

# COPD患者血清GPR43、METTL3水平表达与肺功能和气流受限程度的相关性研究

吴雨宸<sup>a</sup>, 王 俊<sup>a</sup>, 杨可夫<sup>b</sup>(成都市第六人民医院 a.呼吸与危重症医学科; b.检验科, 成都 610051)

**摘要:**目的 探讨慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者血清G蛋白偶联受体43(GPR43)、甲基转移酶3(METTL3)水平表达与肺功能和气流受限程度的相关性。方法 选取2019年1月~2024年5月成都市第六人民医院收治的COPD患者150例(COPD组)和同期健康体检志愿者150例(对照组)。根据气流受限程度将COPD患者分为轻度组( $n=61$ )、中度组( $n=46$ )和重度/极重度组( $n=43$ )。检测血清GPR43、METTL3水平并测定肺功能[第1秒用力呼气容积(FEV<sub>1</sub>)/用力肺活量(FVC)、FEV<sub>1</sub>占预计值%(%pred)]。Spearman相关性分析血清GPR43、METTL3水平与肺功能指标的相关性;通过多元有序Logistic回归分析血清GPR43、METTL3水平与COPD患者气流受限程度的关系,使用受试者工作特征(ROC)曲线分析其评估效能。**结果** 与对照组比较, COPD组血清GPR43水平( $5.32 \pm 1.07$ ng/ml vs  $7.61 \pm 1.59$ ng/ml), FEV<sub>1</sub>/FVC比值[54.17(43.77, 63.60)% vs 80.78(76.24, 88.22)%]和FEV<sub>1</sub>%pred[72.25(44.94, 84.22)% vs 93.06(89.71, 95.54)%]显著降低( $t/Z=-14.591, -14.247, -14.108$ ), 而METTL3水平( $41.73 \pm 5.27$ pg/ml vs  $31.85 \pm 5.03$ pg/ml)显著升高( $t=16.614$ ), 差异具有统计学意义(均 $P < 0.001$ )。重度/极重度组血清GPR43水平低于轻度、中度组( $4.57 \pm 0.77$ ng/ml vs  $5.98 \pm 1.05$ ng/ml,  $5.16 \pm 0.79$ ng/ml), 中度组低于轻度组( $t=7.474, 3.598, 4.391$ ), 重度/极重度组血清METTL3水平高于轻度组、中度组( $45.76 \pm 5.24$ pg/ml vs  $38.83 \pm 4.20$ pg/ml,  $41.82 \pm 4.00$ pg/ml), 中度组高于轻度组( $t=-7.474, -4.003, -3.722$ ), 差异具有统计学意义(均 $P < 0.001$ )。COPD患者FEV<sub>1</sub>/FVC比值、FEV<sub>1</sub>%pred与血清GPR43水平呈正相关( $r=0.762, 0.768$ , 均 $P < 0.001$ ), 与METTL3水平呈负相关( $r=-0.758, -0.778$ , 均 $P < 0.001$ )。GPR43为COPD气流受限的独立保护因素( $OR=0.689$ , Wald  $\chi^2=14.064$ ,  $P < 0.05$ ), METTL3为独立危险因素( $OR=1.251$ , Wald  $\chi^2=4.500$ ,  $P < 0.05$ )。血清GPR43与METTL3联合评估COPD重度/极重度气流受限的曲线下面积(AUC)优于GPR43和METTL3单独检测, 差异具有统计学意义( $Z=3.231, 3.374$ , 均 $P < 0.05$ )。**结论** COPD患者血清GPR43水平降低、METTL3水平升高, 与肺功能降低和气流受限程度加重有关, 血清GPR43, METTL3水平联合评估COPD患者重度/极重度气流受限的价值较高。

**关键词:**慢性阻塞性肺疾病; G蛋白偶联受体43; 甲基转移酶3; 肺功能; 气流受限程度

**中图分类号:** R563; R446.11 **文献标志码:** A **文章编号:** 1671-7414(2026)02-128-06

**doi:**10.3969/j.issn.1671-7414.2026.02.022

## Study on the Correlation between Serum GPR43 and METTL3 Expression Levels and Pulmonary Function and Airflow Limitation in COPD Patients

WU Yuchen<sup>a</sup>, WANG Jun<sup>a</sup>, YANG Kefu<sup>b</sup> (a. Department of Respiratory and Critical Care Medicine; b. Department of Clinical Laboratory, Chengdu Sixth People's Hospital, Sichuan Chengdu 610051, China)

