

• 数据挖掘与循证医学 •

“聚于胃，关于肺”视角下探索麦门冬汤治疗胃食管反流病与特发性肺纤维化共病机制

吴宣諭，肖 祥，陈梦秋，朱 艳，陈嘉靖，王 飞*，杨 晗*
成都中医药大学附属医院，临床医学院，成都中医药大学，四川 成都 610072

摘要：目的 在“聚于胃，关于肺”视角下探索胃食管反流病(gastroesophageal reflux, GERD)与特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)共病“中虚气逆”病机的生物学内涵，并探索麦门冬汤干预共病的机制。方法 从基因表达综合数据库获取 GERD 和 IPF 基因表达谱以筛选共享差异表达基因(differentially expressed genes, DEGs)，免疫细胞浸润与基因集富集分析(gene set enrichment analysis, GSEA)鉴定共病核心生物通路以揭示 GERD 与 IPF 共病的生物学机制。综合网络药理学、分子对接、受试者操作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线、外部数据集验证和功能富集分析探索麦门冬汤干预共病的核心靶点及机制。从 Decode 获取血浆顺式蛋白质数量性状位点数据，从 IEU OpenGWAS 获取 GERD 和 IPF 的全基因组关联研究数据，利用孟德尔随机化(mendelian randomization, MR)验证麦门冬汤干预共病的核心靶点。结果 共得到 1 303 个共享 DEGs；静息树突状细胞、M0 期巨噬细胞、浆细胞和调节性 T 细胞在 GERD 与 IPF 中表达趋势相同；共病核心生物通路包括凝固、上皮间质转化、鼠类肉瘤病毒癌基因(kirsten rat sarcoma viral oncogene, KRAS)通路下调和血管生成等。209 个麦门冬汤有效成分作用于 16 个共病靶点，这些靶点主要富集在晚期糖基化终末产物及其受体、细胞周期、血小板活化等通路。分子对接、ROC 曲线、外部数据集和 MR 明确了 3 个共病核心靶点：III 型胶原蛋白的 $\alpha 1$ 链[collagen alpha-1 (III) chain, COL3A1]、组织蛋白酶 K(cathepsin K, CTSK)和半乳糖凝集素(galectin-7, LGALS7)。其中 COL3A1 与 GERD 和 IPF 发病呈负相关，LGALS7 与 GERD 和 IPF 发病呈正相关，CTSK 与 IPF 发病呈负相关、与 GERD 发病呈正相关。结论 促炎与抗炎免疫细胞失衡是 GERD 与 IPF 共病“中虚气逆”病机的生物学内涵，麦门冬汤可以通过调控免疫炎症等途径干预共病，丰富了“聚于胃，关于肺”理论的内涵，为共病机制及干预研究提供了参考。

关键词：聚于胃，关于肺；胃食管反流病；特发性肺纤维化；麦门冬汤；异病同治；III 型胶原蛋白的 $\alpha 1$ 链；组织蛋白酶 K；半乳糖凝集素

中图分类号：Q811.4；TP18；R285 文献标志码：A 文章编号：0253-2670(2025)06-2052-14

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.06.019

Exploring mechanism of Maimendong Decoction in treatment of gastroesophageal reflux disease and idiopathic pulmonary fibrosis under “gather in stomach and focus on lung”

WU Xuanyu, XIAO Xiang, CHEN Mengqiu, ZHU Yan, CHEN Jiajing, WANG Fei, YANG Han

Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, School of Clinical Medicine, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, China

Abstract: **Objective** To explore the biological connotation of “Zhongqi deficiency inverse” in gastroesophageal reflux disease (GERD) and idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) comorbidity from the perspective of “gathering in the stomach, focusing on the lung”. Moreover, it explores the mechanism of Maimendong Decoction (麦门冬汤) in the multimorbidity intervention. **Methods** GERD and IPF gene expression profiles were obtained from the Gene Expression Omnibus database to screen shared differentially expressed

收稿日期：2024-10-26

基金项目：国家自然科学基金面上项目(82174347, 82374403)；四川省中医药管理局面上项目(2023MS363)；成都中医药大学 2023 年度“杏林学者”学科人才青基进阶人才专项(QJJJ2023006)

