• 数据挖掘与循证医学 •

基于孟德尔随机化和 GEO 数据库识别支气管哮喘的潜在靶点及干预中药预测

蒋先伟[1, 2]，王明航[1, 2, 3*]，李慧茹[1, 2]，王高明[1, 2]，董晓升[1, 2]

1. 河南中医药大学第一附属医院，国家区域中医（肺病）诊疗中心，河南 郑州 450000
2. 河南中医药大学第一临床医学院，河南 郑州 450046
3. 河南中医药大学第一附属医院 呼吸科，河南 郑州 450000

摘 要：目的 支气管哮喘是严重影响全球公众健康的重大慢病之一，通过使用 GEO 数据集和孟德尔随机化方法确定哮喘新的遗传靶点，为临床治疗和机制研究提供依据。**方法** 通过基因表达综合数据库（GEO）获得相关数据集，获得数据后进行差异基因的表达数量性状位点（expression quantitative trait locus，eQTL）分析和孟德尔随机化（mendelian randomization，MR）分析，确定潜在靶点；再通过基因集合富集分析（gene set enrichment analysis，GSEA）和基因本体论（gene ontology，GO）/京都基因和基因组百科全书（Kyoto encyclopedia of genes and genomes，KEGG）富集分析来探索这些基因的功能和富集通路；通过免疫浸润方法探索靶点与相关免疫细胞的关联；利用医学本体信息检索平台 Coremine Medical 数据库，筛选核心基因相关治疗中药并进行归纳分析，最后设立外部验证集进行验证。**结果** 共鉴定出 280 个高表达基因和 1 127 个低表达基因；MR 分析确定了 12 个与哮喘显著相关的核心基因靶点：PGAP3、FAM177A1、UGDH、AASDH、CREB1、ZNF429、CCNG2、SKAP2、ANKRD10、DR1、ISOC1 以及 LPAR6；预测出人参、五味子、麻黄、杜仲、北沙参等 67 味靶向中药，主要涉及补虚药、活血化瘀药；MR 分析结果与外部验证集的结果一致，强调了本研究的可靠性。**结论** 筛选并验证了 12 个哮喘潜在靶点，并对相关干预中药进行了预测，为进一步深入探究哮喘的发病机制、早期筛查诊断、早期预防、靶向治疗以及中医药临床诊疗提供了新的线索。

关键词：支气管哮喘；孟德尔随机化；生物标志物；生物信息学；人参；五味子；麻黄；杜仲；北沙参

中图分类号：Q811.4；R285 **文献标志码：**A **文章编号：**0253 - 2670(2025)03 - 0919 - 14

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.03.018

Identification of potential targets in bronchial asthma based on mendelian randomization and GEO database and prediction of intervention traditional Chinese medicine

JIANG Xianwei[1, 2], WANG Minghang[1, 2, 3], LI Huiru[1, 2], WANG Gaoming[1, 2], DONG Xiaosheng[1, 2]

1. The First Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, National Regional Chinese Medicine (Lung Disease) Diagnostic and Treatment Center, Zhengzhou 450000, China
2. The First School of Clinical Medicine, Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China
3. Department of Respiratory Medicine, The First Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China

Abstract: Objective Bronchial asthma is one of the major chronic diseases that seriously affects public health worldwide. This study aims to identify new genetic targets for asthma by using GEO datasets and mendelian randomization (MR) methods, providing a basis for clinical treatment and mechanism studies. **Methods** The relevant datasets were obtained through the Gene Expression Omnibus (GEO) database, and after obtaining the data, the expression quantitative trait locus (eQTL) analysis and MR analysis were performed

收稿日期：2024-09-11

基金项目：国家自然科学基金项目（82474483）；国家重点研发计划（2023YFC3502602，2023YFC3502600）；河南省高校科技创新团队（23IRTSTHN027）；国家中医临床研究基地科研专项（2022JDZX046）；河南省科技攻关项目（232102310472）；河南省中医药科学研究专项（2022ZY1047）

作者简介：蒋先伟，男，博士研究生，医师，研究方向为中医药防治呼吸系统疾病的临床及基础研究。E-mail: 1395434524@qq.com

***通信作者：**王明航，男，博士，博士生导师，主任医师。E-mail: wmh107hn@163.com

to identify potential targets; the functional roles and pathways of these genes were explored through gene set enrichment analysis (GSEA) and gene ontology (GO)/Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) enrichment analysis, and the associations of the targets with relevant immune cells were explored through immune infiltration methods, and core genes were screened through Coremine medical database, which was a platform for medical ontology information retrieval. Coremine medical database to screen core gene-related therapeutic herbal medicines and generalize and analyze them, and finally set up an external validation set for confirmation. **Results** A total of 280 highly-expressed and 1 127 low-expressed genes were identified. MR analysis identified 12 core genes significantly associated with asthma, which includes PGAP3, FAM177A1, UGDH, AASDH, CREB1, ZNF429, CCNG2, SKAP2, ANKRD10, DR1, ISOC1, and LPAR6; Additionally, 67 traditional Chinese medicines (TCMs) were predicted, including Renshen (*Ginseng Radix* et *Rhizoma*), Wuweizi (*Schisandrae Chinensis Fructus*), Mahuang (*Ephedrae Herba*), Duzhong (*Eucommiae Cortex*), and Beishashen (*Glehniae Radix*), which were mainly involved in the categories of deficiency tonic, blood circulation and blood stasis removing medicines; The MR analysis results were consistent with those of the external validation set, which emphasized the reliability of the present study. **Conclusion** The present study screened and validated 12 potential asthma targets and predicted the related TCMs, which provides new insights into asthma pathogenesis, early screening, targeted therapy, and the clinical application of TCMs.

Key words: bronchial asthma; mendelian randomization; biomarkers; bioinformatics; *Ginseng Radix* et *Rhizoma*; *Schisandrae Chinensis Fructus*; *Ephedrae Herba*; *Eucommiae Cortex*; *Glehniae Radix*

支气管哮喘是由多种细胞和细胞组分参与的气道慢性炎症性疾病，并伴有气道高反应性、可逆性气流受限及黏液高分泌，晚期可出现气道重塑[1]。目前，全球患者达 3.58 亿，患病率较 1990 年增加了 12.6%[2]，且患病率呈连年增长趋势。哮喘病情反复发作，迁延不愈，为患者及家庭带来了沉重的经济负担和心理负担，严重影响生活质量。如何早期预防和诊治哮喘成为近年来研究的热点，多项研究表明，哮喘具有遗传易感性，遗传因素占其中的 60%～80%，哮喘可以被认为是一种多基因遗传性疾病[3]。随着基因组测序技术的出现，全基因组关联研究（genome-wide association studies，GWAS）迅速成为首选的研究方法，1 项欧洲血统的 GWAS 确定了 24 个与中度至重度哮喘相关的全基因组显著信号，主要涉及先天性或适应性免疫反应，并鉴定出中重度哮喘中与黏蛋白相关的遗传变异[4]。近年来，孟德尔随机化（mendelian randomization，MR）方法成为遗传因素相关研究新方法，其可以借助全基因组测序数据（GWAS 数据），利用单核苷酸多态（single nucleotide polymorphism，SNP）作为变量工具（instrumental variable，IV），揭示疾病与相关基因变量的因果关系。为了进一步探索哮喘的发病机制，挖掘哮喘遗传相关的新靶点，本研究选用 MR 方法联合 GEO 数据库进行分析，探索哮喘新机制，为临床预防和诊疗提供新依据，并根据新靶点筛选相关的治疗中药，为中医药临床诊疗提供新的线索。

1 材料与方法

1.1 数据来源

使用 GEO 数据库（https://www.ncbi.nlm.nih.gov/）获取支气管哮喘相关基因表达数据集，使用“asthma”为检索词获得数据集 GSE74986、GSE63142。GSE74986 数据集有 86 例人支气管肺泡灌洗细胞沉淀的样本，其中包含哮喘样本 74 例，健康对照 12 例；将 GSE63142 数据集作为外部验证集对筛选的基因进行验证。哮喘的结局数据来源于 GWAS 汇总数据集（IEU）的遗传关联数据库（https://gwas.mrcieu. ac.uk/）。所使用的 GWAS ID 为 finn-b-J10_ASTHMA，涉及 20 629 例病例和 135 449 例对照，其中包括 16 380 176 个 SNPs。

1.2 差异基因（differentially expressed genes，DEGs）筛选及可视化

使用 R 软件（版本 4.4.0）中 limma 包（版本 3.58.1）对数据集 GSE74986 中的 DEGs 进行筛选，设置筛选条件为$|\log_2 FC|>0.585$，矫正后的 P 值<0.05[5]，筛选后获得 DEGs，并绘制火山图和热图，进行可视化展示。

