

代谢组学在气道炎症性疾病中的应用

浩妍^{1,2,3,4,*}, 崔丽梅^{2,3,4,*}, 陈颖^{2,3,4,5}, 杨玉娟^{2,3,4}, 宋西成^{2,3,4}

(1. 山东中医药大学, 山东 济南 250014; 2. 青岛大学附属烟台毓璜顶医院耳鼻咽喉头颈外科, 山东 烟台 264000; 3. 山东省耳鼻喉疾病临床医学研究中心, 山东 烟台 264000; 4. 烟台市耳鼻喉疾病重点实验室, 山东 烟台 264000; 5. 滨州医学院, 山东 烟台 264003)

摘要: 气道炎症性疾病主要包括变应性鼻炎、慢性鼻窦炎、哮喘、慢性阻塞性肺病等,其特征是气道炎症和气道高反应性。在过去的几年里,代谢组学已成为研究气道炎症性疾病的一个重要工具。随着分析技术的不断进步和新方法的开发,代谢组学的灵敏度、准确度和通量将得到进一步提高,从而更加深入了解变应性鼻炎、哮喘、慢性阻塞性肺病等疾病的代谢变化。本文概述代谢组学在各种气道炎症性疾病方面的研究进展,通过对血液、痰液、尿液、粪便、呼出气冷凝液等分析,揭示多种与炎症反应、氧化应激等相关的代谢通路和产物,以期为指导气道炎症性疾病的精准医疗提供新方向,为理解疾病的分子机制、发现潜在的生物标志物、评估治疗效果以及开发新的治疗方法提供全新视角。

关键词: 代谢组学; 变应性鼻炎; 慢性鼻窦炎; 哮喘; 慢性阻塞性肺病

中图分类号: R562; R563; R765 **文献标志码:** A

Advances of metabolomics in airway inflammatory diseases

HAO Yan^{1,2,3,4,*}, CUI Limei^{2,3,4,*}, CHEN Ying^{2,3,4,5}, YANG Yujuan^{2,3,4}, SONG Xicheng^{2,3,4}

(1. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, Shandong, China;

2. Department of Otorhinolaryngology & Head and Neck Surgery, Yantai Yuhuangding Hospital, Qingdao University,

Yantai 264000, Shandong, China; 3. Shandong Provincial Clinical Research Center for Otorhinolaryngologic Diseases,

Yantai 264000, Shandong, China; 4. Yantai Key Laboratory of Otorhinolaryngologic Diseases, Yantai 264000, Shandong, China;

5. Binzhou Medical University, Yantai 264003, Shandong, China)

Abstract: Airway inflammatory diseases, including allergic rhinitis, chronic sinusitis, asthma, and chronic obstructive pulmonary disease (COPD), are characterized by airway inflammation and airway hyperresponsiveness. Recently, metabolomics has emerged as a key tool for studying airway inflammatory diseases. Advances in analytical techniques are enhancing its sensitivity, accuracy, and throughput, offering deeper insights into metabolic changes in conditions like allergic rhinitis, asthma, and COPD. This review outlines advancements in metabolomics research on airway inflammatory diseases, and identifies metabolic pathways and products linked to inflammation and oxidative stress through analyses of blood, sputum, urine feces, and exhaled air condensate. It aims to guide precision medicine, enhance understanding of disease mechanisms, identify biomarkers, evaluate treatment efficacy, and develop new therapies.

Key words: Metabolomics; Allergic rhinitis; Chronic sinusitis; Asthma; Chronic obstructive pulmonary disease

慢性鼻窦炎(Chronic rhinosinusitis, CRS)、变应性鼻炎(Allergic rhinitis, AR)、哮喘(Asthma)、慢

性阻塞性肺病(Chronic obstructive pulmonary disease, COPD)等气道炎症性疾病,具有多种炎症模

式和病理特征^[1-2]。气道炎症会引发黏液产生、气道壁重塑、鼻塞流涕等鼻部症状或支气管高反应性^[3]。

代谢物是维持生物稳态和正常细胞功能所需的细胞代谢的中间产物或最终产物^[4],是参与生物体内化学反应的小分子(<1.5 kDa),这些代谢物是基因表达和蛋白质活性的直接产物^[5],它们在某一特定时刻的浓度和组成,能够反映出生物体的即时生理或病理状况^[6]。高通量测序技术的广泛普及使得医学研究人员收集到大量的组学数据^[7],其在临床中的应用也迅速增多。代谢组学作为后基因组时代的一门科学,专注于描绘生物体内代谢物的全景图谱。

气道炎症性疾病的代谢组学研究主要包括诱导痰、呼出气冷凝液(Exhaled Breath Condensate, EBC)、支气管肺泡灌洗液(Bronchoalveolar Lavage Fluid, BALF)、唾液、血清血浆、尿液和肺组织等^[8],目前研究已发现白三烯、前列腺素、精氨酸、谷氨酸、丙二醛、谷胱甘肽等多种参与气道炎症性疾病发生发展的关键代谢产物,但代谢组学在气道疾病中应用仍相对较少,可能与取材要求严格、个体异质性大等有关,对其进行更深入的综述有助于研究者对疾病的理解。本文将重点介绍4种主要的气道炎症性疾病代谢组学的研究进展,期望为气道炎症性疾病的诊断和治疗提供新的策略和思路。

