

# DPYS作为慢性阻塞性肺疾病严重程度潜在生物标志物的鉴定与验证

周新悦, 费广鹤\*

安徽医科大学第一附属医院呼吸与危重症医学科, 安徽 合肥

收稿日期: 2026年4月21日; 录用日期: 2026年5月15日; 发布日期: 2026年5月22日

## 摘要

目的: 慢性阻塞性肺疾病(COPD)的特征是慢性气道炎症和进行性气流受限, 并伴有全身代谢失调, 然而用于评估疾病严重程度的代谢相关生物标志物仍有待探索。本研究旨在通过生物信息学分析鉴定与COPD严重程度代谢相关基因, 并在临床样本中进行验证。方法: 从GEO数据库中的GSE76925中获取基因表达谱, 从MSigDB数据库获取代谢相关基因。采用最小绝对收缩和选择算子(LASSO)回归、功能富集和相关性分析来筛选核心基因, 通过GSE47460进行外部数据集验证并在临床样本中对关键核心基因进行验证。结果: 从GSE76925中鉴定出339个COPD相关的差异表达基因(DEGs), 在GSEA网站的KEGG代谢通路中获取948个与代谢相关的基因, 交集后获得19个重叠基因。进一步通过LASSO分析确定了8个关键的COPD代谢相关差异表达基因: TYRP1、HPGDS、SPTLC1、NUDT12、UAP1、CA3、DPYS和PLA2G7。其中, DPYS的表达与FEV1% predicted、FEV1/FVC、%LAA950、Perc15和BMI显著相关( $P < 0.05$ )。在临床样本的验证中, DPYS在COPD患者的肺组织和血清样本中的表达均显著高于对照组, 进一步分析发现在Gold 3~4级患者中, 其血清DPYS浓度显著高于Gold 1~2级( $P < 0.05$ )。同时血清中DPYS水平与%LAA950呈显著正相关( $P < 0.0001$ ), 与FEV1/FVC和FEV1% predicted呈显著负相关( $P < 0.05$ )。在排除了年龄、性别和BMI混杂因素的影响后, 多因素Logistic回归分析显示, 血清DPYS水平与COPD严重程度(GOLD 1~2级vs 3~4级)显著相关。结论: DPYS可能作为评估COPD严重程度的潜在代谢生物标志物。

## 关键词

慢性阻塞性肺疾病, 生物标志物, 代谢失调, 二氢嘧啶酶

## Identification and Validation of DPYS as a Potential Biomarker for the Severity of Disease in Patients with COPD

Xinyue Zhou, Guanghe Fei\*

\*通讯作者。

文章引用: 周新悦, 费广鹤. DPYS 作为慢性阻塞性肺疾病严重程度潜在生物标志物的鉴定与验证[J]. 临床医学进展, 2026, 16(5): 1921-1933. DOI: 10.12677/acm.2026.1651998

## Abstract

**Objective:** Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is characterized by chronic airway inflammation and progressive airflow limitation, often accompanied by systemic metabolic dysregulation. However, metabolic biomarkers for assessing COPD severity remain to be explored. This study aimed to identify metabolism-related genes associated with COPD severity by bioinformatic analysis and to validate it in clinical settings. **Methods:** Gene expression profiles were obtained from GSE76925 dataset in the GEO database and metabolism-related genes were retrieved from the MSigDB database. The least absolute shrinkage and selection operator (LASSO) regression, the functional enrichment and correlation analyses were used to identify core genes. External validation was conducted using the GSE47460 dataset. The key candidate gene was further validated in the lung tissue and serum samples. **Results:** A total of 339 COPD differentially expressed genes (DEGs) were identified from GSE76925, and 948 metabolism-related genes were identified from KEGG metabolic pathways in GSEA website. 19 COPD metabolism-related DEGs were co-identified. LASSO regression identified eight key metabolism-related DEGs: TYRP1, HPGDS, SPTLC1, NUDT12, UAP1, CA3, DPYS, and PLA2G7. Notably, the expression of DPYS was significantly correlated with FEV1% predicted, FEV1/FVC, %LAA950, Perc15, and BMI ( $P < 0.05$ ). Clinical validation demonstrated that DPYS levels in both lung tissue and serum were significantly elevated in COPD patients. Moreover, serum DPYS levels were significantly higher in patients with Gold 3~4 compared to GOLD 1~2 ( $P < 0.05$ ). Serum DPYS levels were positively correlated with %LAA950 ( $P < 0.0001$ ) and negatively correlated with FEV1/FVC and FEV1% predicted ( $P < 0.05$ ). After adjusting for age, sex and BMI, multivariate logistic regression analysis demonstrated that serum DPYS levels were significantly associated with COPD severity. **Conclusion:** DPYS may serve as a potential metabolism-related biomarker for assessing the severity of COPD.

## Keywords

Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Biomarker, Metabolic Disorder, DPYS

Copyright © 2026 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(COPD)是一种以慢性呼吸道症状及进行性气流受限为特征的疾病[1],近年来亦被认为与全身代谢紊乱密切相关[2][3]。临床研究表明,合并代谢综合征的COPD患者预后更差[4][5]。因此,鉴定并验证与疾病严重程度密切相关的代谢生物标志物,可能会为COPD疾病严重程度的研究提供新的见解。

生物信息学分析已成为系统性分析疾病发病机制和识别新型生物标志物的关键方法[6]。本研究整合了生物信息学分析筛选出一组COPD差异表达的代谢相关候选基因,对候选基因与临床指标进行Spearman相关性分析从而确定核心基因为DPYS。为了确保其临床价值,我们在临床样本中验证了其表达,并分析了其与临床指标的相关性,旨在为DPYS作为COPD疾病严重程度的潜在生物标志物提供循证医学证据。

## 2. 资料与方法

### 2.1. 数据库获取及处理

从基因表达综合数据库(GEO, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>)获取了基因表达数据集 GSE76925 和 GSE47460。GSE76925 数据集基于 GPL10558 平台, 纳入 111 例 COPD 肺组织和 40 例正常肺组织, 作为训练集。GSE47460 数据集基于 GPL6480 和 GPL14550 平台, 纳入 204 例 COPD 和 65 例正常肺组织, 作为验证集。所用数据均可通过 GEO 存储库公开获取。从 GSEA 网站(<https://www.gsea-msigdb.org/gsea/>)的京都基因与基因组百科全书(KEGG)所有代谢途径中提取了 948 个代谢相关基因(MRGs)。使用“limma R”包对 GSE76925 数据集中 COPD 组和对照组之间的差异表达基因(DEGs)进行了分析。根据  $P$  值  $< 0.05$  且  $|\log_2FC| \geq 1$  的标准来确定差异表达基因。将 DEGs 与 948 个 MRGs 进行交集并对重叠基因进行初步功能富集分析。进一步使用 LASSO 回归筛选候选基因, LASSO 回归采用 10 折交叉验证选择最优  $\lambda$  值, 并通过 ROC 曲线分析评估这些候选基因对 COPD 的诊断效能, AUC 大于 0.7 被认为具有良好的诊断性能。相关性分析以评估候选基因与 COPD 临床指标之间的关系。使用 xCell (v1.1)算法评估肺组织样本中免疫细胞的浸润特征, 并采用 Wilcoxon 秩和检验比较 COPD 组和对照组之间免疫细胞浸润得分差异。Spearman 相关性分析评估 DPYS 表达与免疫细胞浸润水平之间的关联。相关性强( $|r| > 0.5$ )的基因被定义为与 DPYS 相关的基因并进行后续的富集分析。