1.3 暴露数据的表达数量性状位点（expression quantitative trait locus，eQTL）分析

使用 GWAS 目录网站（https://gwas.mrcieu.ac.uk/）获取暴露因素的 eQTL 数据，再使用 TwoSampleMR 包（版本 0.6.2）筛选出强相关的 SNPs（$P<5\times10^{-8}$）作为工具变量（instrumentalvariable，IV），为了去除连锁不平衡，设置 $r^2<0.001$，遗传

距离为 10 000 kb，同时设置 F＞10 排除弱关联或表型方差解释不足的 SNP。

1.4 MR 分析

本研究中 MR 分析采用逆方差加权法（inverse-varianceweighted，IVW）、MR-Egger 法和加权中位数方法。为了更好地确定相关基因，设定该基因至少应满足逆方差加权法的结果是显著的（P＜0.05），同时加权中位数和 MR-Egger 的结果与逆方差加权法随机效应模型的结果必须方向相同。MR 分析后，采用 Cochran's Q 检验评估异质性，若检验的结果显示 P＞0.05，则表示存在异质性，将该基因剔除[6]。采用 MR-Egger 回归用于确定潜在的多效性，结果中截距项的值接近于 0 且 P＞0.05 时，则该 MR 结果不存在多效性[7]，最后，再通过漏斗图对结果进行评判，漏斗图对称则表示结果没有潜在的异质性[8]。

通过 MR 分析确定与哮喘密切相关的基因，再利用“1.2”项中得到的 DEGs 与上述基因取交集，最终获得与哮喘相关的核心基因，同时根据其在试验组和对照组的表达量差异，分为上调基因与下调基因，再对得到的核心基因作为暴露因素分别进行 MR 分析，评估它们与疾病的因果关系，具体方法同上。

1.5 核心基因基因本体论（gene ontology，GO）和京都基因和基因组百科全书（Kyoto encyclopedia of genes and genomes，KEGG）富集分析

利用 clusterProfiler 包（版本 4.10.1）对核心基因进行 GO 生物功能富集分析及 KEGG 信号通路富集分析，设置过滤条件为 P＜0.05，对富集显著的生物功能或通路进行可视化。此外，使用 OmicCircos（版本 1.32.0）可视化核心基因的基因组位置分布和表达水平。

1.6 免疫细胞相关性分析

为了探讨核心基因与 22 种免疫细胞的相关性，采用 CIBERSORT 算法进行免疫浸润分析，明确核心基因的免疫浸润水平，进一步探讨核心基因的免疫调控机制。

1.7 GSEA 富集分析

为了进一步挖掘核心基因的功能，以从分子特征数据库（https://www.gsea-msigdb.org/gsea/msigdb）下载所得的 c2.cp.kegg.Hs.symbols.gmt 和 c5.go.symbols.gmt 基因集为参考，对核心基因进行富集分析，以 P＜0.05 为筛选条件确定显著富集的通路，对其中归一化富集评分＞0 或＜0 的前 5 个功能或通路进行可视化。

1.8 基于核心基因筛选干预支气管哮喘的有效中药

将上述步骤中得到的哮喘核心基因利用 Coremine Medical 医学本体信息检索平台（https://www.coremine.com/medical/），按照 Significance＜0.05 的检验水准，筛选出治疗支气管哮喘的有效中药。

1.9 外部验证组差异分析

使用 limma 包（版本 3.58.1）读取数据集 GSE63142 中试验组与对照组的表达数据，以验证核心基因是否在对照组和试验组之间表现出差异，将这些结果与 MR 分析结果进行比较，并进行可视化。

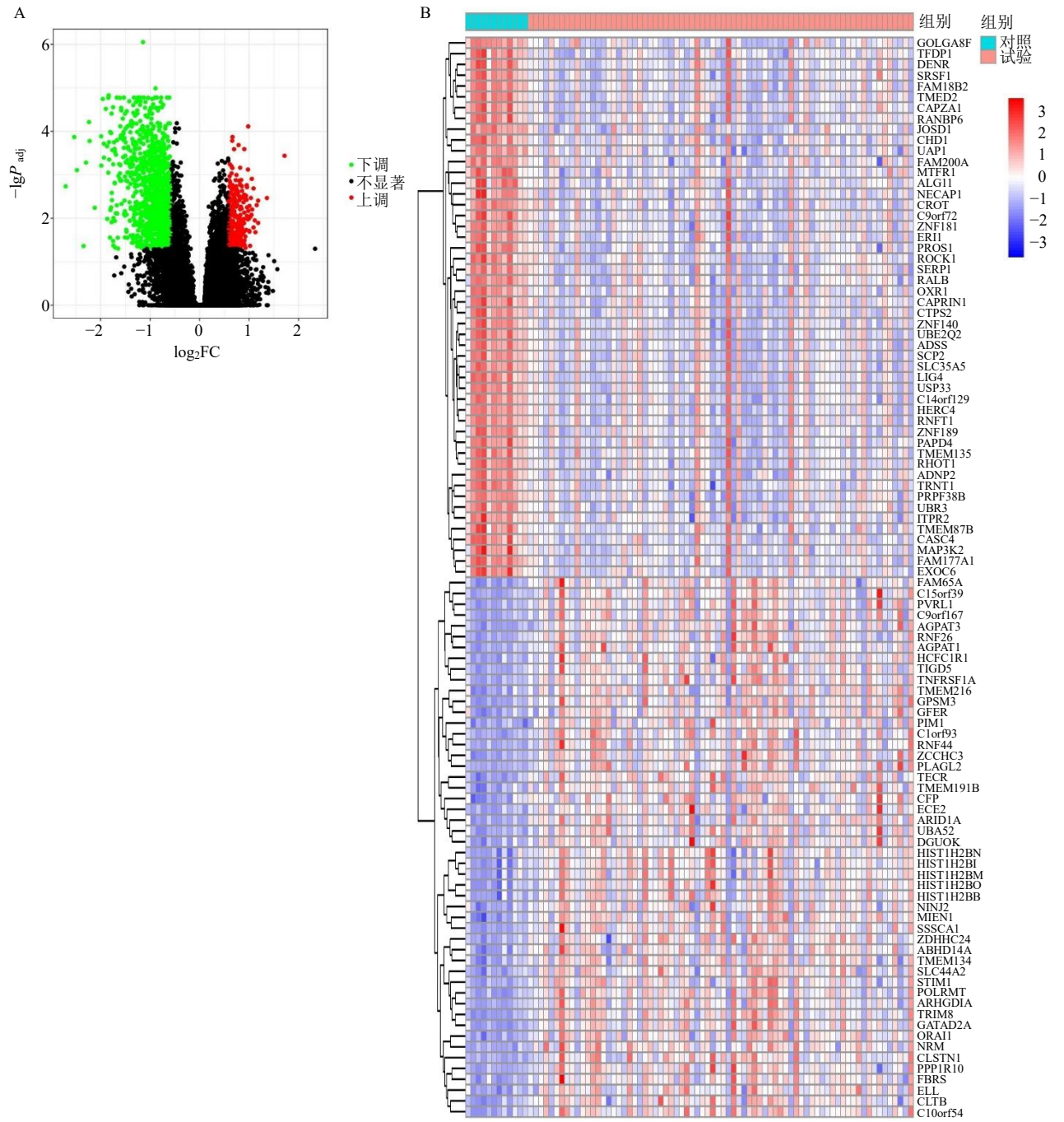
2 结果

2.1 DEGs 鉴定

通过对 GSE74986 数据集中试验组和对照组的表达数据进行分析，共获得 1 407 个 DEGs，其中 280 个基因表达上调，1 127 个基因表达下调，见图 1。

2.2 MR 分析结果

经过筛选，最终获得 17 757 个强关联 SNPs 作为工具变量，所有的 SNPs 的 F 值均＞10。同时鉴定出了 5 414 个哮喘相关基因，通过与“2.1”项中获得的 DEGs 取交集得出 1 个上调基因靶点：糖基磷脂酰肌醇（glycosylphosphatidylinositol，GPI）附着后蛋白质磷酸酯 3（post-GPI attachment to proteins phospholipase 3，PGAP3）；11 个下调基因靶点，包括具有序列相似性的家族 177 个成员 A1（family with sequence similarity 177 member A1，FAM177A1）、尿苷 5′-二磷酸（uridine 5′-diphosphate，UDP）-葡萄糖脱氢酶（UDP-glucose dehydrogenase，UGDH）、氨基己二酸半醛脱氢酶（aminoadipate-semialdehyde dehydrogenase，AASDH）、环腺苷酸反应元件结合蛋白 1（cAMP responsive element binding protein 1，CREB1）、锌指蛋白 429（zinc finger protein 429，ZNF429）、周期蛋白 G2（cyclin G2，CCNG2）、src 激酶相关磷蛋白 2（src kinase associated phosphoprotein 2，SKAP2）、锚蛋白重复结构域蛋白 10（ankyrin repeat domain 10，ANKRD10）、转录下调因子 1（down-regulator of transcription 1，DR1）、含异分支酶结构域 1（isochorismatase domain containing 1，ISOC1）和溶血磷脂酸受体 6（lysophosphatidic acid receptor 6，LPAR6），见图 2。随后，将这 12 个核心基因分别进行 MR 分析，评估这些暴露因素与哮喘的因果关系。结果显示，在



A-哮喘的差异基因火山图，红色的点表示基因表达量上调，蓝色的点表示基因表达量下调（哮喘样本相对于健康样本）；B--样本组间差异基因的热图（每个小方格表示每个基因，红色为高表达，蓝色为低表达）。

A-differential gene volcano map for asthma, with red dots indicating up-regulated gene expression and blue dots indicating down-regulated gene expression (asthma samples *vs* healthy samples); B-heat map of different genes between sample groups (each small square represents each gene, red for high expression, blue for low expression).