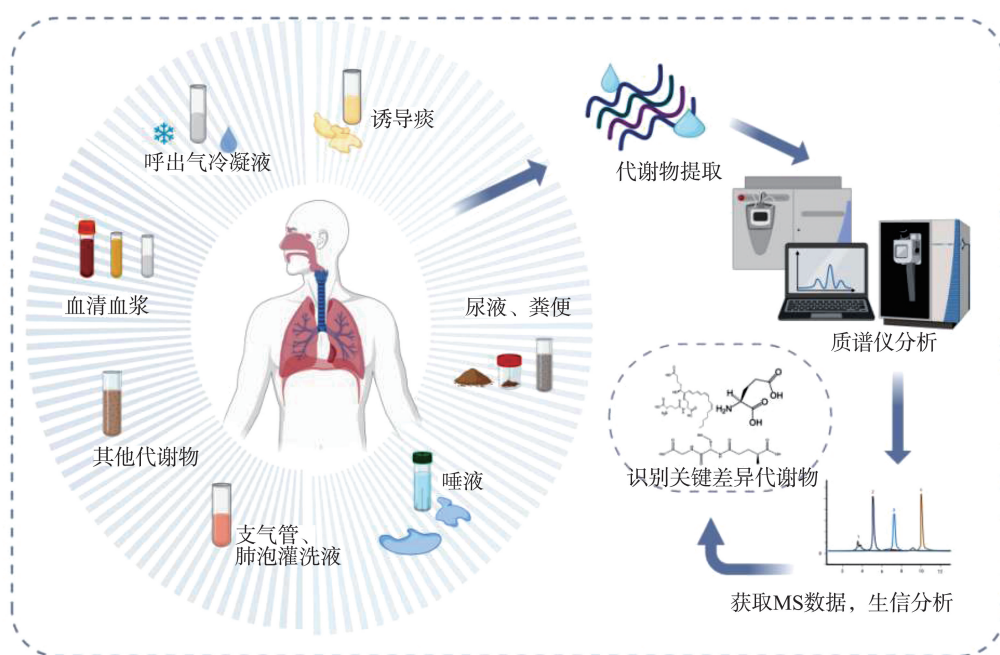


图1 代谢组学在气道炎症性疾病研究方法

Figure 1 Metabolomics research methods in airway inflammatory diseases

1 慢性鼻窦炎的代谢组学研究

CRS是一种常见发生在鼻腔和鼻窦的慢性炎症性疾病,发病率逐年增加^[9]。根据炎性细胞的浸润情况,慢性鼻窦炎伴鼻息肉(Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps, CRSwNP)可分为嗜酸性慢性鼻窦炎(Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps, eCRSwNP)和非嗜酸性慢性鼻窦炎(Non eosinophilic chronic sinusitis with Nasal Polyps, neCRSwNP),不同类型的CRS发病机制不同,临床治疗、预后和复发情况也存在诸多差异。目前,大多数CRS代谢组学研究都采用非靶向方法来鉴定不同临床分型的差异表达的代谢物,旨在揭示代谢水平病理机制。

鼻息肉和鼻黏膜的病理改变是CRS的主要特征之一。它们不仅参与了鼻窦炎的发病机制,而且是评估治疗效果和进行疾病管理的关键因素。Li等^[10]收集CRSwNP患者的NP组织、慢性鼻窦炎不伴鼻息肉患者(Chronic Rhinosinusitis without Nasal Polyps, CRSsNP)的病变筛窦黏膜样本和对照受试者的下鼻甲组织,首次用非靶向代谢组学对不同CRS亚型进行了全面的代谢组学特征分析,发现eCRSwNP中不饱和脂肪酸氧化显著增强,其与黏膜嗜酸性粒细胞数量和IL-5 mRNA水平相关,neCRSwNP中尿酸水平与黏膜中性粒细胞数、IFN- γ 、IL-17A、IL-1 β 、IL-8水平呈正相关,在CRSsNP中特异性检测到嘌呤代谢的紊乱。此外还发现,现难治性CRS与非难治性CRS相比氧化型谷胱甘肽(Glutathione Oxidized, GSSG)较多,可以作为难治

性 CRS 的可靠预测因子(AUC=0.832)。

除了鼻黏膜组织以外,血清作为一种易于获得且代谢物丰富的生物流体,在代谢组学研究中也备受青睐。Andrić 等^[11]对 neCRSwNP 和 eCRSwNP 患者的血清进行了代谢组学分析,结果显示,与 neCRSwNP 和健康对照相比,eCRSwNP 在甘氨酸、丝氨酸和苏氨酸代谢、亚油酸代谢、嘌呤代谢方面表现出明显差异,并首次发现瓜氨酸、亚油酸与 eCRSwNP 中总嗜酸性粒细胞(Total Eosinophil, T-EOS)百分比和 T-EOS 计数呈相关关系,可能是鉴别 eCRSwNP 的有效生物标志物和新的治疗靶点。近期另一项前瞻性单中心研究也对复发性 CRSwNP 的血清代谢组学进行了分析,确定了血清尿酸在术后复发的预测潜力,血清尿酸越高,CRSwNP 术后复发风险越高^[12]。血清代谢组学所描绘的代谢特征未来需要进一步扩大样本来验证和强化,从而建立反映嗜酸性粒细胞浸润严重程度或复发率的代谢特征谱。