### 2.2. 人肺组织样本的获取

从安徽医科大学第一附属医院普胸外科获取 8 例需要手术治疗的肺结节患者的肺组织样本。其中 4 例患者合并 COPD, 另外 4 例则无 COPD。术后病理证实 8 例均为良性病变或原位腺癌。所有组织样本均取自距离肿瘤边缘 2 厘米以上的相邻正常肺组织。将其置于冻存管中, 并储存在液氮罐中, 以备后续蛋白质定量分析。纳入 COPD 患者的标准包括: (1) 年龄  $\geq 50$  岁; (2) 根据 2025 年全球慢性阻塞性肺疾病倡议(GOLD)指南诊断为 COPD [7]。排除标准包括: (1) 其他呼吸系统疾病(哮喘、支气管扩张或肺脓肿); (2) 其他系统的恶性肿瘤; (3) 严重的血液系统或自身免疫性疾病; 以及(4) 严重的心脏、肝脏或肾脏功能不全。

### 2.3. 血清样本和临床资料的收集及处理

从安徽医科大学第一附属医院普胸外科招募 48 名病情稳定的 COPD 患者(符合 2025 年 GOLD 标准 [7], 入组前 4 周无急性加重), 并从体检中心纳入 40 名健康对照者, 记录年龄、性别、BMI 等基线数据。排除标准包括: 严重心脑血管疾病、肝肾功能不全、血液病或恶性肿瘤; 认知和精神障碍; 合并哮喘、支气管扩张、活动性肺结核或间质性肺病; 入组前常规使用糖皮质激素或免疫抑制剂; 参与其他干预性临床试验。采集空腹静脉血(3~5 mL), 室温静置 30 分钟后以 3500 g 离心 10 分钟, 分装血清于  $-80^\circ\text{C}$  保存。肺功能测定: 吸入 400  $\mu\text{g}$  沙丁胺醇 20 分钟后测定 FVC、FEV1、FEV1% 预计值、FEV1/FVC, 以 FEV1/FVC  $< 0.70$  为 COPD 诊断标准 [7]。胸部 CT 扫描(GE Revolution 256CT): 仰卧位深吸气下扫描, 参数包括 120 kV、自动管电流、层厚 5.0 mm、重建层厚 0.625 mm、螺距 0.992, 使用 Thoracic VCAR 软件计算低于  $-950$  HU 的低衰减区百分比(%LAA950)。采用 ELISA 试剂盒检测血清 DPYS 浓度, 于 450 nm 处测 OD 值, 批内与批间变异系数分别  $< 10\%$  和  $< 15\%$ 。

### 2.4. 免疫印迹

从人肺组织中提取总蛋白, 并检测蛋白浓度。蛋白质样本通过十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)分离, 然后转移到聚偏二氟乙烯(PVDF)膜上。将膜置于室温下 5% 脱脂牛奶中 2 小时, 然

后在 4°C 下与抗 DPYS (1:1000; Proteintech) 和抗 GAPDH (1:10,000; 万类生物) 的一抗孵育过夜。GAPDH 作为参考蛋白。用 TBST 洗涤三次(每次 8 分钟), 然后在室温下与 HRP 标记的或兔二抗(1:10,000; Abmart) 孵育 1 小时。随后通过增强化学发光(ECL)系统显影蛋白, 并用 ImageJ 软件(版本 1.8.0)进行定量。