图 1　差异基因火山图及热图

Fig. 1　Volcano map and heat map of differential genes

采用 IVW 方法进行的 MR 分析中，PGAP3 与哮喘存在显著的正相关因果关系，11 个下调基因与哮喘均存在显著的负相关因果关系，上述结果表明上调基因使哮喘患病风险增加即比值比（odds ratio，OR）＞1，11 个下调基因使哮喘患病风险降低（OR＜1），见图 3。为了进一步探究核心基因在染色体中的分布，绘制了相关图形进行了可视化，见图 4。

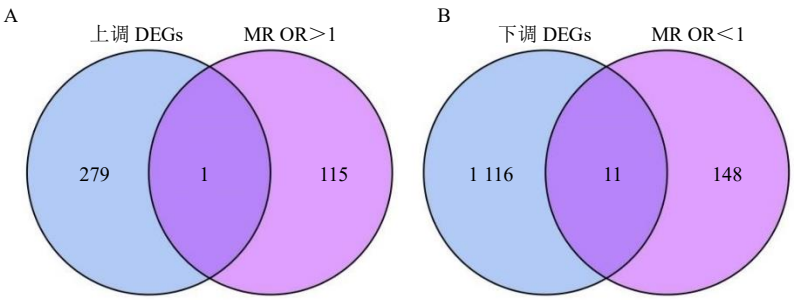


图 2　交集基因韦恩图

Fig. 2　Venn diagram of intersection genes

exposure	nsnp	method	pval	OR(95% CI)
AASDH	6	Weighted median	0.141	0.980 (0.954 to 1.007)
	6	Inverse variance weighted	**0.037**	0.973 (0.948 to 0.998)
ANKRD10	3	Weighted median	**0.007**	0.932 (0.886 to 0.981)
	3	Inverse variance weighted	**0.005**	0.933 (0.889 to 0.980)
CCNG2	3	Weighted median	**0.043**	0.895 (0.803 to 0.997)
	3	Inverse variance weighted	**0.043**	0.902 (0.816 to 0.997)
CREB1	3	Weighted median	**0.018**	0.865 (0.767 to 0.975)
	3	Inverse variance weighted	**0.014**	0.872 (0.782 to 0.972)
DR1	4	Weighted median	0.055	0.953 (0.908 to 1.001)
	4	Inverse variance weighted	**0.031**	0.949 (0.906 to 0.995)
FAM177A1	3	Weighted median	**0.049**	0.924 (0.855 to 1.000)
	3	Inverse variance weighted	**0.048**	0.930 (0.866 to 0.999)
ISOC1	8	Weighted median	**0.044**	0.952 (0.907 to 0.999)
	8	Inverse variance weighted	**0.041**	0.959 (0.921 to 0.998)
LPAR6	4	Weighted median	**0.011**	0.813 (0.694 to 0.953)
	4	Inverse variance weighted	**0.003**	0.808 (0.704 to 0.928)
PGAP3	4	Weighted median	**<0.001**	1.123 (1.056 to 1.193)
	4	Inverse variance weighted	**0.005**	1.117 (1.034 to 1.206)
SKAP2	11	Weighted median	0.336	0.983 (0.949 to 1.018)
	11	Inverse variance weighted	**0.020**	0.963 (0.933 to 0.994)
UGDH	3	Weighted median	**0.002**	0.915 (0.864 to 0.969)
	3	Inverse variance weighted	**0.008**	0.919 (0.864 to 0.978)
ZNF429	5	Weighted median	**0.028**	0.940 (0.890 to 0.993)
	5	Inverse variance weighted	**0.034**	0.948 (0.902 to 0.996)

1

OR 值分割线左侧的为哮喘负相关基因，右侧为正相关基因，*P* 值加粗表示结果＜0.05。

genes on the left side of OR value dividing line are negatively related to asthma, and the genes on the right are positively related, and the *P* value bolded means that the result is $P < 0.05$.

图 3　核心基因的 MR 分析森林图

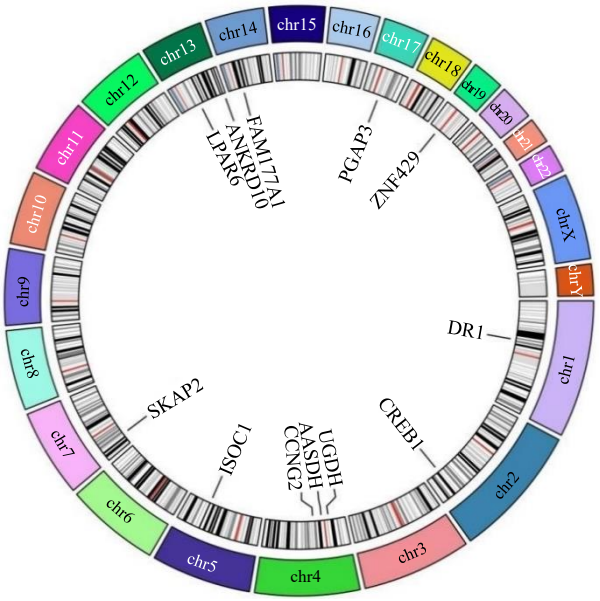
Fig. 3　Forest map of MR analysis of core genes

2.3　GO 和 KEGG 富集分析

为了进一步探索 12 个核心基因的生物学功能和途径，进行了 GO 功能富集分析和 KEGG 通路富集分析。GO 富集分析共得到 93 条结果，主要包括肺小囊发育、竞争性启动子结合对转录的负调控、RNA 聚合酶 II 转录调节复合物、转座酶可及的染色质区域（assay for transposase accessible chromatin，ATAC）综合体、组蛋白乙酰转移酶复合物、环磷酸腺苷（cyclic adenosine monophosphate，cAMP）反应元件结合和生物活性脂质受体活性等。KEGG 通路富集分析富集到 13 条通路，主要涉及磷脂酰肌醇-3-羟激酶（phosphatidylinositol-3-hydroxykinase，PI3K）/蛋白激酶 B（protein kinase B，Akt）信号通路、戊糖和葡萄糖醛酸相互转化、核苷酸糖的生物合成氨基糖和核苷酸糖代谢等，见图 5。

2.4　免疫浸润分析

哮喘是一种与免疫密切相关的慢性气道炎症性疾病。本研究采用 CIBERSORT 算法进行免疫浸润分析，探讨哮喘中核心基因与免疫细胞浸润的相关性。图 6-A 显示了每个样本中 22 种免疫细胞的比例。观察到试验组和对照组样本之间具有显著差异，如图 6-B 所示，与对照组相比，哮喘患者样本中自然杀伤（natural killer，NK）细胞激活、单核细胞的比例显著升高，巨噬细胞（M0）的比例显著降