不溶于水的脂质代谢物在炎症、免疫、细胞活化等生理过程中发挥重要作用,在代谢组学中占重要地位。在 CRS 中,脂肪酸代谢失衡现象普遍存在,其中包括内源性炎症消退脂质介质(specialized pro-resolving mediators, SPMs)的异常^[13]。SPMs 信号转导失调可能导致 CRS 中持续的炎症和细菌定植。Beegun 等^[14]通过脂质代谢组学方法,评估了 CRSwNP 患者、上呼吸道感染患者和正常对照的血浆和鼻腔分泌物中的 SPMs 浓度。研究发现,CRSwNP 患者的外周血液中 SPMs,尤其是 Maresins 的浓度显著降低,并且与患者的生活质量和疾病严重程度评分密切相关。Maresins 是一类新发现的抗炎和促炎症解决的脂质介质,被认为是 SPMs 的一部分。这表明 SPMs,特别是 Maresins,有潜力成为 CRSwNP 的诊断标志物和治疗的新靶点。

CRS 较强的异质性反映了其复杂的发病机制,通过检测不同分型的患者临床样本中代谢产物组成,找到驱动疾病表型差异的关键生物标志物,可以为临床治疗提供更为精准的个性化治疗策略。未来还需要更精准的取样和更大人群的验证,将潜在的生物标志物进一步进行临床转化。

2 变应性鼻炎的代谢组学研究

AR 由免疫系统对无害物质产生异常反应而引起,涉及 IgE 抗体的产生、炎性介质的释放和神经免疫相互作用,导致鼻黏膜的炎症和症状的发生^[15]。

AR 的代谢组学研究领域呈现出多维度的深入探索,涵盖了基础层面的动物模型实验,临床层面的患者研究,以及对大量生物学数据的综合分析。

在动物模型实验的探索中,多项研究揭示了 AR 模型小鼠血清中的代谢特征变化。这些变化主要体现在氨基酸代谢和脂质代谢等方面,这些代谢途径的异常可能与 AR 的发病过程紧密相关,并有可能作为诊断 AR 或评估其预后的潜在生物标志物^[16-17]。Chen 等^[18]对过敏性鼻炎小鼠与健康小鼠的血清通过非靶向代谢组学分析进行研究,与对照组相比,AR 组的 DL-乳酸、L-丙氨酸、 α -亚麻酸和 D-甘露糖等 16 种血清差异代谢物显著降低,而牛磺酮去氧胆酸、胆酸、脱氧胆酸、尿酸、3-苯基丙酸和 L-色氨酸等 11 种血清差异代谢物显著增加。与此同时,该团队也使用两组小鼠的粪便进行了代谢组学检测,研究人员发现与对照组相比,AR 组的 α -亚麻酸和脱氧胆酸等 4 种粪便差异代谢物显著降低;而嘌呤、异丁酸、D-甘露糖和丙酸等 28 种粪便差异代谢物在 AR 组中显著增加。KEGG 功能富集分析及相关性分析显示,有差异的血清代谢产物与粪便代谢产物密切相关。ABC 转运蛋白在 AR 组中高度富集,而包括碳代谢和赖氨酸降解在内的几种代谢途径在对照组中显著富集。动物模型实验在科学研究中扮演着重要的角色,它们为理解生物学过程、疾病机制、药物开发和治疗方法提供了关键信息。

在临床层面的患者研究中,Yuan 等^[19]报告了 AR 患者和健康受试者血清中的差异代谢特征,共表征了 26 种不同的代谢物和 16 种受干扰的代谢途径。亚油酸代谢、花生四烯酸代谢和咖啡因代谢为显著改变的代谢途径。其中花生四烯酸(AA)代谢网络是炎症性疾病关键炎症介质产生的重要通路,研究发现 AR 患者血清中与花生四烯酸代谢相关的代谢物发生了显著改变,表明 AR 的形成发展可能与 AA 的异常代谢有关^[19]。在花生四烯酸/环氧合酶通路中,造血前列腺素 D 合酶(hPGDS)催化前列腺素 H₂(PGH₂)转化为前列腺素 D₂(PGD₂),PGD₂具有调节免疫和炎症反应的作用^[20]。在 AR 患者中,PGD₂的水平显著高于健康志愿者,这一发现表明 PGD₂可能是一种潜在的生物标志物。此外,当 IgE 与肥大细胞结合时,会触发 PGD₂的释放,进而激活嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞,从而参与免疫反应。这些发现进一步支持了 PGD₂在 AR 发病机制中的重要作用^[21]。此外,代谢组学还可以对 AR 的严重程度以及预后情况进行监测。Adamko 等^[22]研究团队招募了对豚草过敏的 AR 患

者,并使用总鼻症状评分(TNSS)来评估症状的严重程度。研究人员开发了一个基于偏最小二乘判别分析(PLS-DA)的代谢组学模型,这是一种有监督的多变量统计分析方法,用于处理分类和判别问题。该模型能够有效区分轻度和重度AR患者。这项研究的概念验证表明,尿液中的代谢物分析可以作为评估AR严重程度的客观工具,为临床医生、过敏症专家或研究人员提供了一种新的诊断和评估治疗效果的方法,并可能为发现新的治疗靶点提供线索。另一项研究发现乳酸、鸟氨酸、亚麻酸、肌酐、花生四烯酸和鞘氨醇等6种代谢物在预测舌下免疫治疗(SLIT)在AR治疗方面表现出良好的性能,这些代谢物变化主要涉及糖酵解和丙酮酸代谢、精氨酸和脯氨酸代谢以及脂肪酸代谢途径,可以准确可靠的分析预测SLIT对AR的疗效^[23]。通过对AR患者的研究,对AR的生物标志物以及疾病机制有了更深层次的探索,更直接地反映了人类对治疗的反应,这比动物模型更能准确地预测治疗效果和安全性。