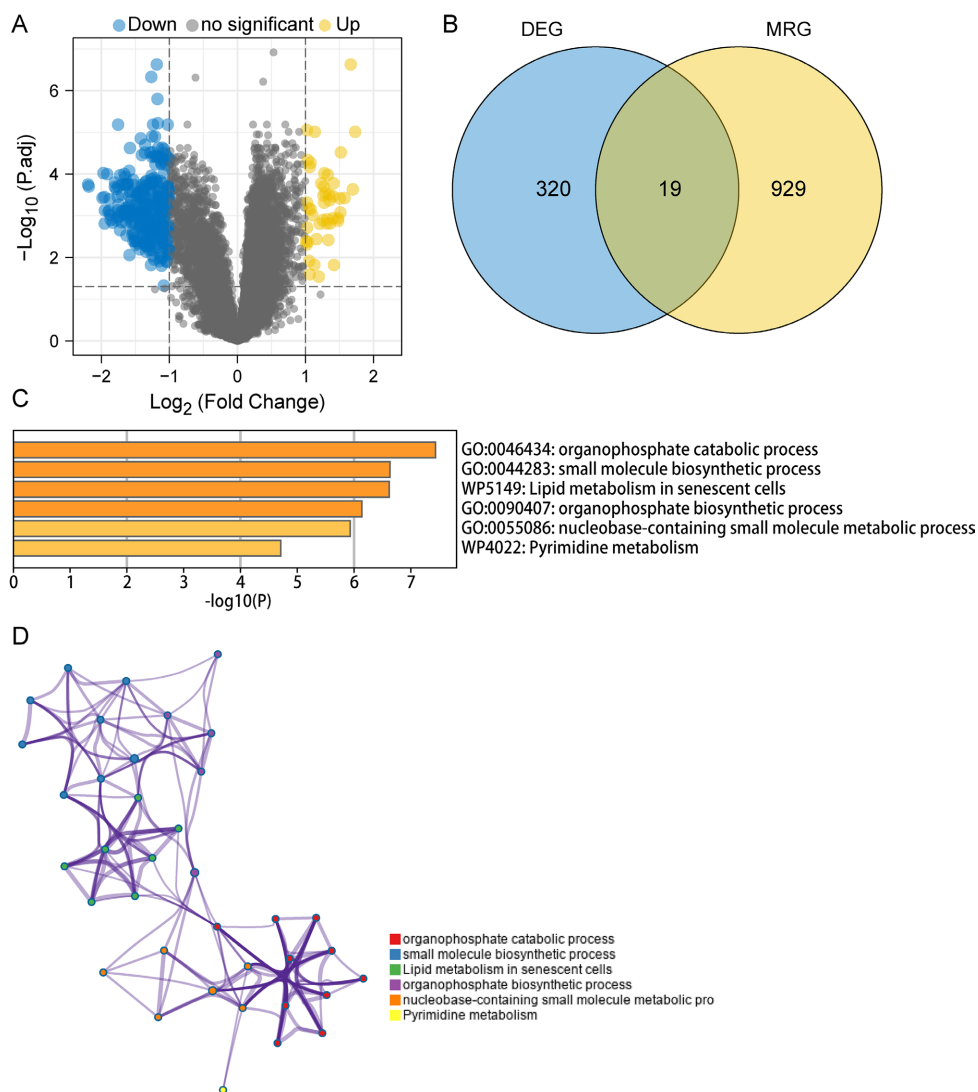
## 2.5. 统计学分析

统计分析使用 R 软件(版本 4.5.1)、GraphPadPrism10.1.2 和 IBM SPSS Statistics30.0 进行。对于计量资料, 正态分布的数据, 在表中以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示, 非正态分布的数据将以中位数, 四分位间距表示。对于计数资料, 使用百分比表示, 并采用卡方检验比较组间差异。 $P < 0.05$  时, 差异被认为具有统计学意义。

## 3. 结果

### 3.1. 综合生物信息学方法来识别 COPD 中与代谢相关的 DEGs

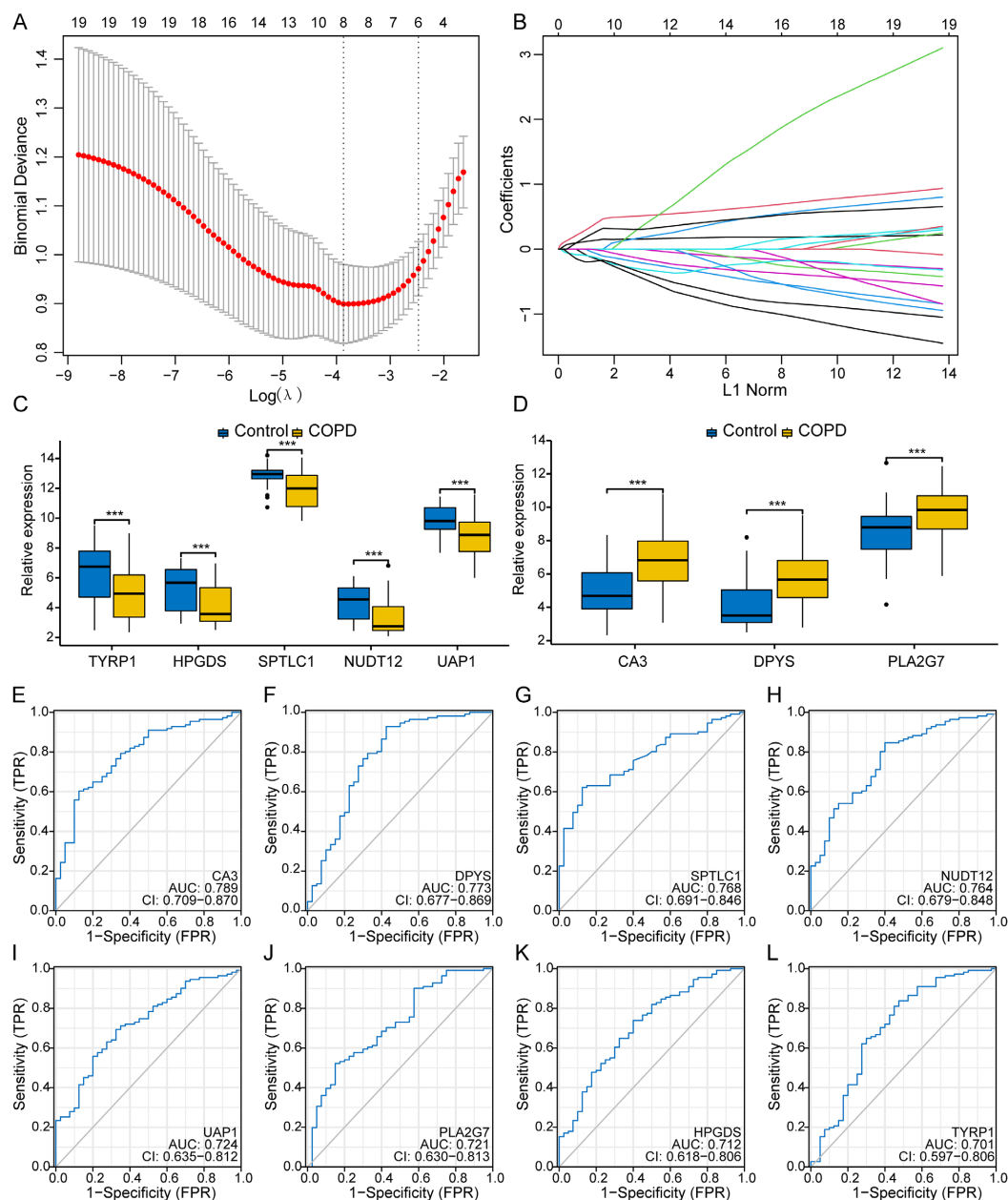
我们从 GSE76925 中获得了 339 个 DEGs, 并从 GSEA 网站获取了 948 个 MRGs (图 1(A)), 识别出



**Figure 1.** Identification of metabolism-related differential gene expression in COPD

**图 1.** COPD 代谢相关差异基因表达的鉴定

19个重叠基因(图1(B))并进行功能富集分析(图1(C)和图1(D))。通过LASSO回归进一步确定了8个候选基因(图2(A)和图2(B))。其中, TYRP1、HPGDS、SPTLC1、NUDT12和UAP1在慢性阻塞性肺疾病(COPD)中表达下调, 而CA3、DPYS和PLA2G7则表达上调(图2(C)和图2(D))。随后, 我们通过ROC曲线评估了8个候选基因在COPD中的诊断价值(图2(E)~(L)), 所有基因均显示出良好的诊断价值, AUC值介于0.701至0.789之间。其中, CA3的诊断价值最高(AUC = 0.789), DPYS次之(AUC = 0.773)而TYRP1的AUC值为0.701。Spearman相关性分析表明, TYRP1、HPGDS、SPTLC1、NUDT12和CA3基因与%LAA950和Perc15相关( $P < 0.05$ ), 而DPYS与FEV1/FVC、FEV1%预测值、%LAA950和Perc15均相关( $P < 0.05$ ) (图3)。综上所述, DPYS被选为后续研究的关键基因。



**Figure 2.** Screening of differentially expressed genes related to COPD metabolism

**图 2.** COPD 代谢相关差异基因的筛选

### 3.2. DPYS 相关基因的功能富集分析

相关性分析确定了 73 个与 DPYS 表达高度相关的基因( $|r| > 0.5$ ), 功能富集分析展示最显著的生物学过程和通路, 包括中性粒细胞脱颗粒、Toll 样受体信号级联、白细胞分化、炎症反应以及溶酶体等相关通路(图 4(A)和图 4(B))。