作者简介：吴宣諭，硕士研究生。Tel: 13076054175 E-mail: w_syuanu@stu.cdutcm.edu.cn

***通信作者：**王 飞，教授，博士生导师，主要从事中医药防治呼吸病与老年病的临床与基础研究。E-mail: wangfei896@163.com

杨 晗，副教授，硕士生导师，主要从事中医药防治呼吸病与老年病的临床与基础研究。E-mail: 15882458490@163.com

genes (DEGs). Gene set enrichment analysis (GSEA) and immune cell infiltration identified core biological pathways to reveal the biological mechanism of GERD and IPF comorbidity. Network pharmacology, molecular docking, receiver operating characteristic (ROC) curve, external dataset validation and functional enrichment analysis were used to explore the core targets and mechanisms of Maimendong Decoction in the intervention of multimorbidity. The quantitative trait loci of plasma cis proteins were obtained from Decode, and the genome-wide association study data of GERD and IPF were obtained from IEU OpenGWAS. Mendelian randomization (MR) was used to verify the core targets of Maimendong Decoction in the intervention of comorbidities. **Results** A total of 1 303 shared DEGs were obtained. The expressions of resting dendritic cells, M0 phase macrophages, plasma cells, and regulatory T cells in GERD and IPF were similar. The core biological pathways of comorbidity include coagulation, epithelial-mesenchymal transition, downregulation of the kirsten rat sarcoma viral oncogene (KRAS) pathway, and angiogenesis. A total of 209 active components of Maimendong Decoction acted on 16 comorbidity targets, which were mainly enriched in advanced glycation end products and their receptors, cell cycle, platelet activation, and other pathways. Molecular docking, ROC curves, external datasets, and MR identified three core targets for comorbidity: collagen alpha-1 (III) chain was negatively correlated with GERD and IPF, galectin-7 was positively correlated with GERD and IPF, and cathepsin K was negatively correlated with IPF and positively correlated with GERD. **Conclusion** The imbalance of pro-inflammatory and anti-inflammatory immune cells is the biological connotation of the comorbidity of “Zhongqi deficiency inverse” in GERD and IPF. Maimendong Decoction can intervene with the comorbidity by regulating immune inflammation and other mechanisms, which enriches the connotation of the theory of “gathering in the stomach, focusing on the lung” and provides a reference for the study of the mechanism and intervention of the comorbidity.

Key words: gather in stomach and focus on lung; gastroesophageal reflux disease; idiopathic pulmonary fibrosis; Maimendong Decoction; homotherapy for heteropathy; collagen alpha-1 (III) chain; cathepsin K; galectin-7

特发性肺纤维化 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 是最常见的肺纤维化类型之一, 以进行性呼吸困难直至呼吸衰竭为主要表现, 因其病情不可逆, 中位生存期不足 5 年^[1], 常有“类肿瘤疾病”之称^[2-3], 属中医“肺痹”“肺痿”等范畴。胃食管反流病 (gastro-esophageal reflux disease, GERD) 是一种常见的消化系统疾病, 以慢性、反复性胃部灼热, 胃酸反流为主要特点, 严重影响患者生活质量, 属中医“吐酸”“胃痛”等范畴。流行病学研究发现, IPF 与 GERD 常呈共病状态, 约 90% 的 IPF 患者伴有 GERD^[4-5], 二者不仅有相同的危险因素 (年龄、饮食、肥胖、吸烟等), 还在病程转归中相互影响, 提示二者或许存在共同发病机制, 然而由于该机制不明, 临床诊疗面临着极大挑战。

针对不同疾病的共性病机, 中医学有“异病同治”之法, “聚于胃, 关于肺”则为 GERD 与 IPF 异病同治提供了理论支撑。《灵枢·脉经》中的“肺手太阴之脉, 起于中焦”及《素问·咳论篇》中的“此皆聚于胃, 关于肺, 使人多涕唾而面浮肿气逆也”等论述强调了肺胃在生理病理上的高度关联, 肺胃母子相生、经络相连, 胃失通降与肺失宣肃往往并见。二者共病核心病机在于“中虚气逆”, GERD 发病本于脾胃虚损, 胃气上逆, IPF 发病本于气阴亏耗, 肺气上逆, 而脾胃虚损, 母病及子可导致肺之气阴亏耗, 肺气上逆, 肺失宣肃又可影响脾胃气机。

《金匱要略·肺痿肺癰咳嗽上气病脉证治》中“大逆上气, 咽喉不利, 止逆下气者, 麦门冬汤主之”首载麦门冬汤主治气阴亏虚、虚火灼肺之虚热肺痿, 方中麦冬滋养肺胃之阴, 人参补益肺脾之气, 半夏归肺、胃二经, 善降逆下气, 粳米、大枣、甘草固护中焦, 全方共奏培土生金、止逆下气之功。大量临床证据表明^[6-8], 麦门冬汤不仅可治疗 IPF, 对于脾胃虚损, 胃气上逆之 GERD 亦有确切疗效。可见, IPF 与 GERD 共病符合中医“聚于胃, 关于肺”经典理论认识, 在中医学“异病同治”理论下, 二者必然存在共同生物学机制。