**Abstract: Objective** To explore the correlation between serum levels of G protein-coupled receptor 43 (GPR43) and methyltransferase 3 (METTL3), pulmonary function and the degree of airflow limitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods** A total of 150 COPD patients (COPD group) admitted to Chengdu Sixth People's Hospital from January 2019 and May 2024 and 150 healthy volunteers undergoing physical examinations during the same period (control group) were enrolled. COPD patients were classified into mild ( $n=61$ ), moderate ( $n=46$ ), and severe/very severe ( $n=43$ ) groups based on the degree of airflow limitation. Serum GPR43 and METTL3 levels were measured, and pulmonary function parameters [forced expiratory volume in 1 second (FEV<sub>1</sub>)/forced vital capacity (FVC), FEV<sub>1</sub> as a percentage of predicted value (%pred)] was assessed. Spearman correlation analysis was used to assess the relationship between serum GPR43 and METTL3 levels and pulmonary function indicators. Multivariate ordered Logistic regression was used to analyze the relationship between serum GPR43 and METTL3 levels and the degree of airflow limitation in COPD patients. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was used to evaluate their diagnostic efficacy. **Results** Compared to the control group, the COPD group had significantly lower serum GPR43 levels ( $5.32 \pm 1.07$  ng/ml vs  $7.61 \pm 1.59$  ng/ml), FEV<sub>1</sub>/FVC ratio [54.17 (43.77, 63.60) % vs 80.78 (76.24, 88.22) %], and FEV<sub>1</sub> % predicted [72.25 (44.94, 84.22) % vs 93.06 (89.71, 95.54) %], while METTL3 levels were significantly

**基金项目:** 四川省医学科研课题项目(编号: S19022)。

**作者简介:** 吴雨宸(1990-), 女, 本科, 主治医师, 研究方向: 慢性阻塞性肺疾病, E-mail: Wyc2589630@163.com。

higher ( $41.73 \pm 5.27$  pg/ml vs  $31.85 \pm 5.03$  pg/ml) ( $t=16.614$ , all  $P<0.001$ ). Serum GPR43 levels decreased progressively across mild, moderate and severe/very severe groups ( $4.57 \pm 0.77$  ng/ml vs  $5.98 \pm 1.05$  ng/ml,  $5.16 \pm 0.79$  ng/ml), while METTL3 levels increased ( $45.76 \pm 5.24$  pg/ml vs  $38.83 \pm 4.20$  pg/ml,  $41.82 \pm 4.00$  pg/ml), with statistically significant differences ( $t_{\text{GPR43}}=7.474, 3.598, 4.391$ ;  $t_{\text{METTL3}}=-7.474, -4.003, -3.722$ , all  $P<0.001$ ). In COPD patients, FEV<sub>1</sub>/FVC ratio and FEV<sub>1</sub>%pred were positively correlated with serum GPR43 levels ( $r=0.762, 0.768$ , all  $P<0.001$ ) and negatively correlated with METTL3 levels ( $r=-0.758, -0.778$ , all  $P<0.001$ ). GPR43 was an independent protective factor for airflow limitation in COPD (OR=0.689, Wald  $\chi^2=14.064$ ,  $P<0.05$ ), while METTL3 was an independent risk factor (OR=1.251, Wald  $\chi^2=4.500$ ,  $P<0.05$ ). The combined assessment of serum GPR43 and METTL3 levels for evaluating severe/very severe airflow limitation in COPD patients had an area under the curve (AUC) superior to using GPR43 or METTL3 alone ( $Z=3.231, 3.374$ , all  $P<0.05$ ). **Conclusions** In COPD patients, decreased serum GPR43 and elevated METTL3 levels are associated with impaired lung function and worsening airflow limitation. The combined assessment of serum GPR43 and METTL3 levels shows high value in assessing severe/very severe airflow limitation in COPD patients.

**Keywords:** chronic obstructive pulmonary disease; G protein-coupled receptor 43; methyltransferase 3; pulmonary function; airflow limitation degree