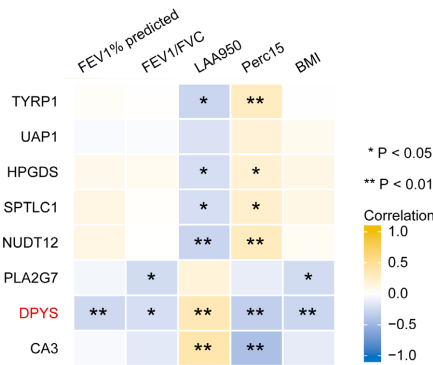


Figure 3. Correlation between 8 genes and clinical indicators  
图 3. 8 个基因与临床指标的相关性

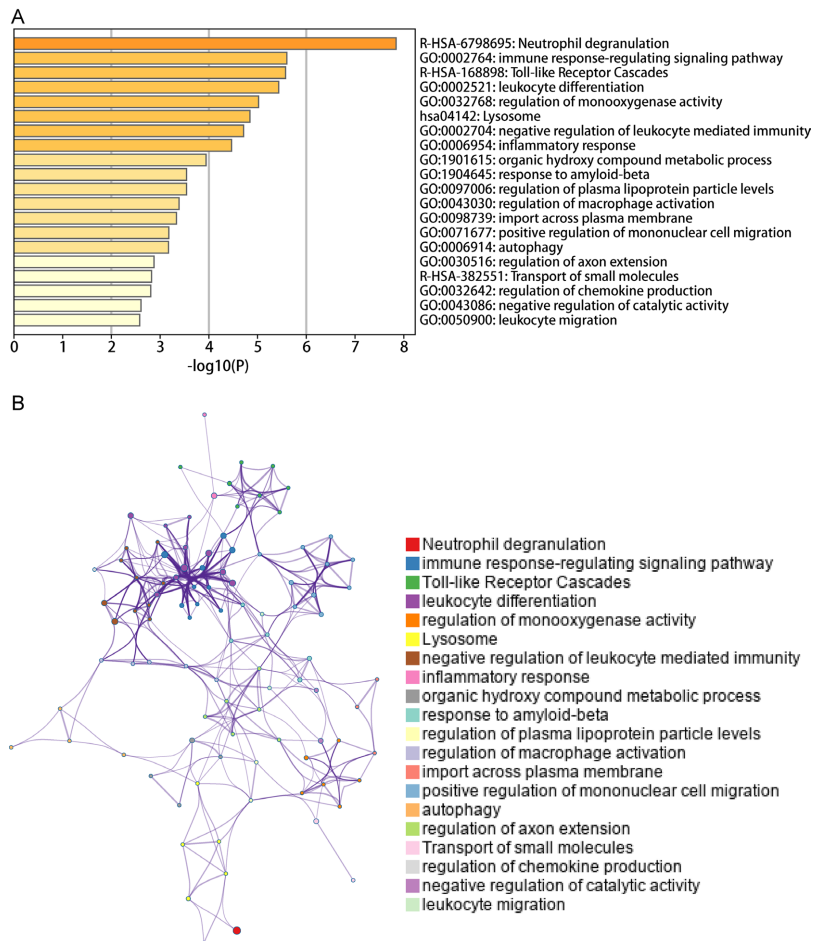
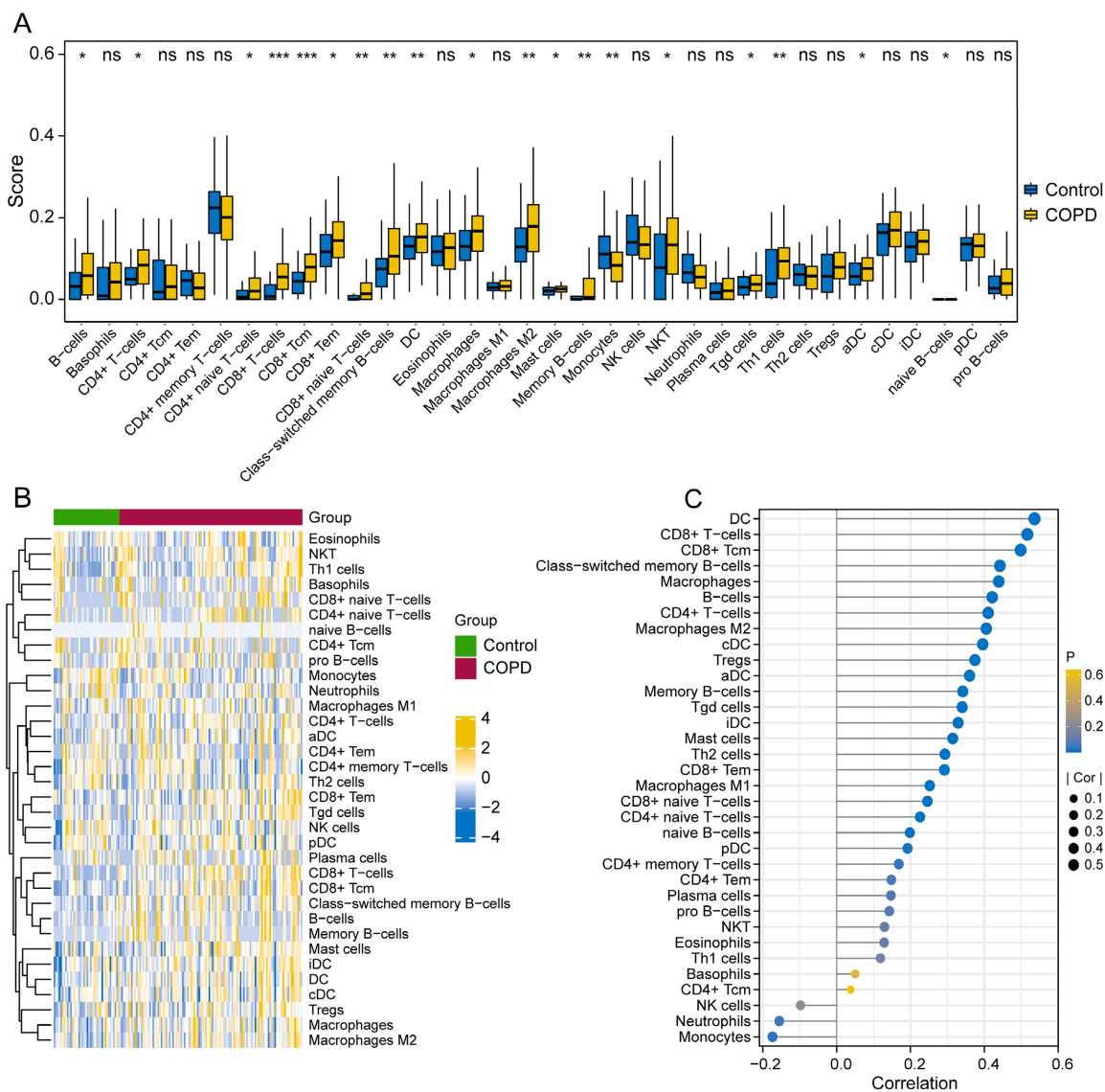


