

· 综述 ·

氨基酸代谢在慢性阻塞性肺疾病中的研究进展

朱志帆¹, 刘先胜^{1,2}, 王锐英^{1*}

(¹ 山西医科大学第三医院·山西白求恩医院·山西医学科学院·同济山西医院呼吸与危重症医学科, 太原 030032; ² 华中科技大学同济医学院附属同济医院呼吸与危重症医学科, 武汉 430030)

【摘要】 慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 是一种复杂的异质性疾病, 常合并多种肺外表现, 包括营养不良及氨基酸代谢紊乱等。近年来, 氨基酸代谢组学在 COPD 的发病机制、治疗及预后等方面得到广泛研究, 因此, 深入了解氨基酸代谢在 COPD 中的作用并探索氨基酸补充剂的应用, 对 COPD 的系统性管理具有指导意义。因此, 本文就氨基酸代谢在 COPD 中的作用进行综述。

【关键词】 氨基酸; 代谢; 慢性阻塞性肺疾病

【中图分类号】 R563.9; R459.9

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2024.12.202

Research progress of amino acid metabolism in chronic obstructive pulmonary disease

Zhu Zhifan¹, Liu Xiansheng^{1,2}, Wang Ruiying^{1*}

(¹ Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Third Hospital of Shanxi Medical University, Shanxi Bethune Hospital, Shanxi Academy of Medical Sciences, Tongji Shanxi Hospital, Taiyuan 030032, China; ² Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China)

【Abstract】 Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a complex and heterogeneous disease, and it often merges with multiple extrapulmonary manifestations, including malnutrition and amino acid metabolism disorders. Recently, amino acid metabolomics has been extensively studied in the pathogenesis, treatment and prognosis of COPD. Thus, deeply understanding the role of amino acid metabolism in COPD and exploring the application of amino acid supplements are instructive for the systemic management of COPD. Therefore, this review addressed the role of amino acid metabolism in COPD.

【Key words】 amino acid; metabolism; chronic obstructive pulmonary disease

This work was supported by the Fundamental Research Program of Shanxi Province (202303021221194).

Corresponding author: Wang Ruiying, E-mail: wry0526@163.com

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是一种常见的慢性呼吸道疾病, 主要特征是持续性、进行性的气流受限^[1]。由于人口老龄化等因素, 其患病率居高不下, 造成了巨大的社会和经济负担。COPD 不仅是一种肺部炎症, 更是一种全身性疾病, 约有 50% 的患者合并代谢综合征^[2], 氨基酸作为机体内重要的代谢物质, 其代谢特征的改变与许多疾病的病理状况有关。随着氨基酸代谢组学的研究深入进展, 发现 COPD 患者与健康人之间的氨基酸代谢模式存在差异, COPD 患者的外周血氨基酸含量、代谢途径发生显著改变, 且与疾病的严重程度有关^[3]。同时氨基酸还可作为 COPD 早期识别、预测急性加重和预后的生物学标志物。因此, 本文旨在总结氨基酸代谢在 COPD 中的作用, 从代谢角度深入探索 COPD 的发病机制, 并

为临床全身系统化的疾病干预管理提供理论依据。

1 氨基酸代谢参与 COPD 发病机制

目前, COPD 的发病机制尚未完全阐明, 主要认为与慢性炎症、氧化应激和蛋白酶-抗蛋白酶失衡等有关。氨基酸代谢紊乱可通过多种方式参与 COPD 的发生发展。

1.1 炎症反应

氨基酸代谢紊乱会影响炎症反应的调节。研究发现, p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 mitogen activated protein kinases, p38MAPK) 级联反应与多种慢性炎症性疾病有关, 谷氨酰胺可抑制 COPD 患者外周血单个核细胞中 p38MAPK 通路的活化, 减少炎症因子白介素 (interleukin, IL)-8、IL-17 的表达, 达到抗炎的作用^[4]。此外, 大鼠 COPD 模型中发现, N-乙酰半胱氨

收稿日期: 2024-01-04; 接受日期: 2024-04-07

基金项目: 山西省基础研究计划项目 (202303021221194)