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是临床常见的一种以气道异常(支气管炎、细支气管炎)和/或肺泡异常(肺气肿)为主要病理改变的慢性气道疾病,2019年我国COPD的发病率约2 404.41/10万,是导致居民死亡(9.74%)和伤残调整寿命年(5.2%)的第三位原因<sup>[1-2]</sup>。近年来随着人口老龄化的加剧,COPD的发病率和造成的健康损失呈上升趋势,严重影响国民健康<sup>[3]</sup>。持续气流受限是COPD患者肺功能降低和呼吸道症状加重的重要原因,与炎症反应密切相关<sup>[4]</sup>。故及时评估COPD患者气流受限程度非常重要。传统肺功能检查虽然是评估气流受限程度的金标准,但专业设备和技术不利于快速评估,且部分患者不能配合或不能满意的进行,因此有必要寻找更加简便、快捷且重复性高的血清指标。G蛋白偶联受体43(G protein-coupled receptor 43, GPR43)是一种膜蛋白受体,能阻断多条炎症信号通路抑制炎症反应<sup>[5]</sup>。MAO等<sup>[6]</sup>报道,GPR43在COPD大鼠肺组织中低表达,与肺部炎症密切相关。甲基转移酶3(methyltransferase 3, METTL3)是一种N<sup>6</sup>-甲基腺苷(N<sup>6</sup>-methyladenosine, m6A)甲基化修饰的关键酶,能通过调控多种基因表达促进炎症反应<sup>[7]</sup>。HUANG等<sup>[8]</sup>通过基因分析发现,METTL3为COPD发生发展的差异表达m6A甲基化调节因子。但关于血清GPR43、METTL3水平与COPD患者肺功能和气流受限程度的相关性尚不清楚,本研究拟分析如下,以期COPD患者诊治提供更多依据。

## 1 材料与方法

1.1 研究对象 选取2019年1月~2024年5月成都市第六人民医院收治的COPD患者150例(COPD组),年龄44~75( $57.57 \pm 6.34$ )岁;女性29例,男性121例;病程4~9( $7.40 \pm 0.93$ )年。纳入标准:①有完整的临床信息;②年龄 $\geq 18$ 岁;③COPD符合《慢性阻塞性肺疾病基层诊疗指南(2018年)》<sup>[9]</sup>诊断标准;④处于稳定期,能配合接受肺功能测定。排除标准:①急性

加重期COPD;②血液系统疾病;③既往肺部外伤、肺移植或手术史;④妊娠及哺乳期妇女;⑤并发心源性肺水肿、肺栓塞、哮喘、肺结核等其他肺疾病;⑥自身免疫性疾病或近期使用免疫抑制剂;⑦并发严重心肝肾等功能损害;⑧恶性肿瘤患者。另选取同期在本院健康体检志愿者150例(对照组),年龄33~72( $57.49 \pm 6.57$ )岁;女性34例,男性116例。两组年龄和性别有可比性(均 $P>0.05$ )。患者或家属同意并签署知情同意书,本研究经医院伦理委员会审核批准[2019-L(论文)-11]。

1.2 仪器与试剂 人GPR43酶联免疫吸附法(ELISA)试剂(货号:EH8902,武汉琼格生物科技有限公司),人METTL3 ELISA试剂(货号:HAS-55888,深圳海思安生物技术有限公司),Multiskan™ FC全自动酶标仪(赛默飞世尔科技公司),SpirOx Pro型肺功能仪(青岛麦迪特伟业医疗技术有限公司)。

## 1.3 方法

1.3.1 血清GPR43、METTL3水平检测:采集COPD患者入院后12h内和健康志愿者体检时3ml空腹静脉血,3 000r/min离心(离心半径8cm)10min,留取血清采用ELISA检测血清GPR43、METTL3水平,具体操作严格按照试剂说明进行。

1.3.2 肺功能测定: COPD患者入院后12h内和健康志愿者体检时采用SpirOx Pro型肺功能仪测定第1秒用力呼气容积(forced expiratory volume in one second, FEV<sub>1</sub>)、用力肺活量(forced vital capacity, FVC),并计算FEV<sub>1</sub>/FVC和FEV<sub>1</sub>占预计值%(% of predicted, %pred)。

1.3.3 资料收集: COPD患者临床资料,包括性别、年龄、有无吸烟史、有无饮酒史、COPD病程、病史、血尿素氮、血肌酐、血小板计数、白细胞计数、血红蛋白、动脉血氧分压(partial pressure of oxygen, PaO<sub>2</sub>)、动脉血二氧化碳分压(partial pressure of carbon dioxide, PaCO<sub>2</sub>)等。

1.3.4 气流受限程度分组: COPD患者参考2018年COPD全球倡议<sup>[10]</sup>根据气流受限程度分为轻度组( $FEV_1\%pred \geq 80\%$ ,  $n=61$ )、中度组( $50\% \leq FEV_1\%pred < 80\%$ ,  $n=46$ )和重度/极重度组( $FEV_1\%pred < 50\%$ ,  $n=43$ )。

1.4 统计学分析 选用SPSS28.0软件统计。计数资料以 $n(\%)$ 表示, 两组间比较采用 $\chi^2$ 检验; 计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示, 组间比较采用 $t$ 或 $F$ 检验; 偏态分布计量资料以中位数(四分位数间距)[ $M(P_{25}, P_{75})$ ]表示, 采用 $U$ 或 $H$ 检验; Spearman相关性分析COPD患者血清GPR43、METTL3水平与