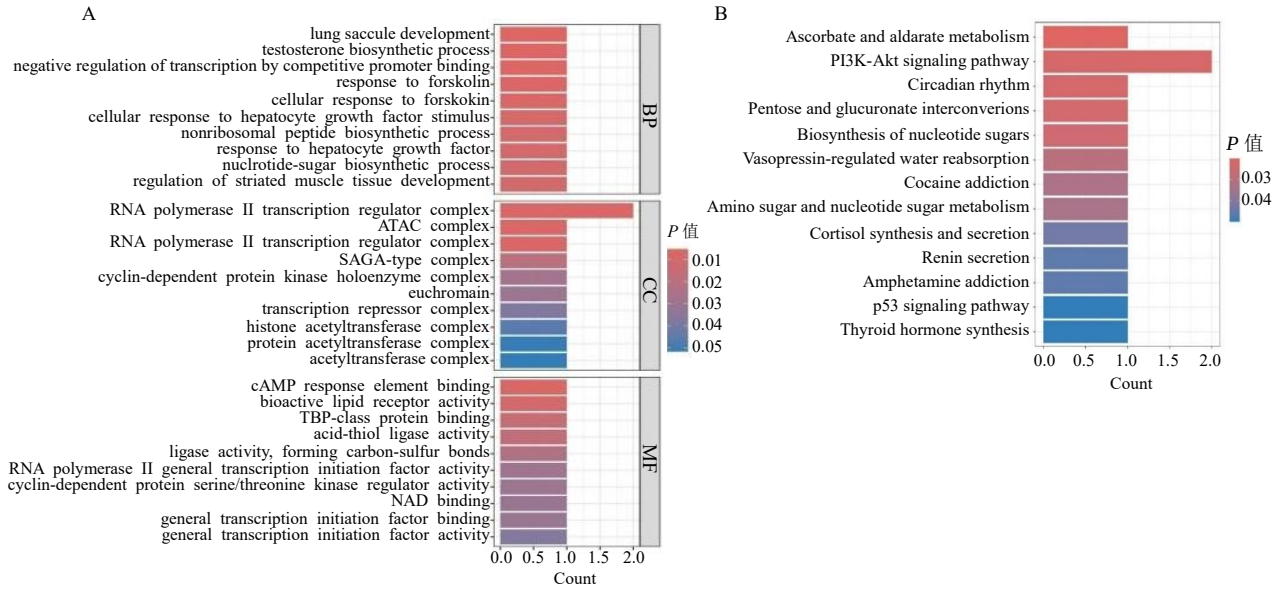


外圈彩色方格代表每条染色体，内圈代表基因，连线代表该基因所在的染色体。

Outer colored squares represent each chromosome, inner ring represents the gene, and lines represent the chromosome where the gene is located.

图 4　核心基因染色体位置

Fig. 4　Chromosome location of core genes



BP-生物过程；CC-细胞成分；MF-分子功能；红色越深代表富集结果越显著。

BP-biological process; CC-cell component; MF-molecular function; deeper the red color, the more significant the enrichment results.

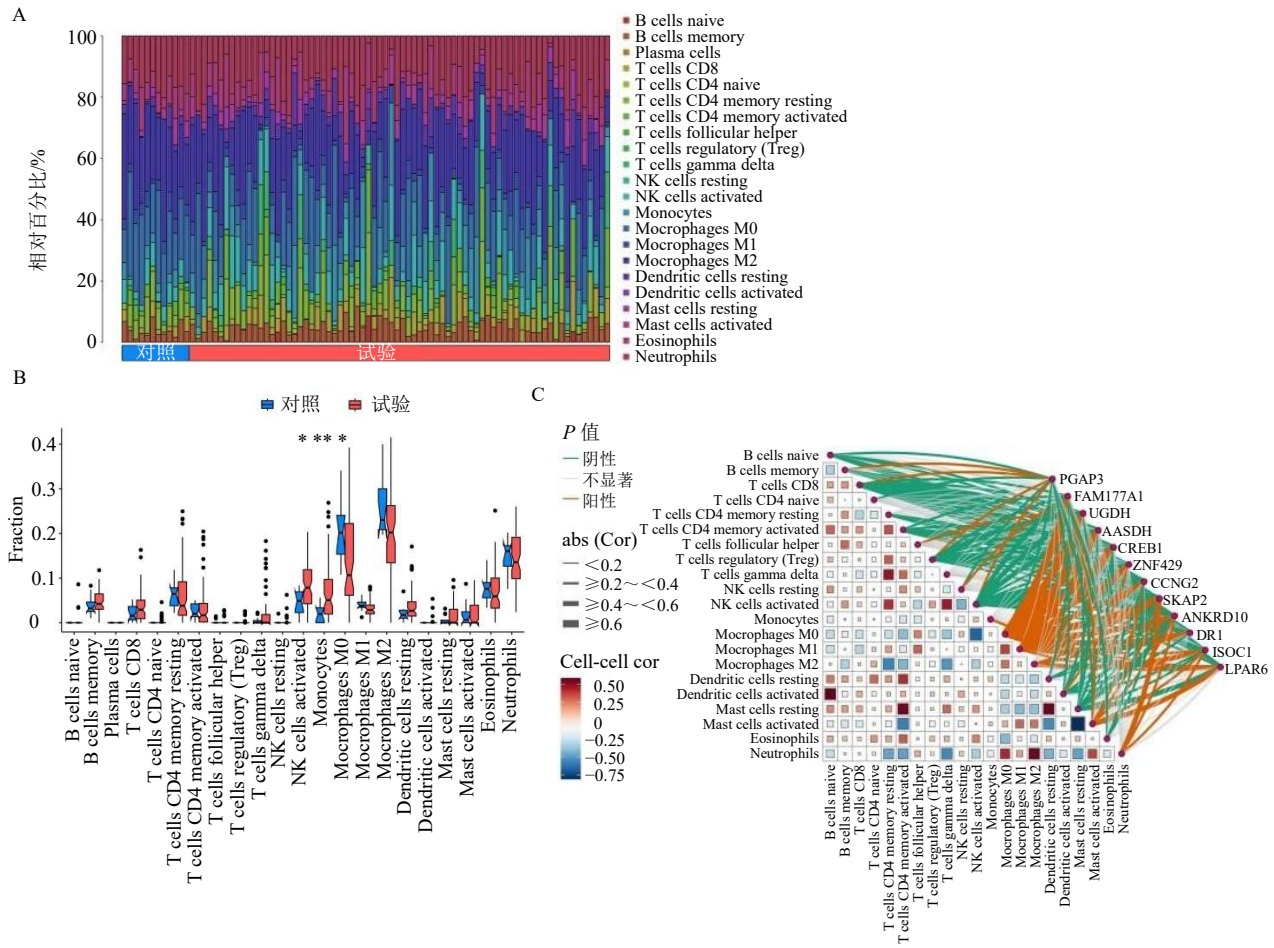
图 5　GO 功能 (A) 和 KEGG 通路 (B) 富集分析图

Fig. 5　Enrichment analysis diagram of GO function (A) and KEGG pathway (B)

低。进而对核心基因与免疫细胞的关联进行分析，发现 AASDH、CREB1 以及 CCNG2 与 NK 细胞激活呈负相关，与巨噬细胞（M0）呈正相关（图 6-C）。

2.5　GSEA 富集分析

免疫浸润分析发现 AASDH、CREB1 以及 CCNG2 与免疫细胞密切相关，为了进一步挖掘这 3 个基因的功能，进行了 GSEA 富集分析。GO 生物过程主要涉及刺激物的检测与感知、细胞内蛋白质转运、早期内窥镜、内体膜、G 蛋白偶联受体活性、嗅觉受体活性、蛋白质分解代谢过程以及内吞作



A-试验组与对照组之间免疫细胞比例的堆叠直方图；B-试验组与对照组之间 22 种免疫细胞的比较；C-22 种免疫细胞与共表达基因之间相关性的热图；$^{*}P<0.05$ $^{**}P<0.01$。

A-stacked histogram of the proportion of immune cells between the experimental group and the control group; B-comparison of 22 kinds of immune cells between experimental group and control group; C-heat map of the correlation between 22 immune cells and co-expressed genes; $^{*}P<0.05$ $^{**}P<0.01$.