AR中关于脂质代谢组学的研究也颇受关注。Tao等^[24]从基因表达综合(GEO)数据库下载与AR相关的表达式数据集(GSE75011和GSE46171),使用加权基因共表达网络分析(WGCNA)方法,识别与AR相关的基因将筛选出的差异表达基因与已知的脂质代谢相关基因进行交叉分析,得到与脂质代谢相关的差异表达基因,筛选出3个对照组和AR组之间存在明显变异的诊断基因,分别为LPCAT1、SGPP1、SMARCD3,可用作AR的生物标志物。通过脂质代谢组学分析,Sawane等^[25]揭示了一个有趣的现象:食用富含 α -亚麻酸的亚麻籽油,可以帮助抑制过敏现象。这种亚麻籽油中含有一种名为EPA的脂肪酸,它在体内可以转化为一种叫做15-羟基二十碳五烯酸(15-HEPE)的物质。当过敏性鼻炎患者食用亚麻籽油后,体内嗜酸性粒细胞的数量会发生变化,亚麻籽油中的特定成分可能刺激这些细胞释放抗炎介质,如15-HEPE,这种介质在鼻腔中的积累可能有助于调节免疫反应,从而减轻过敏症状。脂质代谢在变应性鼻炎中的作用是一个复杂的过程,涉及多种炎症介质和信号通路。未来的研究可能会进一步揭示脂质代谢在AR中的具体作用机制,从而为开发新的治疗策略提供科学依据。

综上所述,不论是基础实验还是临床研究,均有大量研究人员致力于鉴别AR差异代谢物和相关代谢途径,有助于深入了解AR患者潜在的发病机制。随着研究的深入,预期将有更多的代谢标志物和途径被发现,从而为AR的个性化管

理带来更有效的策略,使更多受AR困扰的患者从中受益。

3 哮喘的代谢组学研究

哮喘是一种高度异质性的呼吸慢病,控制不佳易发展为重度哮喘^[26]。在哮喘患者的血液、尿液和呼出气凝析液(EBC)样本中检测到的代谢物水平的改变强调了这些代谢物作为诊断生物标志物和治疗结果预测因子的潜在用途。

关于哮喘的代谢组学针对不同的生物样本类型均有研究,例如血清、痰液、尿液等,分别揭示了哮喘这一疾病在不同生物样本中的代谢物变化。血清代谢组学在哮喘的研究中较为普遍。Johnson等^[27]取348名居民的空腹血清样本,进行了一项与哮喘的代谢组学关联研究,他们发现共有60种代谢物与哮喘相关,包括40种在全基因组关联分析中测试的可遗传代谢物。肥胖相关的哮喘,大多是由代谢状态改变驱动的,与预后不良和急性加重的风险较高相关^[28]。研究发现,在血清中,甘油酯、乙醛酸和二羧酸代谢,以及磷酸戊糖途径与肥胖性哮喘显著相关。在痰液中,丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸的代谢,苯丙氨酸、酪氨酸和色氨酸的生物合成,氨基酸、咖啡因代谢等也影响肥胖性哮喘的形成^[29]。通过对慢性哮喘患者与健康对照组的血清代谢组学研究发现,精氨酸代谢在慢性哮喘的年轻患者中显著富集^[30],L-瓜氨酸可能是恢复气道NO产生的有效方法,可能在慢性哮喘的年轻患者中显示出治疗益处。孟德尔随机化分析显示,高遗传调节的1-花生四烯酰(arachidonoyl)-GPA(20:4)水平与哮喘概率增加密切相关^[31]。由于采样便利,尿液也被广泛应用于哮喘的代谢组学研究。Tao等^[32]采用气相色谱-质谱仪分析,对不受控制的哮喘($n=37$)、受控制的哮喘($n=43$)、健康对照($n=29$)的尿液进行代谢组学研究,发现尿酸、硬脂酸、乙酰半乳糖胺、十七烷酸、天冬氨酸、次黄嘌呤、蔗糖醇和黄嘌呤在两个哮喘组中都发生了改变。Kolmert等^[33]对不同严重程度的哮喘患者进行研究,发现Tetranor PGDM、2,3-dinor-11 β -PGF₂、白三烯E₄在哮喘患者中发生显著改变。另一项研究表明,短链肉碱代谢降低与哮喘严重程度显著相关^[34]。此外,尿液代谢组学也可用于测量哮喘治疗的代谢结果,但个体的水合状态、利尿剂的使用、收集时间和肾脏病理等一系列因素都会对其产生影响。

脂质代谢在哮喘的发病机制中起着至关重要的

作用^[35]。Brandsma 等^[36]的研究分析哮喘患者和健康人的痰液,发现了 9 种不同的脂质表型。这些发现揭示了哮喘患者痰液中脂质成分的特殊变化,特别是非内源性脂质含量的增加,这与哮喘的严重程度和肺功能下降有关。研究还提出了一种可能的机制:哮喘患者体内炎症细胞释放的细胞外囊泡可能导致上皮内衬液中脂质负荷增加,这可能削弱肺表面活性物质的功能,影响哮喘患者的呼吸。