通信作者: 王锐英, E-mail: wry0526@163.com

酸可降低血管性血友病因子表达,抑制 p38 MAPK 磷酸化, IL-6、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)- α 及胶原 I 和 α -平滑肌肌动蛋白水平下降,减少炎症细胞浸润、肺泡隔膜破坏,抑制上皮-间充质转化,从而缓解 COPD 的炎症反应和肺纤维化过程^[5]。精氨酸/一氧化氮的平衡在肺部疾病中起重要作用,精氨酸通过抑制活性氧 (reactive oxygen species, ROS)/核苷酸结合寡聚结构域样受体蛋白 3 (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3)/核转录因子 (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 通路降低活性氧的产生,减少炎症因子释放,抑制炎症反应,在 COPD 中起到一定的保护作用^[6]。因此,氨基酸代谢通过多条通路影响炎症反应,参与 COPD 的发生发展。

1.2 细胞衰老

COPD 被认为是一种肺部老化的疾病,与细胞衰老有着密切的关系,衰老细胞不仅会产生各种炎症介质,还会影响线粒体的功能。动物实验发现,硒化甲硫氨酸通过抑制环磷酸鸟苷-磷酸腺苷合成酶 (cyclic GMP-AMP synthase, cGAS)/干扰素基因刺激物 (stimulator of interferon genes, STING)/NF- κ B 通路,减少炎症细胞活化,延缓 COPD 肺泡上皮细胞的衰老^[7]。此外,氨基酸代谢紊乱还会导致线粒体功能异常,增加线粒体膜的通透性,加速细胞衰老的发生。

1.3 细胞自噬

雷帕霉素复合物 1 (mammalian target of rapamycin complex 1, mTORC1) 是将氨基酸代谢与细胞自噬关联起来的关键调节复合体,细胞对谷氨酰胺的摄取及快速排出是激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 的关键步骤,谷氨酰胺通过转运蛋白溶质载体家族 1 成员 5 (solute carrier family 1 member 5, Slc1a5) 调节进入细胞内, Slc7a5/Slc3a2 双向转运蛋白使细胞内谷氨酰胺与细胞外亮氨酸相互交换,从而激活 mTORC1,调节细胞自噬^[8]。

1.4 细胞增殖与分化

COPD 患者由于气道平滑肌增厚导致气道重塑,本质是细胞外基质的合成与降解失衡。COPD 患者气道平滑肌细胞内谷氨酰胺的含量明显增加,谷氨酰胺可以为嘌呤、嘧啶、蛋白质的合成提供所需的氮源,从而使 COPD 气道平滑肌细胞增殖^[9]。同时,维持气道上皮细胞的完整性及稳态对于肺组织的正常功能很有必要,特异性表达分泌珠蛋白家族 1A 成员 1 (secretoglobin family 1A member 1, Scgb1a1) 的分泌细胞是气道上皮的一种干细胞,肺泡受到损伤后可分化为肺泡上皮细胞促进肺泡再生,研究发现,含有 PDZ 结合位点转录共激活因子 (yes-associated proteins/transcriptional co-activator with PDZ-binding

motif, YAP/TAZ)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白/激活转录因子 4 (biology of activating transcription factor 4, ATF4) 通路激活是通过调节氨基酸转运蛋白的表达,使分泌细胞向损伤相关的过渡态细胞-I 型肺泡上皮细胞转变^[10],因此,氨基酸对分泌细胞的转化很重要。

2 氨基酸代谢对 COPD 的影响

2.1 氨基酸与 COPD

首先,多种危险因素均会影响 COPD 患者的氨基酸水平,包括烟草、生物燃料、空气污染等。暴露于生物燃料会诱导谷胱甘肽的变化,影响炎症和氧化应激的水平,进而对肺组织造成损害。吸烟者血清谷氨酰胺、精氨酸和鸟氨酸含量上升,犬尿氨酸含量下降,即使是被动地暴露于烟草烟雾同样会改变氨基酸代谢,从而影响炎症和氧化应激,进一步加重 COPD^[11]。

其次,多数研究使用血液分析 COPD 氨基酸的变化,COPD 患者血清中 3-甲基组氨酸、精氨酸、谷氨酰胺和苯丙氨酸的水平升高,而支链氨基酸、肌酸、苏氨酸、甘氨酸、二甲基甘氨酸、谷氨酸水平降低^[12]。另外有粪便代谢组学显示 COPD 患者的 N-乙酰胺和 N-乙酰牛磺酸富集,而 N-乙酰谷氨酸、N-乙酰脯氨酸和 6-氧哌啶啉-2-羧酸盐减少^[13]。