Figure 4. Functional enrichment analysis of genes related to DPYS  
图 4. 与 DPYS 相关基因的功能富集分析

### 3.3. DPYS 表达与免疫细胞的相关性分析

为了进一步探究免疫细胞与 DPYS 的关系, 本研究通过 xCell 算法评估了 GSE76925 中的免疫细胞富集分数, 并比较了 COPD 患者与健康对照组之间的差异。结果表明, COPD 患者肺组织中的 B 细胞、CD4+ T 细胞、CD4+ 初始 T 细胞、CD8+ T 细胞、记忆 B 细胞、树突状细胞、巨噬细胞、肥大细胞、自然杀伤 T 细胞和 1 型辅助 T 细胞的含量显著高于对照组 ( $P < 0.05$ )。相反, 对照组中的单核细胞含量较低 ( $P < 0.05$ ) (图 5(A)和图 5(B))。DPYS 的表达与多种免疫细胞显著相关, 其中与树突状细胞、CD8+ T 细胞、B 细胞和巨噬细胞的相关性最强 ( $P < 0.05$ ) (图 5(C))。

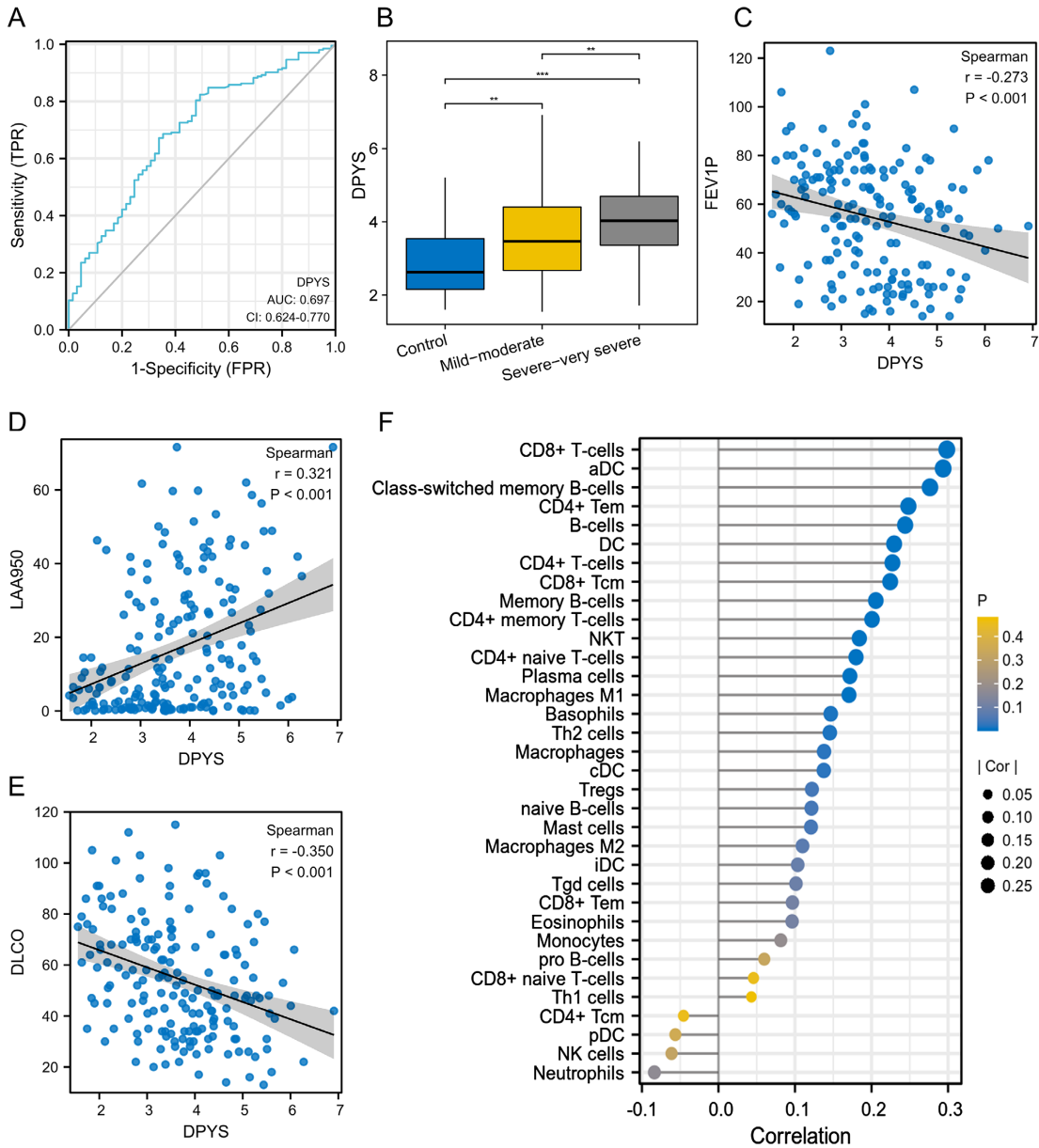


**Figure 5.** Correlation between the DPYS gene and immune cells in COPD  
**图 5.** COPD 中 DPYS 基因与免疫细胞的相关性

### 3.4. 外部数据集 GSE47460 的验证

GSE47460 数据集中 DPYS 的 ROC 曲线表明其对 COPD 具有一定的诊断价值 ( $AUC = 0.697$ ) (图 6(A)),

且 DPYS 的表达与 COPD 病情严重程度呈正相关(图 6(B)), 与 FEV1% predicted、%LAA950 和 DLCO 相关( $P$  均  $< 0.05$ ) (图 6(C)~(E))。DPYS 的表达与 CD8+ T 细胞、树突状细胞、B 细胞和巨噬细胞显著相关 ( $P < 0.05$ ) (图 6(F))。



**Figure 6.** External validation of the diagnostic value of DPYS and its correlation with clinical variables  
**图 6.** DPYS 的诊断价值及其与临床变量相关性的外部验证