调查显示,哮喘的患病情况与性别因素显著相关。女性哮喘发病率与严重程度明显高于男性^[37],究其原因,主要是两性之间的脂质代谢存在显著差异^[38]。此外,成人哮喘相较于儿童哮喘来说往往更加难以控制,尤其是嗜酸性粒细胞性哮喘^[39],其脂质代谢也发生了改变^[40]。既往研究表明,母亲在怀孕期间补充鱼油衍生的 n-3 长链多不饱和脂肪酸可以降低后代患哮喘的风险^[41]。这些发现为理解哮喘的病理过程和开发新的治疗方法提供了思路。

综上所述,针对各种代谢途径的调节可能为哮喘的治疗提供新的策略,例如使用药物干预特定的脂质代谢途径或调节性激素水平,可能有助于减轻哮喘的症状和改善哮喘的控制。未来的研究需要进一步探索各种代谢物在哮喘中的具体作用机制,以及如何有效地调节这些途径以开发新的治疗手段。

4 慢性阻塞性肺病的代谢组学研究

COPD 是世界上第二常见的呼吸道疾病。据调查,2019 年全球年龄标准化死亡的主要原因依次为缺血性心脏病、中风、COPD 和下呼吸道感染^[42]。因此 COPD 是一种常见的发病率和死亡率很高的呼吸系统疾病,每年有大量患者死于 COPD。越来越多的研究致力于鉴定 COPD 患者生物基质中的代谢物^[43]。

诱导痰液是一种无创性诊断和检测方法,通过高渗盐水雾化吸入促使患者产生、排出足够痰液,以便研究者分析。Celejewska-Wójcik 等^[44]采用气相色谱/质谱和高效液相色谱/串联质谱法,对 COPD 患者与健康对照组诱导痰液样品进行不同细胞类型计数差异测定,并测定了选定的花生四烯酸代谢物在诱导痰上清液中的浓度。结果表明,COPD 通常与下呼吸道的嗜酸性粒细胞浸润和花生四烯酸代谢物浓度升高有关。Correnti 等^[45]首次尝试通过诱导痰液的代谢组学/脂质组学特征来区分哮喘和 COPD,他们研究提出多胺、6-羟基犬尿烯酸、D-鼠李糖等潜在的生物标志物与甘油磷脂、氨基酸/生物素

和能量代谢的变化有关。尽管两项研究都强调了特定代谢物在 COPD 中的作用,但它们在研究重点上有所不同,前者侧重于炎症相关的代谢物变化,而后者则强调多种代谢途径的协同变化。如果这些发现在更大的前瞻性研究中得到验证,将有助于快速而准确地区分哮喘和 COPD,从而改善患者的诊断和治疗。通过对个体代谢特征的研究,临床医生可以识别患者的特定代谢改变,进而根据患者的代谢表型进行个性化治疗计划。

呼出气冷凝液(EBC)是与气道疾病相关的生物标本^[46],由水蒸气以及来自呼吸道的挥发性和非挥发性化合物组成^[47]。EBC 可测量多种生物标志物,包括过氧化氢、白三烯和氮氧化物,以评估气道炎症和氧化应激,为研究呼吸系统疾病提供了一个直接的生物标志物,并且其收集过程是非侵入性的,对患者来说更加舒适和容易接受。Maniscalco 等^[48]对 COPD 患者与哮喘患者的 EBC 进行核磁共振波谱仪器分析,发现 COPD 患者的乙醇和甲醇水平明显较高,而甲酸酯和丙酮/乙妥英的水平较低,可以用来有效的区分 COPD 和哮喘。de Laurentiis 等^[49]发现,与肺朗格汉斯细胞组织细胞增生症相比,COPD 中 2-丙醇水平较高,异丁酸酯水平较低。关于 EBC 的代谢组学研究在 COPD 的生物标志物发现和病理机制理解方面取得了重要进展,揭示了 COPD 患者生物基质中多种代谢物的异常变化。

血清和血浆代谢组学研究提供了另一种识别 COPD 生物标志物的途径。部分研究发现,哮喘和 COPD 患者在 16 种特定代谢物方面存在显著差异^[50-51],为两种疾病的鉴别诊断提供了支持。此外,炎症和氧化应激的血清和血浆代谢物有助于识别 COPD 的发生和恶化^[52]。相比之下,其他研究则侧重于 COPD 患者中鞘脂代谢谱的改变^[53],指出血浆和痰液中鞘脂高水平可能提示肺气肿和 COPD 的加重^[54]。血浆/血清生物标志物(白细胞计数、IL-6、CRP、IL-8、纤维蛋白原)已被用作评估 COPD 死亡风险的预测模型,有助于帮助患者及时进行干预措施以改善预后^[55-56]。

关于 COPD 患者的支气管肺泡灌洗液(BALF)、尿液、粪便等其他代谢物,也有研究人员进行了大量探索。Halper-Stromberg 等^[57]分析了 COPD 患者 BALF,研究揭示了 BALF 中富含氨基酸(精氨酸、异亮氨酸和丝氨酸)、脂肪酸和各种磷脂,其中亚油酸衍生的脂质介质在女性主导的 COPD 亚表型中增加。一项研究发现,与健康受试者相比,在 COPD 患者的尿液中,1-甲基烟酰胺的肌酐和乳酸降低,而