另外,诸多外部因素会影响 COPD 的代谢变化。(1) 年龄:年龄的增长会使人体肺部的功能和结构发生变化,老年 COPD 患者精氨酸甲基化发生了变化^[14]。(2) 对老年 COPD 患者研究发现,女性苯丙氨酸和必需氨基酸产生率较低,男性则相反^[15],因此在制定精准化的治疗方案时需注意性别所带来的差异。(3) 药物治疗:与长效 β -受体激动剂单药比较,糖皮质激素联合长效 β -受体激动剂治疗 COPD,血清中谷氨酰胺及尿液中甘氨酸水平下降^[16]。(4) 运动:一项研究在控制年龄、性别及饮食等因素后,吸烟 COPD 患者总氨基酸随运动有所增加,在运动恢复阶段除瓜氨酸和谷氨酸升高外,所有氨基酸均下降,同时 COPD 患者在运动过程中显示出肌肉组织对氨基酸利用能力的受损^[17],这也进一步证实 COPD 患者容易出现肌少症。

2.2 氨基酸代谢与 COPD 急性加重

感染是 COPD 急性加重 (acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD) 的主要原因,而氨基酸是感染性微生物所必需的营养物质。Peng 等^[12]发现,AECOPD 患者血清赖氨酸、谷氨酰胺、丙酮酸和谷氨酸水平升高,而 3-甲基组氨酸、支链氨基酸、丙氨酸及组氨酸水平降低;同时,AECOPD 患者的谷氨酰胺和谷氨酸代谢、精氨酸合成途径异常。这表明 AECOPD 患者存在严重的氨

氨基酸代谢紊乱。

目前, AECOPD 的诊断主要基于病史和临床表现, 因此寻找用于诊断或评估病情的生物标志物, 对早期诊断及降低患者病死率具有重要意义。可作为 AECOPD 生物标志物的氨基酸如下: (1) 同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy): Hcy > 10.8 $\mu\text{g/ml}$ 可识别 COPD 发生, Hcy > 14.0 $\mu\text{g/ml}$ 可预测 COPD 急性加重^[18]; (2) 精氨酸代谢产物: 包括不对称二甲基精氨酸 (asymmetric dimethylarginine, ADMA) 和对称二甲基精氨酸 (symmetric dimethylarginine, SDMA), ADMA $\geq 0.69 \mu\text{mol/L}$ 或 SDMA $\geq 0.57 \mu\text{mol/L}$ 可区分 AECOPD 和稳定期 COPD^[19]; (3) 代谢评分: 代谢评分 ≥ 9.53 、组合评分 ≥ 9.66 可区分 BODE3、4 期和 BODE1 期患者 (代谢评分 = $0.049 \times \text{组氨酸} + 0.066 \times \text{校正的苯丙氨酸}$, 组合评分 = $0.985 \times \text{代谢评分} - 0.094 \times \text{握力} + 5$)^[20]。

2.3 氨基酸代谢与 COPD 合并症

COPD 患者以老年人为主, 常存在膳食不均衡, 营养分配不合理, 导致热量及蛋白质摄入不足。COPD 又是一种消耗性疾病, 在多种因素导致热量摄入不足的情况下, 蛋白质将被用作能量来源, 进一步加速肌肉质量减轻, 导致肌少症发生。氨基酸可以有效促进人体肌肉蛋白质的合成, 并通过多种信号通路参与肌少症的发生机制。其中, 亮氨酸能够间接激活单磷酸腺苷激活的蛋白激酶 (adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase, AMPK), 增加过氧化物酶体增殖受体 γ 辅激活因子 α 的表达, 调节骨骼肌能量代谢, 还能调节脱乙酰酶和 mTOR 信号通路, 促进 COPD 患者肌肉蛋白合成, 改善肌肉质量下降^[21]; 天冬氨酸通过调节蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt)、AMPK α 和叉头盒蛋白 O1 的磷酸化, 抑制炎症诱导的肌肉损失^[22]; 赖氨酸则可通过 mTOR 以及 Akt 的磷酸化抑制自噬-溶酶体系统, 从而抑制肌原纤维蛋白降解^[23]。