图 6 核心基因免疫细胞浸润的分析

Fig. 6 Analysis of immune cell infiltration of core genes

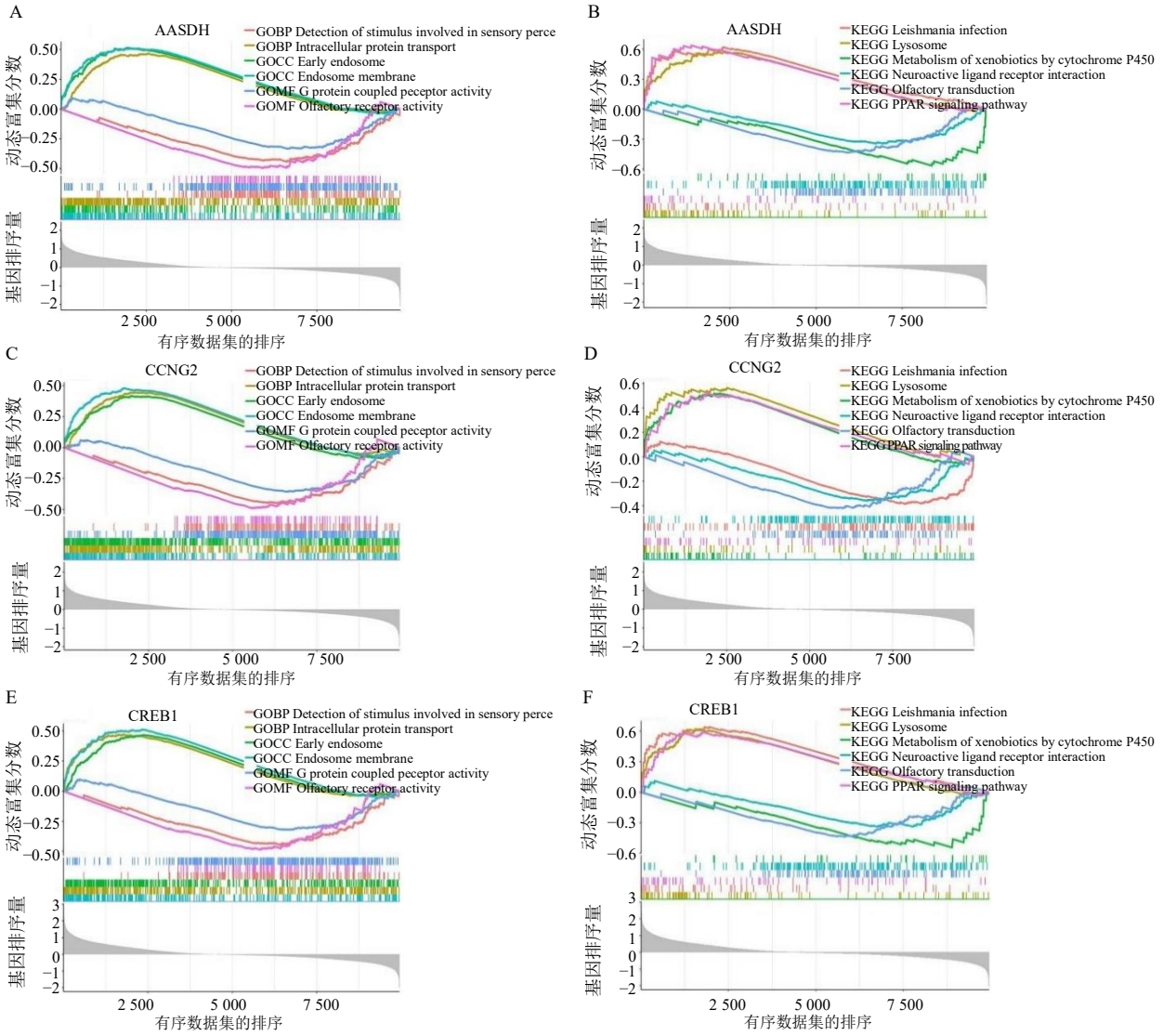
用。KEGG 通路主要涉及溶酶体、外源性细胞色素 P450 代谢、神经活性物质与受体相互作用、嗅觉传导、过氧化物酶体增殖物激活受体（peroxisome proliferator-activated receptor，PPAR）信号通道、细胞动力学受体相互作用以及 Toll 样受体信号通道路（图 7）。

2.6 干预中药预测

Coremine Medical 数据库是 1 个基于文献的精准数据挖掘服务平台，可对相关数据进行预测，以不同方式展示生物医学术语之间的关系，其中包括基因、中药等[9]。本研究筛选出的 12 个核心基因按照 Significance＜0.05 的标准进行预测和筛选，共选出包括人参、杜仲、五味子、麻黄、葛根等 67 味中药，对其进行可视化，见表 1 和图 8。通过中药功效归类可以发现，67 味中药涉及补虚药（17 味）、清热药（9 味）、化痰止咳平喘药（7 味）、活血化瘀药（7 味）、解表药（5 味），见表 2。该结果与临床中治疗哮喘组方思路相吻合。中药具有多成分、多靶点的特性，通过筛选可为哮喘临床诊疗提供参考，并为后期实验提供了一定科学依据。

2.7 外部验证分析

通过外部验证发现核心基因在验证数据集中的表达水平与训练集基本一致。结果显示，哮喘样本中 *PGAP3* 表达量高于对照组。与对照组相比，哮喘样本中的 *AASDH*、*CREB1*、*ZNF429*、*SKAP2*、*ANKRD10* 以及 *LPAR6* 6 个基因表达下调，其中 *SKAP2* 和 *ANKRD10* 最为显著（$P<0.05$），见图 9。以上结果与 MR 分析结果基本一致，证明了本研究结果的可靠性。



A-AASDH GO 富集结果；B-AASDH KEGG 富集结果；C-CCNG2 GO 富集结果；D-CCNG2 KEGG 富集结果；E-CREB1 GO 富集结果；F-CREB1 KEGG 富集结果。

A-AASDH GO enrichment results; B-AASDH KEGG enrichment results of; C-CCNG2 GO enrichment results; D-CCNG2 KEGG enrichment results; E-CREB1 GO enrichment results of; F-CREB1 KEGG enrichment results.

图 7　GSEA 富集分析结果

Fig. 7　Enrichment analysis results of GSEA

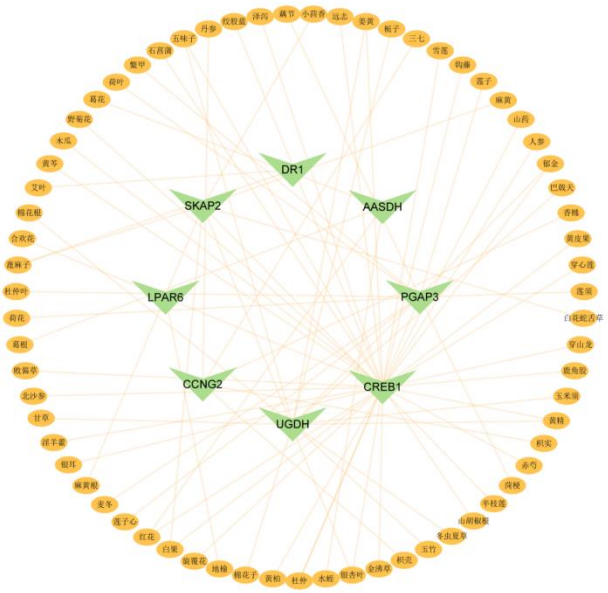
3　讨论

哮喘是一种慢性、反复发作、持续进展的疾病，严重损害患者的生活质量，如何科学地诊治和预防哮喘是目前临床中的重大挑战。本研究通过利用 GEO 数据库以及 MR 分析方法鉴定出 PGAP3 的表达增加提高了哮喘的风险，而 FAM177A1、UGDH、AASDH、CREB1、ZNF429、CCNG2、SKAP2、ANKRD10、DR1、ISOC1 和 LPAR6 的表达减少与疾病风险的增加相关。PGAP3 是一种糖基磷脂酰肌醇磷脂酶基因，可通过诱导含基本 *S* 腺苷蛋氨酸域 2（radical *S*-adenosyl methionine domain containing 2，RSAD2）、2′,5′-寡腺苷酸合成酶样蛋白（2′,5′-oligoadenylate synthetase like，OASL）和 γ 干扰素（interferon-γ，IFN-γ）高表达从而促进呼吸道病毒引发的哮喘恶化[10]。而另一项针对加拿大哮喘患者进行的全基因组关联研究位于 PGAP3 基因组的 SNPs 也与高过敏性亚组相关，这也证实了该基因在哮喘遗传易感性中的重要作用[11]。下调基因中 FAM177A1 是白细胞介素-1β（interleukin-1β，IL-1β）的负调节因子，FAM177A1 的过表达可抑制 IL-1β