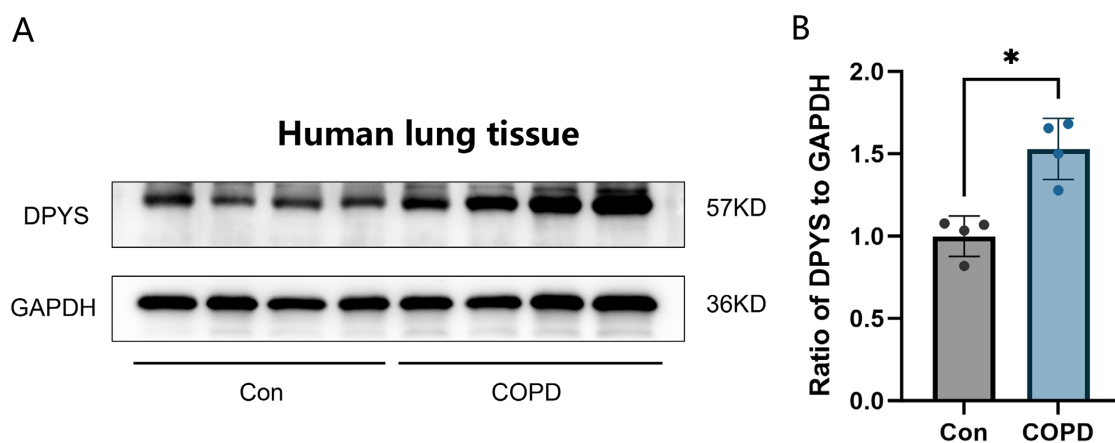
### 3.5. COPD 患者肺组织中 DPYS 的表达验证

在 COPD 患者的肺组织样本中, DPYS 的表达显著高于非 COPD 患者。( $P < 0.05$ ) (图 7(A), 图 7(B))。

### 3.6. COPD 患者血清 DPYS 水平与临床指标的相关性分析

所有受试者根据肺功能被分为两组: COPD 患者( $n = 48$ )和对照组( $n = 40$ )。所有受试者的详细临床数

据见表 1。与健康对照组相比, COPD 患者的血清 DPYS 水平显著升高( $P < 0.0001$ ) (图 8(A))。Gold 3~4 级患者的血清 DPYS 水平显著高于 Gold 1~2 级患者( $P < 0.05$ ) (图 8(B))。ROC 曲线分析表明, 血清 DPYS 水平可将 COPD 患者与健康对照者区分开来, 曲线下面积(AUC)为 0.762 (95%置信区间: 0.663~0.861,  $P < 0.001$ ) (图 8(C))。以 4.96 ng/ml 为截断值, 该模型的敏感性为 58.3%, 特异性为 87.5%。Spearman 分析显示, 血清 DPYS 水平与 FEV1/FVC 和 FEV1% predicted 呈负相关( $P < 0.05$ ) (图 8(D), 图 8(E)), 与 %LAA950 呈正相关( $P < 0.05$ ) (图 8(F))。在校正年龄、性别和 BMI 后, 多因素线性回归分析显示, 血清 DPYS 水平仍与 FEV1% predicted 显著相关( $\beta = -1.808$ , 95%置信区间:  $-3.039 \sim -0.577$ ,  $P = 0.005$ ) (图 9)。多因素 Logistic 回归分析表明, 血清 DPYS 水平与 COPD 严重程度显著正相关(OR = 1.23, 95%置信区间: 1.03~1.56,  $P = 0.045$ ) (图 10)。