乙酸盐、乙酰乙酸、丙酮、肌肽、羟基苯乙酸、苯乙酰甘氨酸,丙酮酸和 α -酮戊二酸水平升高^[44]。Bowerman 等^[58]比较了 COPD 患者和健康对照者的粪便,发现部分脂质、氨基酸和异生素类别存在显著差异,并且在 COPD 中检测到浓度较高的 N-乙酰基尸胺、N-乙酰牛磺酸和烟草代谢物可替宁。这些研究使用不同类型的生物样本,揭示了 COPD 患者全身代谢变化的不同侧面,但具体代谢物的变化和解释各不相同,进一步体现了 COPD 代谢组学研究的复杂性。

关于 COPD 与哮喘的鉴别一直以来是下呼吸道研究的热点,利用血清、诱导痰液、EBC 进行代谢组学分析均可有效进行区分^[45,48,50-51]。早期准确地鉴别诊断并及时进行个性化诊疗尤为重要。COPD 的临床研究热点近年来主要聚焦在疾病演进、内型和表型评估方面的异质性和不同患者药物治疗的个体性选择^[59],使用代谢组学有助于识别 COPD 代谢物失调相吻合潜在生物标志物,为 COPD 的鉴别诊断、预后评估提供了新的方法。

5 小结与展望

尽管代谢组学技术在理解气道炎症性疾病的分子机制、诊断、治疗和预后评估中展现出巨大潜力,但在实际应用中仍面临不少难题。①气道炎症性疾病研究中代谢组学的一个基本挑战是样本的获取和处理。气道代谢组学研究通常涉及痰液、鼻腔冲洗液、支气管肺泡灌洗液等样本,但这些样本的采集难度较大且容易受到外部因素影响。样本采集过程中的标准化不足,可能导致操作过程中的变异性增大,从而影响研究结果的可重复性和可比性。②气道代谢物的水平可能受多种因素影响,包括个体的年龄、性别、饮食、药物使用和环境暴露等。这些因素的变异性可能掩盖病理相关的代谢变化,增加数据解释的难度。例如,在哮喘和 COPD 患者中,代谢变化与疾病的严重程度、患者的生活习惯和药物治疗等均有密切关系,需要在研究设计中充分考虑这些因素。③尽管现有的质谱和核磁共振技术在代谢物的检测与分析方面取得了显著进展,但高度复杂的生物样本中仍有大量代谢物难以鉴定和定量。这主要是由于代谢物的化学多样性、浓度范围宽广以及与基质的复杂相互作用所致。此外,现有数据库和代谢物谱库的不完整性也限制了代谢物鉴定的准确性和效率。④代谢组学实验产生的数据量庞大且复杂,需要高效的数据处理和分析策略。从数据预处理

到复杂的统计分析,每一步都需精确执行,以确保数据质量。

参考文献:

- [1] Aghasafari P, George U, Pidaparti R. A review of inflammatory mechanism in airway diseases[J]. *Inflamm Res*, 2019, 68(1): 59-74.
- [2] 袁玥,付圣尧,姜彦,等.细胞焦亡在慢性气道炎症性疾病中的研究进展[J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2023, 37(4): 166-171.
YUAN Yue, FU Shengyao, JIANG Yan, et al. Research progress of pyroptosis in chronic airway inflammatory disease[J]. *Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University*, 2023, 37(4): 166-171.
- [3] Hammad H, Lambrecht BN. The basic immunology of asthma[J]. *Cell*, 2021, 184(6): 1469-1485.
- [4] Johnson CH, Ivanisevic J, Siuzdak G. Metabolomics: beyond biomarkers and towards mechanisms[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2016, 17(7): 451-459.
- [5] Zhang AH, Sun H, Yan GL, et al. Metabolomics for biomarker discovery: moving to the clinic[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 354671. doi:10.1155/2015/354671.
- [6] Jacob M, Lopata AL, Dasouki M, et al. Metabolomics toward personalized medicine[J]. *Mass Spectrom Rev*, 2019, 38(3): 221-238.
- [7] Vizuet-de-Rueda JC, Montero-Vargas JM, Galvn-Morales M, et al. Current Insights on the impact of proteomics in respiratory allergies[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(10): 5703. doi: 10.3390/ijms23105703.
- [8] Nobakht M Gh BF, Aliannejad R, Rezaei-Tavirani M, et al. The metabolomics of airway diseases, including COPD, asthma and cystic fibrosis[J]. *Biomarkers*, 2015, 20(1): 5-16.
- [9] Bhattacharyya N, Orlandi RR, Grebner J, et al. Cost burden of chronic rhinosinusitis: a claims-based study[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2011, 144(3): 440-445.
- [10] Li JX, Wang ZZ, Zhai GT, et al. Untargeted metabolomic profiling identifies disease-specific and outcome-related signatures in chronic rhinosinusitis[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2022, 150(3): 727-735.
- [11] Andric S, Meyer T, Rigolet A, et al. Lipopeptide interplay mediates molecular interactions between soil bacilli and pseudomonads[J]. *Microbiol Spectr*, 2021, 9(3): e0203821. doi:10.1128/spectrum.02038-21.
- [12] Xie S, Zhang C, Xie Z, et al. Serum metabolomics identifies uric acid as a possible novel biomarker for predicting recurrence of chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. *Rhinology*, 2023, 61(6): 541-551.