表 1 核心基因对应的中药预测

Table 1 Prediction of traditional Chinese medicines corresponding to core genes

基因名称	对应的中药名称
PGAP3	鳖甲胶（*P*＝0.004 25）；鳖甲（*P*＝0.006 17）；杜仲叶（*P*＝0.014 6）；麦冬（*P*＝0.015 22）；杜仲（*P*＝0.035 27）；菏梗（*P*＝0.045 62）；莲须（*P*＝0.045 62）；莲子（*P*＝0.045 62）；藕节（*P*＝0.045 68）；荷叶（*P*＝0.046 43）；荷花（*P*＝0.046 48）；莲子心 （*P*＝0.047 07）
UGDH	玉竹（*P*＝0.000 88）；黄精（*P*＝0.001 95）；巴戟天（*P*＝0.001 97）；栀子（*P*＝0.003 27）；五味子（*P*＝0.010 13）；棉花根（*P*＝0.010 27）；甘草（*P*＝0.012 7）；棉花子（*P*＝0.020 95）；冬虫夏草（*P*＝0.021 99）；玉米须（*P*＝0.031 57）；郁金（*P*＝0.037 93）；姜黄（*P*＝0.038 16）
AASDH	葛花（*P*＝0.008 65）；葛根（*P*＝0.008 99）；红花（*P*＝0.020 5）；水蛭（*P*＝0.039 49）
CREB1	鹿角胶（*P*＝0.003 86）；人参（*P*＝0.004 77）；远志（*P*＝0.004 77）；石菖蒲（*P*＝0.004 91）；合欢花（*P*＝0.005 38）；淫羊藿（*P*＝0.006 6）；黄柏（*P*＝0.006 67）；山胡椒根（*P*＝0.008 63）；穿山龙（*P*＝0.008 92）；山药（*P*＝0.009 14）；红花（*P*＝0.011 46）；泽泻（*P*＝0.012 94）；野菊花（*P*＝0.013 2）；败酱草（*P*＝0.014 06）；白果（*P*＝0.014 68）；银杏叶（*P*＝0.014 77）；郁金（*P*＝0.015 02）；姜黄（*P*＝0.015 13）；穿心莲（*P*＝0.016 97）；钩藤（*P*＝0.018 65）；五味子（*P*＝0.019 61）；杜仲（*P*＝0.025 47）；木瓜（*P*＝0.025 58）；北沙参（*P*＝0.026 79）；旋覆花（*P*＝0.028 01）；金沸草（*P*＝0.028 01）；赤芍（*P*＝0.031 75）；黄皮果（*P*＝0.032 92）；雪莲（*P*＝0.033 85）；绞股蓝（*P*＝0.034 86）；黄芩（*P*＝0.041 5）；黄精（*P*＝0.043 02）；银耳（*P*＝0.046 57）
CCNG2	枳壳（*P*＝0.002 12）；枳实（*P*＝0.002 12）；香橼（*P*＝0.002 15）；三七（*P*＝0.009 49）；丹参（*P*＝0.016 58）
SKAP2	蓖麻子（*P*＝0.002 71）；麻黄根（*P*＝0.024 52）；白果（*P*＝0.026 37）；银杏叶（*P*＝0.026 51）；半枝莲（*P*＝0.028 74）；白花蛇舌草（*P*＝0.034 11）；麻黄（*P*＝0.034 11）；小茴香（*P*＝0.036 68）
DR1	艾叶（*P*＝0.010 74）；蓖麻子（*P*＝0.027 25）
LPAR6	地榆（*P*＝0.000 8）



内部绿色节点代表核心基因，外侧橙色节点代表预测的中药。

Inner green node represents the core gene, and outer orange node represents the predicted traditional Chinese medicine.

图 8 核心基因靶向中药预测

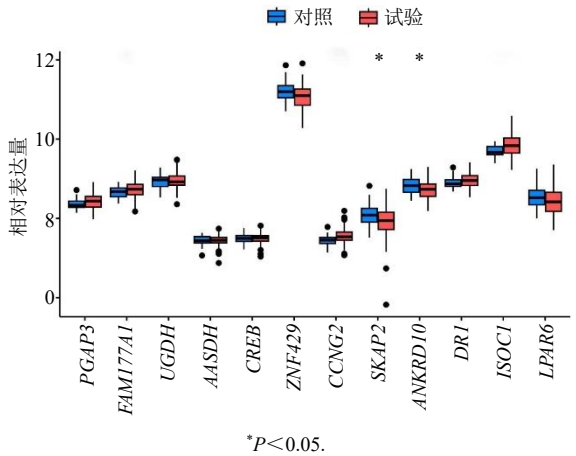
Fig. 8 Prediction of core gene targeting traditional Chinese medicine

诱导的核因子-κB（nuclear factor-κB，NF-κB）激活和炎症基因的转录，从而减轻相关炎症[12]。UGDH 也与 IL-1β 相关，IL-1β 可通过 p38 丝裂原活化蛋白激酶（mitogen activated protein kinases，MAPK）和应激激活蛋白激酶（stress-activated protein kinase，SAPK）/氨基末端激酶（jun kinase，JNK）

表 2　药物功效统计分析

Table 2　Statistical analysis of drug efficacy

功效分类	中药味数	药物名称
解表药	5	麻黄、葛根、荷叶、荷梗、葛花
清热药	9	黄芩、黄柏、野菊花、栀子、败酱草、莲子心、白花蛇舌草、穿心莲、半枝莲
祛风湿药	3	穿山龙、木瓜、雪莲
利水渗湿药	2	泽泻、玉米须
温里药	1	小茴香
理气药	3	枳实、枳壳、香橼
止血药	4	三七、地榆、藕节、艾叶
活血化瘀药	7	丹参、赤芍、红花、郁金、姜黄、水蛭、荷花
化痰止咳平喘药	7	旋覆花、金沸草、白果、银杏叶、棉花根、黄皮果、山胡椒根
安神药	2	远志、合欢花
平肝熄风药	1	钩藤
开窍药	1	石菖蒲
补虚药	17	鳖甲、鳖甲胶、鹿角胶、麦冬、杜仲、玉竹、黄精、巴戟天、冬虫夏草、人参、淫羊藿、山药、北沙参、甘草、绞股蓝、棉花子、银耳
收涩药	4	五味子、麻黄根、莲子、莲须
泻下药	1	蓖麻子



*P<0.05.

图 9　外部验证分析箱线图

Fig. 9　Box diagram of external validation analysis

途径抑制 UGDH 在组织中的表达，从而促进炎症的发生发展[13]。CREB1 是 cAMP 反应元件结合蛋白，也是哺乳动物肺部发育过程中关键转录因子[14]，参与哮喘中支气管上皮对 Th2 细胞的刺激应答[15]。CCNG2 又称细胞周期蛋白 G2，研究表明间充质基质细胞中该蛋白在低氧条件下被下调，这与该蛋白在哮喘组中表达下调相一致[16]。SKAP2 是一种细胞内支架蛋白，在免疫细胞中广泛表达，参与各种下游信号传导途径，其与多种炎症性疾病有关，该蛋白的缺失可引起白细胞募集受损引发炎症反应[17]。DR1 属于多巴胺受体，现有研究证实多巴胺可通过特定的多巴胺受体发出信号，从而促进 Th2 细胞分化，并上调 IL-2-信号转导-转录活化因子 5（signal transducers and activators of transcription 5，STAT5）信号传导增强幼鼠肺部的 Th2 炎症[18]。ISOC1 在先天免疫中具有重要作用，ISOC1 缺乏可激活 Akt1，而 Akt1 的过度激活可减少过氧化物酶体的生物合成，进而影响炎症[19]。研究发现，较高的 LPAR6 蛋白水平与肺癌更好的总体存活率相关，这一结果的实现与 LPAR6 表达有助于 T 细胞的激活和募集、减少 T 细胞耗竭并调节 Th 细胞有关[20]。综上，本研究中鉴定的新靶点与哮喘进程中先天免疫、炎症表达相关，可能反映出哮喘新的关键分子机制，具有一定的研究意义。

通过富集分析发现 RNA 聚合酶 II 转录调节复合物、cAMP 反应元件结合、PI3K-Akt 信号通路和氨基糖和核苷酸糖代谢等可能是核心基因参与哮喘发病的主要途径，相关研究也证实这些生物过程与细胞间通讯、信号转导、基因调控以及机体内氧化应激过程密切相关[21-24]。同时，cAMP 反应元件已经被证实可诱导哺乳动物昼夜节律性起搏器超上核中周期昼夜节律调节器 1（period circadian regulator 1，*Per1*）和 *Per2* 基因的表达，导致昼夜节律的相移[25]，这一结果是否与哮喘肺功能日夜变化相关，仍需进一步研究。PI3K-Akt 信号通路作为经典通路，与细胞调控、转移和新陈代谢，血管生成以及炎症因子表达密切相关，因其机制研究较为