COPD 是肺癌的独立危险因素, Spangenberg 等^[24]发现羟脯氨酸可增加肺癌细胞中程序性细胞死亡因子配体-1 (programmed cell death ligand 1, PD-L1) 的表达, 对于 COPD 合并肺癌的患者, 羟脯氨酸可以促进免疫抑制性肿瘤微环境的发展。因此, 靶向羟脯氨酸可能有助于控制 PD-L1 的表达以治疗肺癌。

2.4 氨基酸代谢影响 COPD 患者预后

高 Hcy 的 COPD 患者, 急性生理与慢性健康评分 II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II) 及慢性阻塞性肺疾病和支气管哮喘生理评分 (chronic obstructive pulmonary disease and asthma physiology score, CAPS) 会有不同程度的升

高, 并延长机械通气时间和住院时间^[25], 高 Hcy 患者的临床情况更差、预后结果不良, 因此血清 Hcy 可用于评估 COPD 患者的预后。另外, COPD 患者促进色氨酸分解的酶吡哆胺 2,3 双加氧酶和色氨酸羟化酶的活性增加, 二者的活性可独立预测不良短期结局, 同时色氨酸羟化酶水平可预测 18 个月死亡率^[26]。

2.5 氨基酸代谢与 COPD 表型

COPD 可分为不同的临床表型, 最典型的是肺气肿型与慢性支气管炎型。研究者发现在能量摄入无差异的情况下, 肺气肿患者气流阻塞程度更大, 体质量降低更明显, 表现为较低浓度的亮氨酸水平, 但该研究并未区分慢性支气管炎型^[27]。Esther 等^[28]发现慢性支气管炎表型痰液中 α -唾液酸升高, 而其他研究却没有得到同样的结果, 这可能是由于该表型是一种局部呼吸系统受累较多的表型。还有研究报道肺气肿型患者谷氨酰胺和丙氨酸水平高于肺气肿-慢性支气管炎混合型。另外, 与哮喘和 COPD 单病相比, 哮喘-COPD 重叠表型 (asthma-COPD overlap, ACO) 患者的丝氨酸、苏氨酸水平下降, 其中丝氨酸作为区分 ACO 和哮喘的曲线下面积为 (0.75 ± 0.06) ^[29]。氨基酸代谢与 COPD 表型的研究还需要深入探讨。

3 氨基酸在 COPD 中的应用

氨基酸补充对 COPD 患者有一定益处。研究表明, COPD 合并肌少症患者补充亮氨酸 (5 g, 2 次/d), 患者的步速、肌少症评分、肌肉量、肺功能、营养情况均显著改善^[30]; COPD 患者每日口服 1.2 g N-乙酰半胱氨酸, 连续 8 个月后咳嗽和咳痰症状明显缓解^[31]; AECOPD 合并 II 型呼吸衰竭患者, 使用丙氨酸-谷氨酰胺混合剂 (100 ml/d) 能够改善肺功能和营养状况, 并减少机械通气、缩短住院时间^[32]。COPD 患者口服 12 周 (3.2 g/d) β -丙氨酸可有效增加肌肽的含量, 提高患者的运动耐力^[33]。

4 小结

氨基酸代谢在 COPD 的发生与发展中起着关键作用, 代谢组学研究有助于深入理解 COPD 的发病机制, 并对急性加重、预后预测、合并症评估及表型区分具有积极意义。然而, 目前关于氨基酸在 COPD 中的具体作用机制, 尤其是在通过信号通路影响疾病进展方面仍不够明确。因此, 尽管氨基酸在改善 COPD 患者肌肉功能和代谢方面显示出潜力, 但其临床效果存在差异。未来研究应聚焦于相关生物标志物的识别, 以指导个性化治疗。氨基酸代谢为 COPD 的评估与治疗提供了新的方向, 精准治疗前景可期。

