谢物与其生物学作用联系起来,使得根据代谢物改变寻找特定药物靶向治疗 COPD 变得相对困难。总之,随着代谢组学技术的不断发展,上述问题将会得到逐步解决和突破。

近年来,代谢组学在 COPD 中的研究成为热点,未来需要进一步利用代谢组学技术探索 COPD 的发

病机制以及发现 COPD 特异生物标志物, 从而能够更完整地揭示 COPD 生物调控网络的复杂性, 并且可以进一步指导该疾病在临床上的治疗, 以使 COPD 患者受益。

参考文献

- [1] Venkatesan, P. (2023) GOLD COPD Report: 2023 Update. *The Lancet Respiratory Medicine*, **11**, 18. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(22\)00494-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00494-5)
- [2] Alderawi, A., Caramori, G., Baker, E.H., et al. (2020) FN3K Expression in COPD: A Potential Comorbidity Factor for Cardiovascular Disease. *BMJ Open Respiratory Research*, **7**, e000714. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2020-000714>
- [3] Regan, E.A., Hersh, C.P., Castaldi, P.J., et al. (2019) Omics and the Search for Blood Biomarkers in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Insights from COPD Gene. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, **61**, 143-149. <https://doi.org/10.1165/rmb.2018-0245PS>
- [4] Labaki, W.W. and Rosenberg, S.R. (2020) Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Annals of Internal Medicine*, **173**, ITC17-ITC32. <https://doi.org/10.7326/AITC202008040>
- [5] 何响, 孙泽蕊, 石雪峰. 肺表面活性蛋白 D 与慢性阻塞性肺疾病关系的研究进展[J]. 实用心脑血管病杂志, 2022, 30(9): 127-131.
- [6] 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 ID: 839259. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.839259>
- [7] Gea, J., Enriquez-rodriguez, C.J. and Pascual-guardia, S. (2023) Metabolomics in COPD. *Archivos de Bronconeumologia*, **59**, 311-321. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2022.12.018>
- [8] Pulik, K., Mycroft, K., Korczynski, P., et al. (2023) Metabolomic Analysis of Respiratory Epithelial Lining Fluid in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease—A Systematic Review. *Cells*, **12**, Article No. 833. <https://doi.org/10.3390/cells12060833>
- [9] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组, 中国医师协会呼吸医师分会慢性阻塞性肺疾病工作委员会. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021年修订版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2021, 44(3): 36.
- [10] Pinson, M.R., Deutz, N., Harrykisson, R., et al. (2021) Disturbances in Branched-Chain Amino Acid Profile and Poor Daily Functioning in Mildly Depressed Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. *BMC Pulmonary Medicine*, **21**, Article No. 351. <https://doi.org/10.1186/s12890-021-01719-9>
- [11] Wang, Y., Li, P., Cao, Y., et al. (2023) Skeletal Muscle Mitochondrial Dysfunction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Underlying Mechanisms and Physical Therapy Perspectives. *Aging and Disease*, **14**, 33-45. <https://doi.org/10.14336/AD.2022.0603>
- [12] Arezina, R., Chen, T. and Wang, D. (2023) Conventional, Complementary and Alternative Medicines: Mechanistic Insights into Therapeutic Landscape of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **18**, 447-457. <https://doi.org/10.2147/COPD.S393540>
- [13] Ran, N., Pang, Z., Gu, Y., et al. (2019) An Updated Overview of Metabolomic Profile Changes in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Metabolites*, **9**, 111. <https://doi.org/10.3390/metabo9060111>
- [14] Mangoni, A.A., Rodionov, R.N., Mcevoy, M., et al. (2019) New Horizons in Arginine Metabolism, Ageing and Chronic Disease States. *Age Ageing*, **48**, 776-782. <https://doi.org/10.1093/ageing/afz083>
- [15] Zhou, B., Jiang, G.T., Liu, H., et al. (2021) Dysregulated Arginine Metabolism in Young Patients with Chronic Persistent Asthma and in Human Bronchial Epithelial Cells. *Nutrients*, **13**, Article No. 4116. <https://doi.org/10.3390/nu13114116>
- [16] Vogeli, A., Ottiger, M., Meier, M.A., et al. (2017) Asymmetric Dimethylarginine Predicts Long-Term Outcome in Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Lung*, **195**, 717-727. <https://doi.org/10.1007/s00408-017-0047-9>
- [17] Manechotesuwan, K., Wongkajornsilp, A., Adcock, I.M., et al. (2015) Simvastatin Suppresses Airway IL-17 and Upregulates IL-10 in Patients with Stable COPD. *Chest*, **148**, 1164-1176. <https://doi.org/10.1378/chest.14-3138>
- [18] Arshad, H., Siokis, A., Franke, R., et al. (2022) Reprogramming of Amino Acid Metabolism Differs between Community-Acquired Pneumonia and Infection-Associated Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Cells*, **11**, Article No. 2283. <https://doi.org/10.3390/cells11152283>
- [19] Kotlyarova, A. (2021) Anti-Inflammatory Function of Fatty Acids and Involvement of Their Metabolites in the Resolution of Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 12803. <https://doi.org/10.3390/ijms222312803>