深入，目前已证实其在哮喘遗传易感性、气道炎症、免疫失衡、气道重塑以及黏液分泌等方面发挥重要作用[26-28]。而氨基糖和核苷酸糖代谢也已被证实是肺部炎症和损伤以及调节免疫失衡的关键一环[29]。哮喘是一种免疫炎症相关的疾病，为了探究核心基因与免疫细胞的关联，进行了免疫浸润分析。结果表明 NK 细胞、单核细胞在哮喘组（试验组）中升高，而巨噬细胞 M0 呈现降低趋势，这与既往研究结果相一致[30-32]。研究发现在哮喘小鼠模型中，卵清蛋白激发后的小鼠体内 NK 细胞活性增强并分泌 Th2 细胞因子参与哮喘气道炎症的发生[33]。另一项研究也证实，在呼吸道病毒感染引起的哮喘急性加重小鼠模型中，NK 细胞分泌出的 IL-17 在该急性发作中发挥核心作用，揭示了 NK 细胞在哮喘发生发展中的核心作用[34]。单核细胞是气道的关键先天免疫细胞，Niessen 等[35]利用流式细胞术发现中性粒细胞哮喘患者痰液中的单核细胞比例增加，说明单核细胞和中性粒细胞共同募集到气道中，这可能是中性粒细胞哮喘的一个典型特征。巨噬细胞 M0 是巨噬细胞的一种未极化状态，源自于单核细胞，Lepretre 等[31]发现哮喘患者痰液中巨噬细胞 M0 显著减少，这与哮喘炎症的中巨噬细胞 M1 极化相关。而为了进一步探索新靶点与免疫细胞的相关性，研究发现 AASDH、CREB1 以及 CCNG2 与 NK 细胞、单核细胞、巨噬细胞 M0 以及其他多种免疫细胞密切相关，因此对这 3 个基因进行了 GSEA 富集分析，进一步探讨其功能，主要涉及细胞内蛋白质转运、溶酶体、PPAR 信号通路以及 Toll 样受体信号通路。早期研究表明溶酶体在哮喘患者支气管肺泡灌洗液中显著增加，并与哮喘的免疫反应相关[36]。PPAR 在哮喘慢性炎症过程的发病机制和调节中发挥重要作用，其激动剂可以减轻哮喘小鼠模型中的气道炎症、气道高反应性以及黏液分泌[37]，这些作用则可能与 STAT6、NF-κB、转化生长因子-β（transforming growth factor-β，TGF-β）等多条信号通路有关[38-40]，同时 PPAR 可调控巨噬细胞、T 细胞、树突状细胞等多种细胞发挥免疫调节、干预哮喘进程的作用[41-44]。这些结果表明本研究的重要性和可靠性，也为后续进一步研究提供了依据。

中医药在治疗哮喘方面积累了独到经验[45-46]，哮喘多归属于中医“哮病”“喘证”范畴，基本病机为宿痰内阻气道，遇邪引动，“虚、痰、瘀”是其核心病理产物，“邪之所凑，其气必虚”；痰饮内阻气道，阻塞气机，久必成瘀，即“盖人身气道，不可阻滞，内有瘀血，气道阻塞，不得升降而喘”。该病与肺、脾、肾 3 脏密切相关，多为本虚标实之证，因此对于本病的治疗，多分期论治，急性期以宣肺祛邪、化痰平喘为要，缓解期则根据证型需要选择补虚、活血、化痰等治法。本研究共预测到 67 味中药，涉及补虚药（人参、麦冬、玉竹、黄精、冬虫夏草、山药、北沙参等）、化痰止咳平喘药（旋覆花、金沸草、白果等）、活血化瘀药（丹参、赤芍、红花等）以及解表药（麻黄、葛根、荷梗等）等多种类别，其他如清热药黄芩、栀子，收涩药五味子亦是临床常用药。这些药物与哮喘临床诊疗中常用中药类别及治法相吻合，切合哮喘的基本病机，寒化热化之证型变化，以及哮喘的病程演变规律。多种类别中涉及补虚药最多，包含人参、麦冬、北沙参等 17 种中药，研究发现，多种补虚药在哮喘的治疗中发挥重要作用，如人参中的主要活性成分人参皂苷 Rd 和人参皂苷 Rg_3 可通过减轻哮喘小鼠模型氧化应激损伤，改善哮喘气道炎症[47-48]。麦门冬汤可通过调控细胞外信号调节激酶 1/2（extracellular signal-regulated kinase 1/2，ERK1/2）和 MAPK 信号通路，减轻炎性细胞因子表达，对哮喘起到防治作用[49]。沙参麦冬汤在临床中联合孟鲁司特钠可提高临床疗效，改善哮喘患者症状[50]。筛选到的其他中药中，丹参中的隐丹参酮可通过抑制 p38 MAPK/NF-κB 通路改善哮喘模型小鼠中炎症反应[51]。五味子与麻黄作为临床中治疗哮喘的最常用中药，多种复方和单体在防治哮喘方面具有较好疗效。通过鉴定五味子中含有的五味子醇甲、五味子乙素、五味子丙素、戈米辛 M2 等多种化合物可能是五味子治疗哮喘的关键成分[52]；麻黄中的麻黄碱可以改善支气管哮喘小鼠的气道炎症与气道重塑，这与调控 TGF-β1/Smads 信号通路有关[53]。麻黄和五味子药对可改善哮喘小鼠肺组织损伤，减少气道周围胶原纤维沉积和气道平滑肌增殖，降低、肺组织中的 IL-6、TNF-α 和 IL-1β 水平，从而缓解气道炎症[54]。另一项系统评价纳入 33 项随机对照研究，结果显示含有麻黄和五味子的经典名方小青龙汤长期辅助治疗可显著提高哮喘患者临床有效率[55]。其他如远志、黄芩、葛根、旋覆花等在临床中应用也十分广泛，灵活组方、辨证施治才是中医药防治哮喘的最大优势。综上，这些研究结果证实了预测中药治疗哮喘的有效性，可为后期中医药精准医疗、新药研发提

供一定参考。

综上所述，本研究利用 MR 方法和相关数据集，确定了 12 个哮喘关键的靶点，这些基因可能通过调节免疫、缓解气道炎症等方面干预哮喘进程，强调了免疫细胞和遗传因子在哮喘疾病进程中的重要性，而 11 个下调基因也为后期哮喘早期预防及诊疗提供了可能。同时以补虚、解表、化痰、活血为代表的预测中药可能对上述关键靶点具有潜在调控作用，为后期中医药干预哮喘提供了依据，拓宽了中药研究的相关思路。然而，本研究结果仍存在数据选择较为单一、主观性强，相关信号通路及机制仍需要进一步的临床和实验验证等问题。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南 (2020 年版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2020, 43(12): 1023-1048.

[2] GBD Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990—2015: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 [J]. *Lancet Respir Med*, 2017, 5(9): 691-706.

[3] Sun Y D, Kersten E T G, Qi C C, *et al*. Asthma susceptibility: Learning from genetic diversity [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2023, 151(4): 904-906.

[4] Shrine N, Portelli M A, John C, *et al*. Moderate-to-severe asthma in individuals of European ancestry: A genome-wide association study [J]. *Lancet Respir Med*, 2019, 7(1): 20-34.

[5] Chen W H, Yang Q L, Hu L L, *et al*. Shared diagnostic genes and potential mechanism between PCOS and recurrent implantation failure revealed by integrated transcriptomic analysis and machine learning [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1175384.

[6] Bowden J, Del Greco M F, Minelli C, *et al*. Improving the accuracy of two-sample summary-data Mendelian randomization: Moving beyond the NOME assumption [J]. *Int J Epidemiol*, 2019, 48(3): 728-742.

[7] Davey H F P, Bowden S G. Robustinference in summany data mendelan randomizaion via the zer modaloleiolooy assumoion [J]. *Int Epidemio*, 2017, 46(6): 1985-1998.

[8] Bowden J, Davey Smith G, Burgess S. Mendelian randomization with invalid instruments: Effect estimation and bias detection through Egger regression [J]. *Int J Epidemiol*, 2015, 44(2): 512-525.

[9] Wang T, Zhang X L, Liu W X, *et al*. Identification of diagnostic molecules and potential traditional Chinese medicine components for Alzheimer's disease by single cell RNA sequencing combined with a systematic framework for network pharmacology [J]. *Front Med*, 2024, 10: 1335512.

[10] Leslie E, Miller M, Lafuze A, *et al*. PGAP3 regulates human bronchial epithelial cell mRNAs present in asthma and respiratory virus reference data sets [J/OL]. *medRxiv*, [2024-07-03]. https://doi.org/10.1101/2024.07.03.24309917.

[11] Lavoie-Charland E, Bérubé J C, Boulet L P, *et al*. Asthma susceptibility variants are more strongly associated with clinically similar subgroups [J]. *J Asthma*, 2016, 53(9): 907-913.

[12] Liao B W, Zhang H Y, Du W T, *et al*. FAM177A1 inhibits IL-1β-induced signaling by impairing TRAF6-Ubc13 association [J]. *J Immunol*, 2021, 207(12): 3090-3097.

[13] Wen Y X, Li J, Wang L L, *et al*. UDP-glucose dehydrogenase modulates proteoglycan synthesis in articular chondrocytes: Its possible involvement and regulation in osteoarthritis [J]. *Arthritis Res Ther*, 2014, 16(6): 484.

[14] Antony N, McDougall A R, Mantamadiotis T, *et al*. Creb1 regulates late stage mammalian lung development via respiratory epithelial and mesenchymal-independent mechanisms [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 25569.

[15] Bartel S, Schulz N, Alessandrini F, *et al*. Pulmonary microRNA profiles identify involvement of Creb1 and Sec14l3 in bronchial epithelial changes in allergic asthma [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 46026.

[16] Ratushnyy A Y, Rudimova Y V, Buravkova L B. Alteration of hypoxia-associated gene expression in replicatively senescent mesenchymal stromal cells under physiological oxygen level [J]. *Biochemistry*, 2019, 84(3): 263-271.