肺功能指标的相关性; 多元有序Logistic回归分析血清GPR43、METTL3水平与COPD患者气流受限程度的关系, 受试者工作特征(ROC)曲线分析血清GPR43、METTL3水平对COPD患者重度/极重度气流受限的评估效能; 检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

## 2 结果

2.1 两组血清GPR43、METTL3水平和肺功能指标比较 见表1。与对照组比较, COPD组血清GPR43水平和 $FEV_1/FVC$ 、 $FEV_1\%pred$ 比例降低, METTL3水平升高, 差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$ )。

表1 两组血清GPR43、METTL3水平和肺功能指标比较 [ $\bar{x} \pm s, M(P_{25}, P_{75})$ ]

项目	COPD组 ( $n = 150$ )	对照组 ( $n = 150$ )	$t/Z$ 值	$P$ 值
GPR43 (ng/ml)	5.32 $\pm$ 1.07	7.61 $\pm$ 1.59	-14.591	< 0.001
METTL3 (pg/ml)	41.73 $\pm$ 5.27	31.85 $\pm$ 5.03	16.614	< 0.001
FEV1/FVC (%)	54.17 (43.77, 63.60)	80.78 (76.24, 88.22)	-14.247	< 0.001
FEV1%pred (%)	72.25 (44.94, 84.22)	93.06 (89.71, 95.54)	-14.108	< 0.001

2.2 不同气流受限程度COPD患者临床资料和血清GPR43、METTL3水平比较 见表2。轻度组、中度组、重度/极重度组COPD病程差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。重度/极重度组血清 $PaO_2$ 、 $FEV_1/FVC$ 、

$FEV_1\%pred$ 、GPR43水平低于轻度组、中度组, 中度组低于轻度组; 重度/极重度组血清METTL3水平高于轻度组、中度组, 中度组高于轻度组, 差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$ )。

表2 不同气流受限程度COPD患者临床资料和血清GPR43、METTL3水平比较 [ $\bar{x} \pm s, M(P_{25}, P_{75}), n(\%)$ ]

类别	轻度组 ( $n = 61$ )	中度组 ( $n = 46$ )	重度/极重度组 ( $n = 43$ )	$\chi^2/F/H$ 值	$P$ 值	
性别	男	47 (77.05)	37 (80.43)	37 (86.05)	1.311	0.519
	女	14 (22.95)	9 (19.57)	6 (13.95)		
年龄 (岁)	57.02 $\pm$ 6.25	57.07 $\pm$ 6.59	58.56 $\pm$ 6.81	0.835	0.436	
COPD病程 (年)	7.33 $\pm$ 0.81	7.50 $\pm$ 0.94	7.40 $\pm$ 1.07	0.450	0.639	
吸烟史	38 (62.30)	31 (67.39)	28 (65.12)	0.303	0.859	
饮酒史	14 (22.95)	9 (19.57)	11 (25.58)	0.464	0.793	
基础疾病	高血压	16 (26.23)	17 (36.96)	19 (44.19)	3.744	0.154
	糖尿病	11 (18.03)	12 (26.09)	16 (37.21)	4.821	0.090
	冠心病	19 (31.15)	18 (39.13)	20 (46.51)	2.563	0.278
血尿素氮 (mmol/L)	8.25 (4.29, 11.54)	9.76 (5.72, 12.52)	10.08 (6.54, 12.34)	3.390	0.184	
血肌酐 ( $\mu$ mol/L)	60.44 (29.51, 93.57)	62.69 (38.27, 86.78)	72.44 (50.05, 116.17)	3.171	0.205	
血小板计数 ( $\times 10^9/L$ )	280.17 $\pm$ 100.79	288.90 $\pm$ 105.85	250.13 $\pm$ 143.91	1.372	0.257	
白细胞计数 ( $\times 10^9/L$ )	11.84 $\pm$ 4.13	12.28 $\pm$ 3.78	12.64 $\pm$ 4.12	0.515	0.599	
血红蛋白 (g/L)	128.27 $\pm$ 29.49	120.67 $\pm$ 26.13	118.90 $\pm$ 27.29	1.709	0.185	
$PaO_2$ (mmHg)	74.16 $\pm$ 5.88	66.85 $\pm$ 5.14 <sup>a</sup>	54.79 $\pm$ 3.82 <sup>ab</sup>	179.729	< 0.001	
$PaCO_2$ (mmHg)	47.05 $\pm$ 5.77	54.46 $\pm$ 7.15 <sup>a</sup>	69.26 $\pm$ 6.33 <sup>ab</sup>	154.193	< 0.001	
FEV1/FVC(%)	65.19 (61.33, 70.06)	53.12 (49.99, 57.51) <sup>a</sup>	40.40 (37.92, 43.13) <sup>ab</sup>	115.158	< 0.001	
FEV1%pred(%)	84.85 (81.94, 87.22)	66.82 (56.84, 73.08) <sup>a</sup>	34.41 (25.28, 41.19) <sup>ab</sup>	131.179	< 0.001	
GPR43 (ng/ml)	5.98 $\pm$ 1.05	5.16 $\pm$ 0.79 <sup>a</sup>	4.57 $\pm$ 0.77 <sup>ab</sup>	31.858	< 0.001	
METTL3 (ng/ml)	38.83 $\pm$ 4.20	41.82 $\pm$ 4.00 <sup>a</sup>	45.76 $\pm$ 5.24 <sup>ab</sup>	30.387	< 0.001	