**Figure 7.** Expression of DPYS in lung tissue of COPD patients

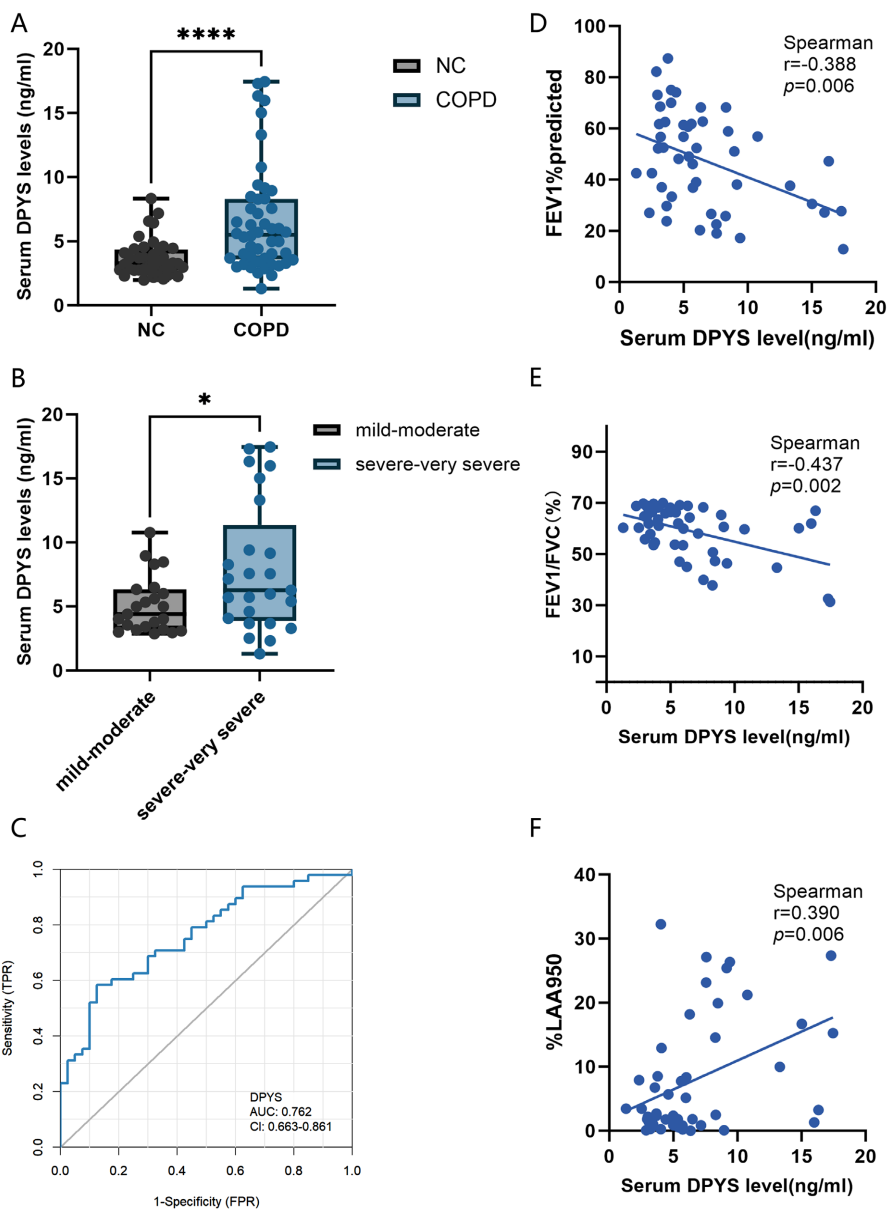
**图 7.** COPD 患者肺组织 DPYS 的表达

**Table 1.** Baseline characteristics of patients in control group and COPD group

**表 1.** 血清样本对照组及慢阻肺组患者基线特征

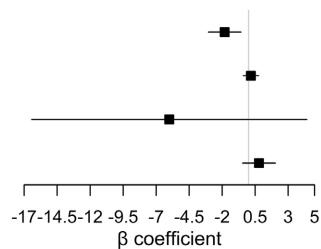
变量	对照组(n = 40)	慢阻肺组(n = 48)	P 值
年龄, 岁	61.98 ± 9	70.29 ± 9.6	0.065 <sup>a</sup>
男性, n (%)	47.5%	54.2%	0.533 <sup>c</sup>
BMI, kg/m <sup>2</sup>	22.83 ± 3.08	20.40 (5.79)	0.01 <sup>b</sup>
DPYS, ng/ml	3.28 (1.61)	5.51 (4.73)	<0.0001 <sup>b</sup>
%LAA950	0.22 (1.22)	2.96 (13.25)	<0.001 <sup>b</sup>
肺功能			
FEV1/FVC, %	84.82 ± 5.57	61.52 (13)	<0.001 <sup>b</sup>
FEV1% predicted, %	98.54 ± 14.56	47.55 ± 18.88	<0.001 <sup>a</sup>

注: 数据以计数(%)或平均值(标准差)或中位数(四分位数间距)表示; a: t-test; b: Mann-Whitney U 检验; c:  $\chi^2$  检验。



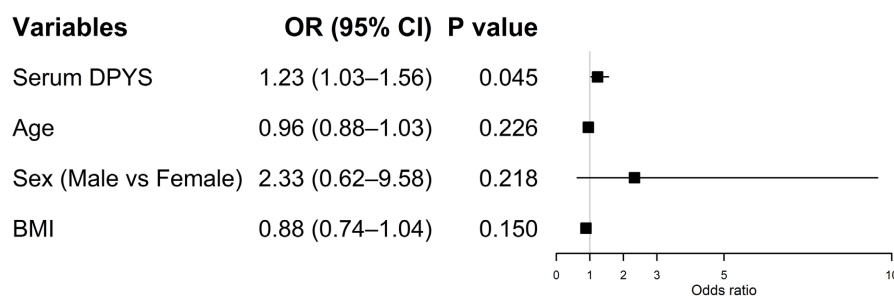
**Figure 8.** Correlation analysis of serum DPYS concentration and clinical indicators in COPD patients  
**图 8.** COPD 患者血清 DPYS 浓度与临床指标的相关性分析

Variables	$\beta$ (95% CI)	P value
Serum DPYS	-1.808 (-3.039–0.577)	0.005
Age	0.177 (-0.409–0.764)	0.545
Sex (Male vs Female)	-6.008 (-16.428–4.412)	0.251
BMI	0.790 (-0.451–2.031)	0.206



图中显示在校正年龄、性别及 BMI 后, 各变量的回归系数( $\beta$  值)及其 95% 置信区间(95% CI)。

**Figure 9.** Shows the multivariate linear regression forest plot of FEV1% predicted in COPD patients  
**图 9.** COPD 患者中 FEV1% predicted 的多因素线性回归森林图



图中展示在校正年龄、性别及 BMI 后, 各变量的比值比(OR)及其 95% 置信区间(95% CI)。

**Figure 10.** Multivariate Logistic regression forest plots of severe COPD (GOLD grades 3~4) and mild to moderate COPD (GOLD grades 1~2)

**图 10.** 重度 COPD (GOLD 3~4 级)与轻中度 COPD (GOLD 1~2 级)的多因素 Logistic 回归森林图

## 4. 讨论

COPD 是一种以慢性气道炎症为核心的伴有全身系统性代谢失调的疾病[8]。虽然肺功能指标(FEV1/FVC、FEV1%预测值)和影像学指标(%LAA950、Perc15)能够评估气道的慢性炎症和肺气肿等病理改变, 但 COPD 患者的代谢失调是否参与上述病理改变发生尚不清楚[9][10]。在本研究中, 我们通过整合生物信息学分析系统地筛选了与 COPD 代谢相关的差异基因, 其中, DPYS 在 COPD 患者中的表达显著增加, 并与多个临床指标(包括 FEV1/FVC、FEV1%预测值、%LAA950 和 Perc15)显著相关。本研究在肺组织中验证了其上调表达, 考虑到 COPD 是一种以慢性炎症和代谢紊乱为特征的全身性疾病[11], 我们进一步评估了血清 DPYS 水平, 结果显示其在 COPD 患者中同样显著升高。除此之外, GOLD 3~4 级患者的血清 DPYS 水平显著高于 GOLD1-2 级患者, 并且血清 DPYS 水平与 %LAA950 呈正相关, 与 FEV1/FVC 和 FEV1% predicted 呈负相关, 提示血清 DPYS 水平可能反映肺气肿破坏和气流受限。值得注意的是, 在调整年龄、性别和 BMI 后, 血清 DPYS 水平仍与 COPD 的病情严重程度显著相关。这些结果表明血清 DPYS 可能作为疾病病情严重程度的潜在生物标志物, 并具有重要的临床应用前景。

DPYS 作为嘧啶分解代谢中的关键酶之一, 通过水解开环作用将 5,6-二氢尿嘧啶和 5,6-二氢胸腺嘧啶转化为相应的 N-氨基甲酰中间体[12]。该过程对于防止中间代谢产物积累、维持细胞内核苷酸代谢稳态具有重要作用。已有研究表明, DPYS 与二氢嘧啶脱氢酶等共同参与氟嘧啶类药物(如 5-氟尿嘧啶)的代谢过程, 其功能缺陷可显著影响药物清除及毒性反应[13], 此外, DPYS 介导生成的下游产物如  $\beta$ -丙氨酸不仅参与神经递质调控, 还与肌肉功能及信号传导密切相关[14]。尽管目前缺乏 DPYS 在 COPD 中的具体研究, 但嘧啶代谢已被证实参与免疫调控, 其代谢产物可影响免疫细胞功能及炎症反应[15], 并且嘧啶与嘌呤代谢平衡的改变亦可调节 CD8+ T 细胞等免疫细胞活性[16][17]。在本研究中, 我们发现 DPYS 的表达与树突状细胞、CD8+ T 细胞、B 细胞和巨噬细胞显著相关。功能富集分析进一步表明, DPYS 相关基因参与中性粒细胞脱颗粒、免疫应答调节信号通路、Toll 样受体信号传导进程、白细胞分化、巨噬细胞活化调节和溶酶体。多种炎症细胞在 COPD 的发病机制中发挥着关键作用, 并且与疾病的严重程度密切相关[18]。活化的免疫细胞表现出高代谢需求, 需要核酸和核苷酸的快速周转[19]。因此, DPYS 可能调节这些免疫细胞的功能和相关生物通路, 这为理解 COPD 发病机制提供了新的视角。