[17] Boras M, Volmering S, Bokemeyer A, *et al*. Skap2 is required for β_2 integrin-mediated neutrophil recruitment and functions [J]. *J Exp Med*, 2017, 214(3): 851-874.

[18] Wang W, Cohen J A, Wallrapp A, *et al*. Age-related dopaminergic innervation augments T helper 2-type allergic inflammation in the postnatal lung [J]. *Immunity*, 2019, 51(6): 1102-1118.

[19] Lin X Y, Zhao Q T, Fu B B, *et al*. ISOC1 modulates inflammatory responses in macrophages through the AKT1/PEX11B/peroxisome pathway [J]. *Molecules*, 2022, 27(18): 5896.

[20] He J, Gao R, Meng M, *et al*. Lysophosphatidic acid receptor 6 (LPAR6) is a potential biomarker associated

with lung adenocarcinoma [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18(21): 11038.

[21] Ikeda T, Uno M, Honjoh S, *et al*. The MYST family histone acetyltransferase complex regulates stress resistance and longevity through transcriptional control of DAF-16/FOXO transcription factors [J]. *EMBO Rep*, 2017, 18(10): 1716-1726.

[22] Chen Y, Kokic G, Dienemann C, *et al*. Structure of the transcribing RNA polymerase II-Elongin complex [J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2023, 30(12): 1925-1935.

[23] Mitchelmore J, Grinberg N F, Wallace C, *et al*. Functional effects of variation in transcription factor binding highlight long-range gene regulation by epromoters [J]. *Nucleic Acids Res*, 2020, 48(6): 2866-2879.

[24] Kim Y W, Yakubenko V P, West X Z, *et al*. Receptor-mediated mechanism controlling tissue levels of bioactive lipid oxidation products [J]. *Circ Res*, 2015, 117(4): 321-332.

[25] Ikegami K, Nakajima M, Minami Y, *et al*. cAMP response element induces Per1 invivo [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 531(4): 515-521.

[26] Tao X B, Liu H B, Xia J, *et al*. Processed product (*Pinelliae Rhizoma Praeparatum*) of *Pinellia ternata* (Thunb.) Breit. Alleviates the allergic airway inflammation of cold phlegm via regulation of PKC/EGFR/MAPK/PI3K-AKT signaling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 295: 115449.

[27] Wen X, Liu H X, Chen L Z, *et al*. Asthma susceptibility in prenatal nicotine-exposed mice attributed to β-catenin increase during $CD4^+$ T cell development [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2022, 238: 113572.

[28] Liu J N, Li L, Han X, *et al*. Loke zupa decoction attenuates bronchial EMT-mediated airway remodelling in chronic asthma through the PI3K-Akt/HIF-1α signaling pathway [J]. *Pharm Biol*, 2023, 61(1): 1332-1342.

[29] Wen L, Shi L, Kong X L, *et al*. Gut microbiota protected against *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia via restoring treg/Th17 balance and metabolism [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 856633.

[30] Feng B, Zhou T, Guo Z Y, *et al*. Comprehensive analysis of immune-related genes for classification and immune microenvironment of asthma [J]. *Am J Transl Res*, 2023, 15(2): 1052-1062.

[31] Lepretre F, Gras D, Chanez P, *et al*. Natural killer cells in the lung: Potential role in asthma and virus-induced exacerbation? [J]. *Eur Respir Rev*, 2023, 32(169): 230036.

[32] Niessen N M, Baines K J, Simpson J L, *et al*. Neutrophilic asthma features increased airway classical monocytes [J]. *Clin Exp Allergy*, 2021, 51(2): 305-317.

[33] Long B R,Xie J, Zhao K T, *et al*. NK cells contribute to persistent airway inflammation and AHR during the later stage of RSV infection in mice [J]. *Med Microbiol Immunol*, 2016,205(5):459-70.

[34] Lars P, Lunding S, Webering C V, *et al*. Poly (inosinic-cytidylic) acid-triggered exacerbation of experimental asthma depends on IL-17A produced by NK cells [J]. *J Immunol*, 2015, 194(12): 5615-25.

[35] Niessen N M, Baines K J, Simpson J L, *et al*. Neutrophilic asthma features increased airway classical monocytes [J]. *Clin Exp Allergy*, 2021, 51(2): 305-317..

[36] Plusa T, Tchórzewski H, Raczka A. Interaction of lysosomal enzymes and their natural inhibitors in bronchoalveolar lavage fluid and serum in atopic bronchial asthma [J]. *Arch Immunol Ther Exp*, 1987, 35(1): 49-55.

[37] Lee Y E, Im D S. Elafibranor PPARα/δ dual agonist ameliorates ovalbumin-induced allergic asthma [J]. *Biomol Ther*, 2024, 32(4): 460-466.

[38] Nobs S P, Kopf M. PPAR-γ in innate and adaptive lung immunity [J]. *J Leukoc Biol*, 2018, 104(4): 737-741.

[39] Paw M, Wnuk D, Madeja Z, *et al*. PPARδ agonist GW501516 suppresses the TGF-β-induced profibrotic response of human bronchial fibroblasts from asthmatic patients [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(9): 7721.

[40] Zhu T, Chen Z H, Chen G H, *et al*. Curcumin attenuates asthmatic airway inflammation and mucus hypersecretion involving a PPAR γ-dependent NF-κB signaling pathway *in vivo* and *in vitro* [J]. *Mediators Inflamm*, 2019, 2019: 4927430.

[41] Wu J, Wang Y, Zhou Y, *et al*. PPARγ as an E3 ubiquitin-ligase impedes phosphate-Stat6 stability and promotes prostaglandins E_2-mediated inhibition of IgE production in asthma [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1224.

[42] Wan R J, Srikaram P, Xie S B, *et al*. PPARγ attenuates cellular senescence of alveolar macrophages in asthma-COPD overlap [J]. *Respir Res*, 2024, 25(1): 174.

[43] Yang L, Zheng Y, Miao Y M, *et al*. Bergenin, a PPARγ agonist, inhibits Th17 differentiation and subsequent neutrophilic asthma by preventing GLS1-dependent glutaminolysis [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2022, 43(4): 963-976.

[44] Hsieh M H, Jan R L, Wu L S, *et al*. *Lactobacillus gasseri* attenuates allergic airway inflammation through PPARγ activation in dendritic cells [J]. *J Mol Med*, 2018, 96(1): 39-51.

[45] 王光耀, 洪晓华, 赵媚, 等. 中药注射液联合西药治疗成人支气管哮喘急性发作期疗效的网状 Meta 分析 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2020, 22(10): 3605-

3614.

[46] 章莉, 徐泳, 黄婧怡, 等. 射干麻黄汤化裁治疗小儿咳嗽变异性哮喘的 Meta 分析 [J]. 中草药, 2021, 52(2): 519-526.

[47] 李祎, 马立光. 人参皂苷 Rd 通过下调 DRP1 介导的线粒体分裂缓解哮喘 [J]. 中国病理生理杂志, 2024, 40(7): 1237-1243.

[48] Huang W C, Huang T H, Yeh K W, *et al*. Ginsenoside Rg3 ameliorates allergic airway inflammation and oxidative stress in mice [J]. *J Ginseng Res*, 2021, 45(6): 654-664.

[49] 臧明月, 韩玉生, 李东东, 等. 麦门冬汤对哮喘模型大鼠 ERK1/2、JNK 和 p38 MAPK 蛋白表达的影响 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2017, 38(23): 2746-2747.

[50] 马列, 刘振千, 陈旭昕, 等. 加减沙参麦冬汤结合孟鲁司特治疗支气管哮喘临床疗效研究 [J]. 实用中西医结合临床, 2015, 15(11): 41-42.

[51] 李俊峰, 王重阳, 徐畅, 等. 隐丹参酮通过抑制 p38 MAPK/NF-κB 通路改善哮喘气道炎症 [J]. 中药新药与临床药理, 2020, 31(1): 15-20.

[52] 邴一凡, 张天雷, 孙志伟, 等. 五味子治疗过敏性哮喘的药效物质基础研究 [J]. 中国药房, 2023, 34(3): 315-320.

[53] 范慧慧, 任玉梅, 田新磊, 等. 麻黄碱调控 TGF-β1/Smads 通路对支气管哮喘小鼠气道重塑的影响 [J]. 安徽医科大学学报, 2024, 59(8): 1398-1404.

[54] Zhuo Z S, Nie J H, Xie B, *et al*. A comprehensive study of *Ephedra sinica* Stapf-*Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill herb pair on airway protection in asthma [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 322: 117614.

[55] Wang L, Feng X R, Wang B J, *et al*. Adjuvant treatment with xiaoqinglong formula for bronchial asthma in acute attack: A systematic review of randomized controlled trials [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020: 8468219.

[责任编辑　潘明佳]