注: <sup>a</sup>与轻度组比较,  $t/Z = 6.719, -5.931, -7.548, -8.829, 4.391, -3.722; 20.351, -18.569, -8.657, -8.657, 7.474, -7.474$ , 均 $P < 0.05$ 。<sup>b</sup>与中度组比较,  $t/Z = 12.486, -10.316, -7.233, -8.120, 3.598, -4.003$ , 均 $P < 0.05$ 。

2.3 COPD患者血清GPR43、METTL3水平与肺功能指标的相关性 Spearman相关性显示, COPD患者FEV<sub>1</sub>/FVC、FEV<sub>1</sub>%pred与血清GPR43水平呈正相关( $r = 0.762、0.768$ , 均 $P < 0.001$ ), 与METTL3水平呈负相关( $r = -0.758、-0.778$ , 均 $P < 0.001$ )。

2.4 血清GPR43、METTL3水平与COPD患者气流受限程度的多元有序Logistic回归分析 见表3。以COPD患者气流受限程度为因变量(轻度、中度、

重度/极重度 = 1/2/3), PaO<sub>2</sub>、PaCO<sub>2</sub>、GPR43、METTL3为自变量(原值录入连续型变量)进行多元有序Logistic回归(FEV<sub>1</sub>%pred为气流受限程度分层指标, FEV<sub>1</sub>/FVC与FEV<sub>1</sub>%pred存在强共线性, 故不纳入), 平行线检验通过( $P > 0.05$ )。调整混杂因素后, GPR43为COPD患者气流受限程度的独立保护因素, METTL3为独立危险因素(均 $P < 0.05$ )。

表3 血清GPR43、METTL3水平与COPD患者气流受限程度的多元有序Logistic回归分析

变量	β值	SE值	Waldχ <sup>2</sup> 值	P值	OR值	95%CI
阈值						
中度气流受限	-56.209	17.927	9.831	0.002	-	-
重度/极重度气流受限	-35.349	13.741	6.618	0.010	-	-
位置						
PaO <sub>2</sub>	-1.053	0.273	14.937	< 0.001	0.349	0.204 ~ 0.595
PaCO <sub>2</sub>	0.575	0.141	16.566	< 0.001	1.777	1.347 ~ 2.344
GPR43	-0.372	0.992	14.064	< 0.001	0.689	0.567 ~ 0.837
METTL3	0.224	0.106	4.500	0.034	1.251	1.017 ~ 1.539

2.5 血清GPR43、METTL3水平对COPD患者重度/极重度气流受限的评估效能 通过Logistic回归拟合血清GPR43、METTL3水平联合评估COPD患者重度/极重度气流受限的概率[Logit( $P$ ) = -7.160 - 1.590 × GPR43 + 0.332 × METTL3]。见表4、图1。ROC

曲线显示, 血清GPR43、METTL3水平联合评估COPD患者重度/极重度气流受限的曲线下面积(AUC)大于血清GPR43、METTL3水平单独评估, 差异具有统计学意义( $Z=3.231、3.374$ , 均 $P < 0.001$ )。

表4 血清GPR43、METTL3水平对COPD患者重度/极重度气流受限的评估效能

项目	AUC	95%CI	P值	Cut-off	敏感度(%)	特异度(%)	约登指数
GPR43	0.786	0.712 ~ 0.849	< 0.001	5.65 ng/ml	97.67	45.79	0.4347
METTL3	0.796	0.722 ~ 0.857	< 0.001	41.93 pg/ml	81.40	66.36	0.4775
二者联合	0.906	0.848 ~ 0.948	< 0.001	0.31	88.37	85.05	0.7342