【参考文献】

- [1] Agustí A, Celli BR, Criner GJ, *et al.* Global initiative for chronic obstructive lung disease 2023 report: GOLD executive summary[J]. *Eur Respir J*, 2023, 61(4): 2300239. DOI: 10.1183/13993003.00239-2023.
- [2] Chan SMH, Selemidis S, Bozinovski S, *et al.* Pathobiological mechanisms underlying metabolic syndrome (MetS) in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): clinical significance and therapeutic strategies[J]. *Pharmacol Ther*, 2019, 198: 160–188. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2019.02.013.
- [3] Huang Q, Wu X, Gu Y, *et al.* Detection of the disorders of glycerophospholipids and amino acids metabolism in lung tissue from male COPD patients[J]. *Front Mol Biosci*, 2022, 9: 839259. DOI: 10.3389/fmolb.2022.839259.
- [4] 黄美健, 吴伟. 谷氨酰胺对 COPD 患者外周血单个核细胞中 p38MAPK、IL-8 及 IL-17 影响的临床研究[J]. *浙江医学*, 2017, 39(15): 1253–1257. DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2017.39.15.2016-1451.
- [5] Zhu L, Xu F, Kang X, *et al.* The antioxidant N-acetylcysteine promotes immune response and inhibits epithelial-mesenchymal transition to alleviate pulmonary fibrosis in chronic obstructive pulmonary disease by suppressing the VWF/p38 MAPK axis[J]. *Mol Med*, 2021, 27(1): 97. DOI: 10.1186/s10020-021-00342-y.
- [6] Ma C, Liao K, Wang J, *et al.* L-arginine, as an essential amino acid, is a potential substitute for treating COPD via regulation of ROS/NLRP3/NF- κ B signaling pathway[J]. *Cell Biosci*, 2023, 13(1): 152. DOI: 10.1186/s13578-023-00994-9.
- [7] Wang X, Lu W, Xia X, *et al.* Selenomethionine mitigate PM2.5-induced cellular senescence in the lung via attenuating inflammatory response mediated by cGAS/STING/NF- κ B pathway[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2022, 247: 114266. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2022.114266.
- [8] Nicklin P, Bergman P, Zhang B, *et al.* Bidirectional transport of amino acids regulates mTOR and autophagy[J]. *Cell*, 2009, 136(3): 521–534. DOI: 10.1016/j.cell.2008.11.044.
- [9] Michaeloudes C, Kuo CH, Haji G, *et al.* Metabolic re-patterning in COPD airway smooth muscle cells[J]. *Eur Respir J*, 2017, 50(5): 1700202. DOI: 10.1183/13993003.00202-2017.
- [10] Jeon HY, Choi J, Kraaier L, *et al.* Airway secretory cell fate conversion via YAP-mTORC1-dependent essential amino acid metabolism[J]. *EMBO J*, 2022, 41(8): e109365. DOI: 10.15252/embj.2021109365.
- [11] Zhu H, Abdullah AS, He J, *et al.* Untargeted urinary metabolomics and children's exposure to secondhand smoke: the influence of individual differences[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18(2): 710. DOI: 10.3390/ijerph18020710.
- [12] Peng L, You H, Xu MY, *et al.* A novel metabolic score for predicting the acute exacerbation in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2023, 18: 785–795. DOI: 10.2147/copd.S405547.
- [13] 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.
- [14] Mangoni AA, Rodionov RN, Mcevoy M, *et al.* New horizons in arginine metabolism, ageing and chronic disease states[J]. *Age Ageing*, 2019, 48(6): 776–782. DOI: 10.1093/ageing/afz083.
- [15] Engelen MPKJ, Kirschner SK, Coyle KS, *et al.* Sex related differences in muscle health and metabolism in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Clin Nutr*, 2023, 42(9): 1737–1746. DOI: 10.1016/j.clnu.2023.06.031.
- [16] Vignoli A, Santini G, Tenori L, *et al.* NMR-based metabolomics for the assessment of inhaled pharmacotherapy in chronic obstructive pulmonary disease patients[J]. *J Proteome Res*, 2020, 19(1): 64–74. DOI: 10.1021/acs.jproteome.9b00345.