- [13] Vickery TW, Armstrong M, Kofonow JM, et al. Altered tissue specialized pro-resolving mediators in chronic rhinosinusitis [J]. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2021, 164: 102218. doi:10.1016/j.plefa.2020.102218.
- [14] Beegun I, Koenis DS, Alusi G, et al. Dysregulated maresin concentrations in plasma and nasal secretions from patients with chronic rhinosinusitis[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 733019. doi:10.3389/fimmu.2021.733019.
- [15] Drazdauskaitė G, Layhadi JA, Shamji MH. Mechanisms of allergen immunotherapy in allergic rhinitis [J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2020, 21 (1): 2. doi:10.1007/s11882-020-00977-7.
- [16] Zhou YJ, Li LS, Sun JL, et al. 1H NMR-based metabolomic study of metabolic profiling for pollinosis [J]. *World Allergy Organ J*, 2019, 12(1): 100005. doi:10.1016/j.waojou.2018.11.005 .
- [17] Shi HY, Pan C, Ma TT, et al. Clinical efficacy evaluation of 1-year subcutaneous immunotherapy for *Artemisia sieversiana* pollen allergic rhinitis by serum metabolomics [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 305. doi:10.3389/fphar.2020.00305.
- [18] Chen Z, He SC, Wei YH, et al. Fecal and serum metabolomic signatures and gut microbiota characteristics of allergic rhinitis mice model [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, 13: 1150043. doi:10.3389/fcimb.2023.1150043.
- [19] Yuan YZ, Wang C, Wang GQ, et al. Airway microbiome and serum metabolomics analysis identify differential candidate biomarkers in allergic rhinitis[J]. *Front Immunol*, 2022, 12: 771136. doi:10.3389/fimmu.2021.771136.
- [20] Rittchen S , Heinemann A. Therapeutic potential of hematopoietic prostaglandin D2 synthase in allergic inflammation[J]. *Cells*, 2019, 8 (6): 619. doi: 10.3390/cells8060619.
- [21] Hirai H, Tanaka K, Yoshie O, et al. Prostaglandin D2 selectively induces chemotaxis in T helper type 2 cells, eosinophils, and basophils via seven-transmembrane receptor CRTH2[J]. *J Exp Med*, 2001, 193(2): 255-261.
- [22] Adamko DJ, Khamis MM, Steacy LM, et al. Severity of allergic rhinitis assessed by using urine metabolomic profiling: proof of concept[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 142(2): 687-689.
- [23] Xie SB, Jiang SJ, Zhang H, et al. Prediction of sublingual immunotherapy efficacy in allergic rhinitis by serum metabolomics analysis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 90: 107211. doi:10.1016/j.intimp.2020.107211.
- [24] Tao QL, Zhu YJ, Wang TY, et al. Identification and analysis of lipid metabolism-related genes in allergic rhinitis[J]. *Lipids Health Dis*, 2023, 22(1): 105. doi:10.1186/s12944-023-01825-z.
- [25] Sawane K, Nagatake T, Hosomi K, et al. Dietary omega-3 fatty acid dampens allergic rhinitis via eosinophilic production of the anti-allergic lipid mediator 15-hydroxyeicosapentaenoic acid in mice[J]. *Nutrients*, 2019, 11(12): 2868. doi:10.3390/nu11122868.
- [26] 徐芳, 田国雄, 孙倍倍, 等. 重度哮喘的生物与细胞疗法研究进展[J]. *山东大学学报(医学版)*, 2024, 62(5): 35-42.
- XU Fang, TIAN Guoxiong, SUN Beibei, et al. Research progress on biological and cellular therapies for severe asthma [J]. *Journal of Shandong University (Health Sciences)*, 2024, 62(5): 35-42.
- [27] Johnson RK, Brunetti T, Quinn K, et al. Discovering metabolite quantitative trait loci in asthma using an isolated population[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2022, 149(5): 1807-1811.
- [28] Peters U, Dixon AE, Forno E. Obesity and asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 141(4): 1169-1179.
- [29] Liu Y, Zheng J, Zhang HP, et al. Obesity-associated metabolic signatures correlate to clinical and inflammatory profiles of asthma: a pilot study [J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2018, 10(6): 628-647.
- [30] Zhou B, Jiang GT, Liu H, et al. Dysregulated arginine metabolism in young patients with chronic persistent asthma and in human bronchial epithelial cells[J]. *Nutrients*, 2021, 13(11): 4116. doi:10.3390/nu13114116.
- [31] Lee Y, Chen H, Chen W, et al. Metabolomic associations of asthma in the hispanic community health study/ study of latinos [J]. *Metabolites*, 2022, 12 (4): 359. doi: 10.3390/metabo12040359.
- [32] Tao JL, Chen YZ, Dai QG, et al. Urine metabolic profiles in paediatric asthma [J]. *Respirology*, 2019, 24(6): 572-581.
- [33] Kolmert J, Gómez C, Balgoma D, et al. Urinary leukotriene E4 and prostaglandin D2 metabolites increase in adult and childhood severe asthma characterized by type 2 inflammation. A clinical observational study[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2021, 203(1): 37-53.
- [34] Reinke SN, Naz S, Chaleckis R, et al. Urinary metabolite of severe asthma evidences decreased carnitine metabolism independent of oral corticosteroid treatment in the U-BIOPRED study[J]. *Eur Respir J*, 2022, 59(6): 2101733. doi:10.1183/13993003.01733-2021.
- [35] Li WJ, Zhao Y, Gao Y, et al. Lipid metabolism in asthma: immune regulation and potential therapeutic target [J]. *Cell Immunol*, 2021, 364: 104341. doi:10.1016/j.cellimm.2021.104341 .
- [36] Brandsma J, Schofield JPR, Yang X, et al. Stratification of asthma by lipidomic profiling of induced sputum