本研究仍存在一些局限性。首先, 临床验证部分的肺组织样本量较小, 虽然初步结果显示了 DPYS 在 COPD 中存在差异表达, 但应在更大规模的临床样本或多中心研究中进行验证, 以增加结果的普适性。另外, DPYS 在 COPD 中的生物学过程和潜在机制仍需进一步探究。后续研究可开展 DPYS 基因敲除小鼠实验, 以探究其在 COPD 中的潜在作用。

## 5. 结论

本研究首次筛选并初步验证了 DPYS 是 COPD 相关代谢差异表达基因, 发现 DPYS 在 COPD 患者肺组织及血清中的表达水平均高于对照组; 同时, 血清 DPYS 水平与 COPD 患者的病情严重程度密切相关, 提示其可能作为评估 COPD 严重程度的辅助代谢生物标志物, 值得进一步前瞻性研究验证。

## 声明

本研究已获安徽医科大学第一附属医院伦理委员会批准, 所有受试者均已签署知情同意书(批准号: PJ2025-11-88)。

## 参考文献

- [1] Corlateanu, A., Mendez, Y., Wang, Y., Garnica, R.D.J.A., Botnaru, V. and Siafakas, N. (2020) Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Phenotypes: A State-of-The-Art. *Pulmonology*, **26**, 95-100. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2019.10.006>
- [2] Zhao, H., Dennery, P.A. and Yao, H. (2018) Metabolic Reprogramming in the Pathogenesis of Chronic Lung Diseases, Including BPD, COPD, and Pulmonary Fibrosis. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, **314**, L544-L554. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00521.2017>
- [3] Foer, D., Strasser, Z.H., Cui, J., Cahill, K.N., Boyce, J.A., Murphy, S.N., et al. (2023) Association of GLP-1 Receptor Agonists with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations among Patients with Type 2 Diabetes. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **208**, 1088-1100. <https://doi.org/10.1164/rccm.202303-0491oc>
- [4] Díez-Manglano, J., Barquero-Romero, J., Almagro, P., Cabrera, F.J., López García, F., Montero, L., et al. (2014) COPD Patients with and without Metabolic Syndrome: Clinical and Functional Differences. *Internal and Emergency Medicine*, **9**, 419-425. <https://doi.org/10.1007/s11739-013-0945-7>
- [5] Leone, N., Courbon, D., Thomas, F., Bean, K., Jégo, B., Leynaert, B., et al. (2009) Lung Function Impairment and Metabolic Syndrome: The Critical Role of Abdominal Obesity. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **179**, 509-516. <https://doi.org/10.1164/rccm.200807-1195oc>
- [6] Zhang, Y., Castaldi, P.J., Bowler, R.P., Pratte, K.A., Kinney, G.L., Young, K.A., et al. (2025) Proteomic Biomarkers of Emphysema-Predominant and Non-Emphysema-Predominant Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *eBioMedicine*, **117**, Article ID: 105800. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2025.105800>
- [7] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (2025) Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2025 Report). Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. <https://goldcopd.org/2025-gold-report/>
- [8] Gan, P.X.L., Zhang, S. and Fred Wong, W.S. (2024) Targeting Reprogrammed Metabolism as a Therapeutic Approach for Respiratory Diseases. *Biochemical Pharmacology*, **228**, Article ID: 116187. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2024.116187>
- [9] Zhang, W., Zhao, Y., Tian, Y., Liang, X. and Piao, C. (2023) Early Diagnosis of High-Risk Chronic Obstructive Pulmonary Disease Based on Quantitative High-Resolution Computed Tomography Measurements. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **18**, 3099-3114. <https://doi.org/10.2147/copd.s436803>
- [10] Noh, W. and Baik, I. (2024) Associations of Serum Vitamin a and E Concentrations with Pulmonary Function Parameters and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Nutrients*, **16**, Article 3197. <https://doi.org/10.3390/nu16183197>
- [11] Baffi, C.W., Wood, L., Winnica, D., Stollo, P.J., Gladwin, M.T., Que, L.G., et al. (2016) Metabolic Syndrome and the Lung. *Chest*, **149**, 1525-1534. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2015.12.034>
- [12] Fidlerova, J., Kleiblova, P., Bilek, M., Kormunda, S., Formankova, Z., Novotny, J., et al. (2010) Contribution of Dihydropyrimidinase Gene Alterations to the Development of Serious Toxicity in Fluoropyrimidine-Treated Cancer Patients. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, **65**, 661-669. <https://doi.org/10.1007/s00280-009-1071-0>
- [13] Yokoi, K., Nakajima, Y., Matsuoka, H., Shinkai, Y., Ishihara, T., Maeda, Y., et al. (2020) Impact of DPYD, DPYS, and UPB1 Gene Variations on Severe Drug-Related Toxicity in Patients with Cancer. *Cancer Science*, **111**, 3359-3366. <https://doi.org/10.1111/cas.14553>
- [14] Lohkamp, B., Andersen, B., Piškur, J. and Dobritzsch, D. (2006) The Crystal Structures of Dihydropyrimidinases Reaffirm the Close Relationship between Cyclic Amidohydrolases and Explain Their Substrate Specificity. *Journal of Biological Chemistry*, **281**, 13762-13776. <https://doi.org/10.1074/jbc.m513266200>
- [15] Lee, J.S., Adler, L., Karathia, H., Carmel, N., Rabinovich, S., Auslander, N., et al. (2018) Urea Cycle Dysregulation

---

Generates Clinically Relevant Genomic and Biochemical Signatures. *Cell*, **174**, 1559-1570.e22.

<https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.07.019>

- [16] Keshet, R., Lee, J.S., Adler, L., Iraqi, M., Ariav, Y., Lim, L.Q.J., *et al.* (2020) Targeting Purine Synthesis in ASS1-Expressing Tumors Enhances the Response to Immune Checkpoint Inhibitors. *Nature Cancer*, **1**, 894-908. <https://doi.org/10.1038/s43018-020-0106-7>
- [17] Ishii, K.J. and Akira, S. (2008) Potential Link between the Immune System and Metabolism of Nucleic Acids. *Current Opinion in Immunology*, **20**, 524-529. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2008.07.002>
- [18] Godfrey, W.H. and Kornberg, M.D. (2020) The Role of Metabolic Enzymes in the Regulation of Inflammation. *Metabolites*, **10**, Article 426. <https://doi.org/10.3390/metabo10110426>
- [19] Gu, M., Zhou, X., Sohn, J.H., Zhu, L., Jie, Z., Yang, J., *et al.* (2021) NF- $\kappa$ B-Inducing Kinase Maintains T Cell Metabolic Fitness in Antitumor Immunity. *Nature Immunology*, **22**, 193-204. <https://doi.org/10.1038/s41590-020-00829-6>