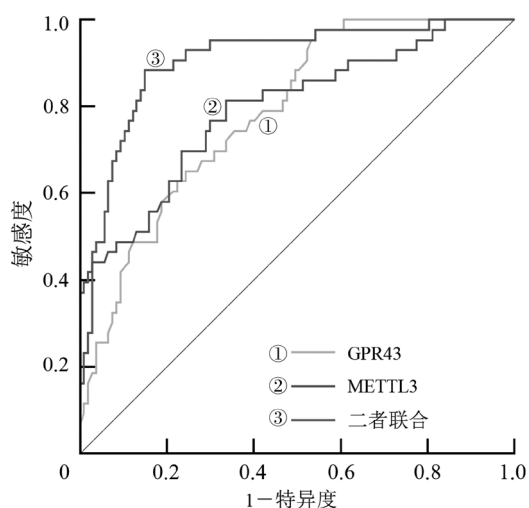


图1 血清GPR43、METTL3水平评估COPD患者重度/极重度气流受限的ROC曲线

### 3 讨论

进行性发展的不可逆气流受限是COPD的核心病理生理特征, 气流受限会使呼气时气体陷闭于肺内, 导致肺泡通气量下降和心室充盈异常, 从而加重呼吸道症状和恶化肺功能<sup>[11]</sup>。目前针对重度/极重度气流受限主要采取药物治疗、氧疗或机械通气治疗, 缺乏特效治疗措施, 面临着较高的预后不良风险(包括急性加重次数增加、并发症、死亡率增加等)<sup>[12]</sup>。因此及时评估COPD患者气流受限程度, 对实现尽早干预和改善患者预后的意义重大。

炎症反应是COPD发生发展的关键机制, 内外源性有害颗粒和气体刺激会激活肺部免疫细胞, 释放炎症介质, 诱导氧化应激、蛋白酶-抗蛋白酶失衡和细胞凋亡, 最终导致气道重塑、肺泡破坏和不可逆气流受限, 促进COPD的进展<sup>[13]</sup>。GPR43是由肠道

菌群代谢产物短链脂肪酸激活的受体蛋白,在多种组织中表达,并通过抑制核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)/c-Jun氨基末端激酶(JNK)等信号通路,发挥抗炎作用<sup>[14]</sup>。研究表明,GPR43上调能够抑制JNK/ETS转录因子信号轴,减少肺部炎症因子的表达与细胞凋亡,从而改善急性肺损伤<sup>[15]</sup>。此外,GPR43能抑制NOD样受体热蛋白结构域蛋白3(NLRP3)炎症小体的激活,减轻脓毒症诱导的肺部炎症<sup>[16]</sup>。在香烟烟雾诱导的COPD大鼠中,GPR43表达下调,而上调GPR43可通过抑制NF- $\kappa$ B和MAPK/JNK信号通路来改善肺部炎症<sup>[17]</sup>。本研究发现,COPD患者的血清GPR43水平显著低于对照组,且与肺功能指标(FEV<sub>1</sub>/FVC、FEV<sub>1</sub>%pred)呈正相关。进一步分析表明,GPR43水平升高是COPD患者气流受限程度的独立保护因素,表明血清GPR43水平升高与COPD患者肺功能改善和气流受限减轻密切相关。可能的机制是,GPR43升高通过结合短链脂肪酸,抑制NF- $\kappa$ B、MAPK/JNK信号通路的激活,减少促炎细胞因子释放,降低氧化应激、蛋白酶-抗蛋白酶失衡和细胞凋亡,进而减轻肺部损伤、维持气道弹性,从而改善肺功能和减轻气流受限<sup>[17]</sup>。此外,“肠-肺轴”被认为是COPD发生的重要机制之一。肠道菌群失衡导致短链脂肪酸等有益菌代谢产物缺失,从而加剧肺部炎症<sup>[18]</sup>。GPR43通过肠道菌群代谢产物激活,有助于改善肠道菌群平衡并调节免疫反应。因此,血清GPR43水平升高可能不仅反映肠道菌群的健康状态,还可能通过改善肠道免疫和肺部炎症反应,进一步改善肺功能和减轻气流受限<sup>[6]</sup>。