- supernatant[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2023, 152(1): 117-125.
- [37] Zein JG, Erzurum SC. Asthma is different in women[J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2015, 15(6): 28. doi: 10.1007/s11882-015-0528-y.
- [38] Song Z, Yan W, Abulikemu M, et al. Sphingolipid profiles and their relationship with inflammatory factors in asthmatic patients of different sexes[J]. *Chronic Dis Transl Med*, 2021, 7(3): 199-205.
- [39] George L, Brightling CE. Eosinophilic airway inflammation: role in asthma and chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Ther Adv Chronic Dis*, 2016, 7(1): 34-51.
- [40] Gai XY, Zhang LJ, Chang C, et al. Metabolomic analysis of serum glycerophospholipid levels in eosinophilic and neutrophilic asthma[J]. *Biomed Environ Sci*, 2019, 32(2): 96-106.
- [41] Rago D, Rasmussen MA, Lee-Sarwar KA, et al. Fish-oil supplementation in pregnancy, child metabolomics and asthma risk[J]. *EBioMedicine*, 2019, 46: 399-410. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.07.057.
- [42] Ferrera MC, Labaki WW, Han MK. Advances in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Annu Rev Med*, 2021, 27(72): 119-134.
- [43] Tirelli C, Mira S, Belmonte LA, et al. Exploring the potential role of metabolomics in COPD: a concise review[J]. *Cells*, 2024, 13(6): 475. doi: 10.3390/cells13060475.
- [44] Celejewska-Wójcik N, Kania A, Górka K, et al. Eicosanoids and eosinophilic inflammation of airways in stable COPD[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2021, 16: 1415-1424. doi:10.2147/COPD.S298678.
- [45] Correnti S, Preianò M, Gamboni F, et al. An integrated metabo-lipidomics profile of induced sputum for the identification of novel biomarkers in the differential diagnosis of asthma and COPD[J]. *J Transl Med*, 2024, 22(1): 301. doi: 10.1186/s12967-024-05100-2.
- [46] Horváth I, Hunt J, Barnes PJ, et al. Exhaled breath condensate: methodological recommendations and unresolved questions[J]. *Eur Respir J*, 2005, 26(3): 523-548.
- [47] Hunt J. Exhaled breath condensate: an overview[J]. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2007, 27(4): 587-596.
- [48] Maniscalco M, Paris D, Melck DJ, et al. Differential diagnosis between newly diagnosed asthma and COPD using exhaled breath condensate metabolomics: a pilot study[J]. *Eur Respir J*, 2018, 51(3): 1701825. doi: 10.1183/13993003.01825-2017.
- [49] de Laurentiis G, Paris D, Melck D, et al. Separating smoking-related diseases using NMR-based metabolomics of exhaled breath condensate[J]. *J Proteome Res*, 2013, 12(3): 1502-1511.
- [50] Liang Y, Gai XY, Chang C, et al. Metabolomic profiling differences among asthma, COPD, and healthy subjects: a LC-MS-based metabolomic analysis[J]. *Biomed Environ Sci*, 2019, 32(9): 659-672.
- [51] Paige M, Burdick MD, Kim S, et al. Pilot analysis of the plasma metabolite profiles associated with emphysematous Chronic Obstructive Pulmonary Disease phenotype[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 413(4): 588-593.
- [52] Godbole S, Bowler RP. Metabolome features of COPD: a scoping review[J]. *Metabolites*, 2022, 12(7): 621. doi:10.3390/metabo12070621.
- [53] Kilk K, Aug A, Ottas A, et al. Phenotyping of chronic obstructive pulmonary disease based on the integration of metabolomes and clinical characteristics[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(3): 666. doi:10.3390/ijms19030666.
- [54] Bowler RP, Jacobson S, Cruickshank C, et al. Plasma sphingolipids associated with chronic obstructive pulmonary disease phenotypes[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 191(3): 275-284.
- [55] Celli BR, Locantore N, Yates J, et al. Inflammatory biomarkers improve clinical prediction of mortality in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 185(10): 1065-1072.
- [56] Halper-Stromberg E, Gillenwater L, Cruickshank-Quinn C, et al. Bronchoalveolar lavage fluid from COPD patients reveals more compounds associated with disease than matched plasma[J]. *Metabolites*, 2019, 9(8): 157. doi:10.3390/metabo9080157.
- [57] Balgoma D, Yang MX, Sjödin M, et al. Linoleic acid-derived lipid mediators increase in a female-dominated subphenotype of COPD[J]. *Eur Respir J*, 2016, 47(6): 1645-1656.
- [58] Bowerman KL, Rehman SF, Vaughan A, et al. Disease-associated gut microbiome and metabolome changes in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 5886. doi: 10.1038/s41467-020-19701-0.
- [59] 王凤燕, 梁振宇, 李雪萍, 等. 慢性阻塞性肺疾病近年临床研究热点[J]. *山东大学学报(医学版)*, 2024, 62(5): 7-15.
- WANG Fengyan, LIANG Zhenyu, LI Xueping, et al. Clinical research focus of chronic obstructive pulmonary disease in recent years[J]. *Journal of Shandong University (Health Sciences)*, 2024, 62(5): 7-15.