- [17] Holz O, Deluca DS, Roepcke S, *et al.* Smokers with COPD show a shift in energy and nitrogen metabolism at rest and during exercise[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2020, 15: 1–13. DOI: 10.2147/copd.S217474.
- [18] Wei B, Tian T, Liu Y, *et al.* The diagnostic value of homocysteine for the occurrence and acute progression of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *BMC Pulm Med*, 2020, 20(1): 237. DOI: 10.1186/s12890-020-01265-w.
- [19] Ruzsics I, Nagy L, Keki S, *et al.* L-arginine pathway in COPD patients with acute exacerbation: a new potential biomarker[J]. *COPD*, 2016, 13(2): 139–145. DOI: 10.3109/15412555.2015.1045973.
- [20] Kuo WK, Liu YC, Chu CM, *et al.* Amino acid-based metabolic indexes identify patients with chronic obstructive pulmonary disease and further discriminates patients in advanced BODE stages[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2019, 14: 2257–2266. DOI: 10.2147/copd.S220557.
- [21] Zhang L, Li F, Guo Q, *et al.* Leucine supplementation: a novel strategy for modulating lipid metabolism and energy homeostasis[J]. *Nutrients*, 2020, 12(5): 1299. DOI: 10.3390/nu12051299.
- [22] Liu Y, Wang X, Leng W, *et al.* Aspartate inhibits LPS-induced MAFbx and MuRF1 expression in skeletal muscle in weaned pigs by regulating Akt, AMPK α and FOXO1[J]. *Innate Immun*, 2017, 23(1): 34–43. DOI: 10.1177/1753425916673443.
- [23] Sato T, Ito Y, Nagasawa T. Lysine suppresses myofibrillar protein degradation by regulating the autophagic-lysosomal system through phosphorylation of Akt in C2C12 cells[J]. *Springerplus*, 2014, 3: 584. DOI: 10.1186/2193-1801-3-584.
- [24] Spangenberg SH, Palermo A, Gazaniga NR, *et al.* Hydroxyproline metabolism enhances IFN- γ -induced PD-L1 expression and inhibits autophagic flux[J]. *Cell Chem Biol*, 2023, 30(9): 1115–1134. e10. DOI: 10.1016/j.cchembiol.2023.06.016.
- [25] 陈玉群, 肖叶, 胡大碧, 等. 血清同型半胱氨酸、胱抑素 C 水平对 COPD 合并呼吸衰竭患者预后的影响[J]. *中国煤炭工业医学杂志*, 2020, 23(3): 293–298. DOI: 10.11723/mtgyx1007-9564202003016.
- [26] Meier MA, Ottiger M, Vögeli A, *et al.* Activation of the serotonin pathway is associated with poor outcome in COPD exacerbation: results of a long-term cohort study[J]. *Lung*, 2017, 195(3): 303–311. DOI: 10.1007/s00408-017-0004-7.
- [27] Ubhi BK, Cheng KK, Dong J, *et al.* Targeted metabolomics identifies perturbations in amino acid metabolism that sub-classify patients with COPD[J]. *Mol Biosyst*, 2012, 8(12): 3125–3133. DOI: 10.1039/c2mb25194a.
- [28] Esther CR Jr, O'neal WK, Anderson WH, *et al.* Identification of sputum biomarkers predictive of pulmonary exacerbations in COPD[J]. *Chest*, 2022, 161(5): 1239–1249. DOI: 10.1016/j.chest.2021.10.049.
- [29] Ghosh N, Choudhury P, Kaushik SR, *et al.* Metabolomic fingerprinting and systemic inflammatory profiling of asthma COPD overlap (ACO)[J]. *Respir Res*, 2020, 21(1): 126. DOI: 10.1186/s12931-020-01390-4.
- [30] 魏丹. COPD 患者肌少症发病情况分析 & 亮氨酸对肌少症的干预研究[J]. *延安大学学报(医学科学版)*, 2023, 21(3): 87–92. DOI: 10.19893/j.cnki.ydyxb.2022-0278.
- [31] Kolarov V, Kotur Stevuljević J, Ilić M, *et al.* Factorial analysis of N-acetylcysteine and propolis treatment effects on symptoms, life quality and exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2022, 26(9): 3192–3199. DOI: 10.26355/eurrev.202205.28737.
- [32] 方伟, 董扬. 丙氨酸-谷氨酰胺肠外营养支持治疗慢性阻塞性肺病急性加重期合并 II 型呼吸衰竭患者的临床疗效探讨[J]. *系统医学*, 2022, 7(1): 89–92, 101. DOI: 10.19368/j.cnki.2096-1782.2022.01.089.
- [33] De Brandt J, Derave W, Vandenabeele F, *et al.* Efficacy of 12 weeks oral beta-alanine supplementation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2022, 13(5): 2361–2372. DOI: 10.1002/jcsm.13048.