m6A甲基化修饰是哺乳动物中最常见的RNA修饰方式,广泛参与炎症反应、细胞增殖、迁移、氧化应激及细胞凋亡等生理病理过程,在COPD的发生发展中起着重要作用<sup>[19]</sup>。METTL3是一种RNA甲基转移酶,主要负责在mRNA上添加m6A修饰,进而影响mRNA的稳定性、翻译效率及降解过程,调控多种生物学行为<sup>[7]</sup>。在脓毒症小鼠模型中,METTL3通过调节四肽重复结构域4的稳定性,激活NLRP3信号通路,减轻肺部炎症<sup>[20]</sup>。下调METTL3则能抑制NF- $\kappa$ B信号通路和巨噬细胞M2极化,改善脂多糖诱导的肺泡炎症<sup>[21]</sup>。在香烟烟雾诱导的COPD大鼠中,METTL3上调髓系细胞触发受体-1的表达,促进巨噬细胞M1极化,加剧肺部损伤<sup>[22]</sup>。这些研究表明,METTL3在COPD中具有重要的促炎作用。本研究结果显示,COPD患者血清中METTL3水平升高,与FEV<sub>1</sub>/FVC和FEV<sub>1</sub>%pred呈负相关,表明METTL3升高与COPD患者肺功能降低及气流受限加重相关。METTL3通过增加m6A修饰,降低四肽重复结构域4等抗炎基因的稳定性,促进炎症相关基因如髓系细

胞触发受体-1的稳定性,从而激活NF- $\kappa$ B、NLRP3等炎症通路,导致肺部和气道损伤,进而加重COPD患者的气流受限<sup>[20-22]</sup>。此外,METTL3还能通过下调细胞因子信号传导抑制因子3的表达,激活STAT3/Snail信号通路,促进上皮-间质转化,进一步加剧气道重塑,导致肺功能恶化和气流受限<sup>[23]</sup>。

传统肺功能检查是评估COPD气流受限程度的金标准,但局限性较高。本研究通过ROC曲线分析发现,血清GPR43和METTL3水平联合评估COPD重度/极重度气流受限的AUC,优于GPR43和METTL3单独检测。这一结果表明,血清GPR43与METTL3联合评估可快速、简便且有效地预测COPD患者的气流受限程度,具有较高的临床应用价值。

综上所述,血清GPR43水平降低和METTL3水平升高与COPD患者肺功能下降和气流受限程度加重密切相关,血清GPR43、METTL3水平联合评估COPD患者重度/极重度气流受限的效能较高。但本研究样本量相对较小,且未能充分控制这些潜在混杂变量,未来还需扩大样本量,并纳入多种因素分析以明确血清GPR43、METTL3水平对COPD患者的临床意义,同时开展基础研究探索GPR43、METTL3在COPD中的具体调控机制。

#### 参考文献:

- [1] 中华医学会,中华医学会杂志社,中华医学会全科医学分会,等.中国慢性阻塞性肺疾病基层诊疗与管理指南(2024年)[J].中华全科医师杂志,2024,23(6):578-602. Chinese Medical Association, Chinese Medical Association Publishing House, Chinese Society of General Practice, et al. Chinese guideline for management of chronic obstructive pulmonary disease in primary care(2024)[J]. Chinese Journal of General Practitioners, 2024, 23(6): 578-602.
- [2] 王文星,王璐,邬超,等.1990-2019年中国慢性阻塞性肺疾病的疾病负担分析及未来10年发病预测[J].新疆医科大学学报,2024,47(1):135-140. WANG W X, WANG L, WU C, et al. Disease burden analysis of chronic obstructive pulmonary disease(COPD)in China from 1990 to 2019 and incidence prediction in the next 10 years[J]. Journal of Xinjiang Medical University, 2024, 47(1): 135-140.
- [3] 吴家明,刘钰,周德伟.慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血清FIZZ2和IL-33水平变化与临床预后的相关性研究[J].现代检验医学杂志,2024,39(5):140-145. WU J M, LIU Y, ZHOU D W. Changes of serum FIZZ2 and IL-33 levels in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and their correlation with clinical prognosis[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2024, 39(5): 140-145.
- [4] 《慢性阻塞性肺疾病免疫调节治疗专家共识》撰写组.慢性阻塞性肺疾病免疫调节治疗专家共识[J].中国全科医学,2022,25(24):2947-2959. Writing Group for the Expert Consensus on Immuno-