- [20] Celejewska-wojcik, N., Kania, A., Gorka, K., *et al.* (2021) Eicosanoids and Eosinophilic Inflammation of Airways in Stable COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **16**, 1415-1424. <https://doi.org/10.2147/COPD.S298678>
- [21] Chen, H., Li, Z., Dong, L., *et al.* (2019) Lipid Metabolism in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **14**, 1009-1018. <https://doi.org/10.2147/COPD.S196210>
- [22] Siskind, L.J., Kolesnick, R.N. and Colombini, M. (2006) Ceramide Forms Channels in Mitochondrial Outer Membranes at Physiologically Relevant Concentrations. *Mitochondrion*, **6**, 118-125. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2006.03.002>
- [23] Bodas, M., Pehote, G., Silverberg, D., *et al.* (2019) Autophagy Augmentation Alleviates Cigarette Smoke-Induced CFTR-Dysfunction, Ceramide-Accumulation and COPD-Emphysema Pathogenesis. *Free Radical Biology and Medicine*, **131**, 81-97. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.11.023>
- [24] Kim, H.Y., Lee, H.S., Kim, I.H., *et al.* (2022) Comprehensive Targeted Metabolomic Study in the Lung, Plasma, and Urine of PPE/LPS-Induced COPD Mice Model. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article No. 2748. <https://doi.org/10.3390/ijms23052748>
- [25] PintoI-plata, V., Casanova, C., Divo, M., *et al.* (2019) Plasma Metabolomics and Clinical Predictors of Survival Differences in COPD Patients. *Respiratory Research*, **20**, Article No. 219. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1167-y>
- [26] Nambiar, S., Tan, D., Clynick, B., *et al.* (2021) Untargeted Metabolomics of Human Plasma Reveal Lipid Markers Unique to Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Proteomics: Clinical Applications*, **15**, e2000039. <https://doi.org/10.1002/prca.202000039>
- [27] 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 ID: 646010. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.646010>
- [28] Kim, D.J., Oh, J.Y., Rhee, C.K., *et al.* (2021) Metabolic Fingerprinting Uncovers the Distinction between the Phenotypes of Tuberculosis Associated COPD and Smoking-Induced COPD. *Frontiers in Medicine (Lausanne)*, **8**, Article ID: 619077. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.619077>
- [29] Cai, C., Bian, X., Xue, M., *et al.* (2019) Eicosanoids Metabolized through LOX Distinguish Asthma-COPD Overlap from COPD by Metabolomics Study. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **14**, 1769-1778. <https://doi.org/10.2147/COPD.S207023>
- [30] Maniscalco, M., Paris, D., Melck, D.J., *et al.* (2018) Differential Diagnosis between Newly Diagnosed Asthma and COPD Using Exhaled Breath Condensate Metabolomics: A Pilot Study. *European Respiratory Journal*, **51**, Article ID: 1701825. <https://doi.org/10.1183/13993003.01825-2017>
- [31] Maniscalco, M., Paris, D., Cuomo, P., *et al.* (2022) Metabolomics of COPD Pulmonary Rehabilitation Outcomes via Exhaled Breath Condensate. *Cells*, **11**, Article No. 344. <https://doi.org/10.3390/cells11030344>
- [32] Halper-stromberg, E., Gillenwater, L., Cruickshank-quinn, C., *et al.* (2019) Bronchoalveolar Lavage Fluid from COPD Patients Reveals More Compounds Associated with Disease than Matched Plasma. *Metabolites*, **9**, Article No. 157. <https://doi.org/10.3390/metabo9080157>
- [33] Madapoosi, S.S., Cruickshank-quinn, C., Opron, K., *et al.* (2022) Lung Microbiota and Metabolites Collectively Associate with Clinical Outcomes in Milder Stage Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **206**, 427-439. <https://doi.org/10.1164/rccm.202110-2241OC>
- [34] 吕田田, 余亚辉, 余海艳, 等. 慢性阻塞性肺病稳定期模型大鼠支气管肺泡灌洗液的代谢组学研究[J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(19): 1955-1961.
- [35] Zhu, T., Li, S., Wang, J., *et al.* (2020) Induced Sputum Metabolomic Profiles and Oxidative Stress Are Associated with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Severity: Potential Use for Predictive, Preventive, and Personalized Medicine. *EPMA Journal*, **11**, 645-659. <https://doi.org/10.1007/s13167-020-00227-w>
- [36] Esther, C.J., O'neal, W.K., Anderson, W.H., *et al.* (2022) Identification of Sputum Biomarkers Predictive of Pulmonary Exacerbations in COPD. *Chest*, **161**, 1239-1249.
- [37] Liu, S.J., Ma, Y.L., Fang, F., *et al.* (2021) Metabonomics Research on Lung Tissue of Rats with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Treated with Mineral Chinese Medicine Chloriti Lapis. *China Journal of Chinese Materia Medica*, **46**, 3133-3143.