- modulatory Therapies for Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. Expert consensus on immunomodulatory therapies for chronic obstructive pulmonary disease[J]. Chinese General Practice, 2022, 25(24): 2947-2959.
- [5] LEE D H, KIM M T, HAN J H. GPR41 and GPR43: from development to metabolic regulation[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2024, 175: 116735.
- [6] MAO J, LI Y, BIAN Q Q, et al. The Bufeijianpi formula improves mucosal immune function by remodeling gut microbiota through the SCFAs/GPR43/NLRP3 pathway in chronic obstructive pulmonary disease rats[J]. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2022, 17: 1285-1298.
- [7] ZHANG D S, GOU Z X, QU Y, et al. Understanding how methyltransferase-like 3 functions in lung diseases: from pathogenesis to clinical application [J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2024, 179: 117421.
- [8] HUANG X W, LÜ D J, YANG X, et al. M6A RNA methylation regulators could contribute to the occurrence of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Journal of Cellular and Molecular Medicine, 2020, 24(21): 12706-12715.
- [9] 中华医学会, 中华医学杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 慢性阻塞性肺疾病基层诊疗指南(2018年)[J]. 中华全科医师杂志, 2018, 17(11): 856-870. Chinese Medical Association, Chinese Medical Journals Publishing House, Chinese Society of General Practice, et al. Guideline for primary care of chronic obstructive pulmonary disease (2018)[J]. Chinese Journal of General Practitioners, 2018, 17(11): 856-870.
- [10] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive lung disease(2018 report) [EB/OL](2024-11-01). [https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov\\_WMS.pdf](https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf).
- [11] 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): 170-205. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Group of Chinese Thoracic Society, Chronic Obstructive Pulmonary Disease Committee of Chinese Association of Chest Physician. Guidelines for the diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease (revised version 2021)[J]. Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases, 2021, 44(3): 170-205.
- [12] 周丽娟, 温贤秀, 吕琴, 等. 使用机器学习建立慢性阻塞性肺病患者重度气流受限风险预警模型研究[J]. 中国全科医学, 2022, 25(2): 217-226. ZHOU L J, WEN X X, LÜ Q, et al. Using machine learning to build an early warning model for the risk of severe airflow limitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Chinese General Practice, 2022, 25(2): 217-226.
- [13] DONG L L, LIU Z Y, CHEN K J, et al. The persistent inflammation in COPD: is autoimmunity the core mechanism?[J]. European Respiratory Review, 2024, 33(171): 230137.
- [14] AL MAHRI S, MALIK S S, AL IBRAHIM M, et al. Free fatty acid receptors (FFARs) in adipose: physiological role and therapeutic outlook[J]. Cells, 2022, 11(4): 750.
- [15] XU Q M, XU J Y, WU Y F. Regulation of inflammation and apoptosis by GPR43 via JNK/Elk1 in acute lung injury[J]. Inflammation Research, 2022, 71(5/6): 603-614.
- [16] ZHANG W W, WANG W S, XU M D, et al. GPR43 regulation of mitochondrial damage to alleviate inflammatory reaction in sepsis [J]. Aging (Albany NY), 2021, 13(18): 22588-22610.
- [17] ZHAO Z J, TONG Y Q, KANG Y T. Sodium butyrate (SB) ameliorated inflammation of COPD induced by cigarette smoke through activating the GPR43 to inhibit NF- $\kappa$ B/MAPKs signaling pathways[J]. Molecular Immunology, 2023, 163: 224-234.
- [18] 何佳英, 罗曼, 雷翊柔, 等. 肠道菌群在慢性阻塞性肺疾病中研究进展[J]. 临床肺科杂志, 2023, 28(11): 1736-1739. HE J Y, LUO M, LEI Y R, et al. Progress of intestinal flora in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Journal of Clinical Pulmonary Medicine, 2023, 28(11): 1736-1739.
- [19] 李海博, 杨静帆, 秦燕勤, 等. N6-腺苷酸甲基化修饰在呼吸系统疾病发生发展中作用的研究进展[J]. 中华危重病急救医学, 2024, 36(3): 303-307. LI H B, YANG J F, QIN Y Q, et al. Research progress on the role of N6-methyladenosine methylation in the pathogenesis and development of respiratory diseases[J]. Chinese Critical Care Medicine, 2024, 36(3): 303-307.
- [20] CHEN P, LIU J W, SUN K N, et al. Methylation of TTC4 interaction with HSP70 inhibits pyroptosis in macrophages of sepsis-induced lung injury by NLRP3 inflammation[J]. American Journal of Cancer Research, 2023, 13(11): 5122-5137.
- [21] XU S N, XING J, ZHENG L, et al. Azithromycin regulates METTL3-mediated NF- $\kappa$ B pathway to enhance M2 polarization of RAW264.7 macrophages and attenuate LPS-triggered cytotoxicity of MLE-12 alveolar cells [J]. International Immunopharmacology, 2024, 137: 112426.
- [22] WANG L J, YU Q, XIAO J, et al. Cigarette smoke extract-treated mouse airway epithelial cells-derived exosomal lncRNA MEG3 promotes M1 macrophage polarization and pyroptosis in chronic obstructive pulmonary disease by upregulating TREM-1 via m6A methylation[J]. Immune Network, 2024, 24(2): e3.
- [23] ZHANG Y P, WANG L X, YAN F R, et al. METTL3 mediated m6A methylation involved in epithelial-mesenchymal transition by targeting SOCS3/STAT3/SNAI1 in cigarette smoking-induced COPD[J]. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2023, 18: 1007-1017.