在前期研究中, 课题组发现 GERD 与 IPF 存在明确的因果关联, 然而二者共病机制尚不明确^[9]。本研究利用转录组学和全基因组关联研究 (genome-wide association studies, GWAS) 数据, 采用网络药理学、孟德尔随机化 (mendelian randomization, MR) 等手段, 挖掘共病机制, 丰富“聚于胃, 关于肺”理论内涵, 并探索麦门冬汤作用机制, 诠释“异病同治”科学内涵, 以期慢性共病诊疗及药物研发提供思路。

1 资料与方法

1.1 数据获取及差异表达基因 (differentially expressed genes, DEGs) 分析

从基因表达综合数据库 (gene expression omnibus, GEO) 获取 GERD (GSE39491) 和 IPF

(GSE10667) 基因表达谱。GSE39491 包括 40 例健康人(正常)和 40 例 GERD 患者的胃食管基因表达数据, GSE10667 包括 15 例健康人和 8 例 IPF 患者的肺组织基因表达数据。通过探针注释、背景校正、缺失值处理、数据标准化等处理, 以 $|\log_2 FC| \geq 1.3$ [FC 表示差异倍数 (fold change)], $P < 0.05$ 为阈值筛选 DEGs, 并提取 GERD 与 IPF 的共享 DEGs。

1.2 免疫细胞浸润与基因集富集分析 (gene set enrichment analysis, GSEA)

使用细胞亚群 RNA 分析工具 (cell-type identification by estimating relative subsets of RNA transcripts, CIBERSORT) 明确 GERD、IPF 的免疫细胞浸润特征。CIBERSORT 原始基因特征文件 LM22 用于计算正常人和 IPF、GERD 患者中 22 种免疫细胞比例。将共享 DEGs 和 MSigDB 下载的人类标志基因集上传到 GSEA 软件进行分析, 鉴定 GERD 和 IPF 富集的生物通路, 重叠通路中的基因用于后续分析。

1.3 “疾病-中药-成分-靶点”映射网络构建及功能富集分析

结合 TCMSP 平台与文献检索^[10-13], 根据口服生物利用度 $\geq 30\%$ 和类药性 ≥ 0.18 , 筛选麦门冬汤各药物有效成分。使用 TCMSP 和 Swisstarget prediction 平台获取各成分对应人源药物靶点。使用 Cytoscape 绘制“疾病-中药-成分-靶点”映射网络。通过 Metascape 平台进行基因本体论 (gene ontology, GO) 和京都基因与基因组百科全书 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 富集分析。

1.4 受试者操作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线绘制与表达验证

从 GEO 数据库获取 GERD (GSE13083) 和 IPF (GSE24206) 的基因表达谱作为外部数据集, 验证麦门冬汤干预 GERD 和 IPF 共享 DEGs 的表达。GSE13083 包括 7 例健康人和 7 例 GERD 患者的食管基因表达数据, GSE24206 包括 6 例健康人和 9 例 IPF 患者的肺组织基因表达数据。使用 Wilcoxon 秩和检验比较靶点在健康人与患者组织中的表达差异。运用 pROC 软件包绘制 ROC 曲线, 通过曲线下面积 (area under the curve, AUC) 评估各靶点对 GERD 和 IPF 的诊断效能, $AUC > 0.7$ 代表诊断效能良好。

1.5 分子对接

药物代表成分根据度值 (degree) 结合麦门冬汤

各药物指纹图谱确定^[14-15]。将药物代表成分作为配体, 从 PubChem 获取其 mol2 格式的 SDF 文件; 将“1.4”项中 $AUC > 0.7$ 的靶点作为受体, 从 PDB 数据库下载其 3D 晶体结构。使用 CB-Dock2 进行分子对接, 受体与配体之间的结合效能使用 Vina-Score 进行计算, 受体-配体结合能小于 -5 kcal/mol ($1 \text{ kcal} = 4.2 \text{ kJ}$) 表示二者可稳定对接。

1.6 MR 分析

1.6.1 GWAS 数据来源 以分子对接所得核心靶点为暴露因素, 疾病为结局, 通过 MR 明确对 IPF 与 GERD 均有致病作用的靶点。从 Decode 数据库获取 4 907 个血浆顺式蛋白质数量性状位点 (protein quantitative trait loci, pQTLs) 的 GWAS 数据。从 IEU OpenGWAS 数据库获取 IPF、GERD 的 GWAS 数据, finn_b_IPF 包括来自 1 028 例 IPF 患者与 196 986 例健康人的 16 380 413 个单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphisms, SNPs), ebi-a-GCST90018848 包括来自 32 957 例 GERD 患者与 434 296 例健康人的 24 173 002 个 SNPs。

1.6.2 数据分析 数据分析使用 R 软件 TwoSampleMR 软件包进行。工具变量筛选流程^[16]:

①筛选 $P < 5 \times 10^{-8}$ 的 SNPs; ②以 $r^2 = 0.01$, $\text{kb} = 500$ 为阈值进行连锁不平衡分析以保证 SNPs 相互独立; ③计算 F 统计值, 仅纳入 $F > 10$ 的 SNPs 作为工具变量; ④剔除回文 SNPs。采用逆方差加权法 (inverse variance weighted, IVW) 作为主要的 MR 分析方法, 结果以比值比 (odds ratio, OR) 和 95% 置信区间 (95% confidence interval, 95% CI) 表示。同时进行加权中位数法、简单众数法、MR-Egger 回归、加权众数法以评估 IVW 结果的稳健性。使用 MR-Egger 进行水平多效性测试。使用留一法 (leave-one-out sensitivity test, LOO) 逐一剔除 SNPs 后计算合并效应量, 检验研究结果的敏感性。 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

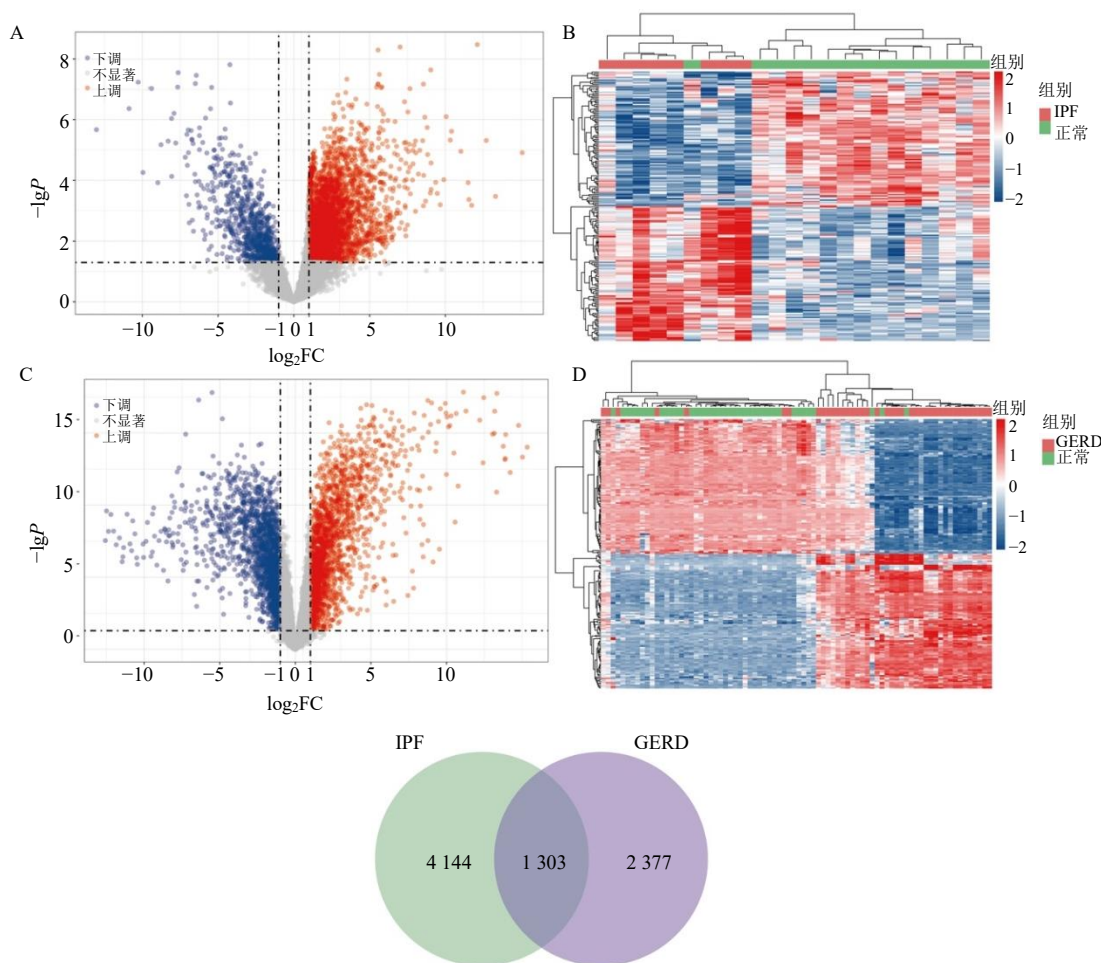
2 结果

2.1 IPF 与 GERD 共享 DEGs 鉴定

在 IPF 中鉴定出 5 446 个 DEGs, 其中上调基因 4 594 个, 下调基因 852 个 (图 1-A、B); 在 GERD 中鉴定出 3 680 个 DEGs, 其中上调基因 1 966 个, 下调基因 1 714 个 (图 1-C、D)。其中有 1 303 个共享 DEGs (图 1-E)。

2.2 免疫细胞浸润与 GSEA

将 1 303 个共享 DEGs 进行免疫细胞浸润分析, 以进一步发现 IPF 与 GERD 的潜在共同免疫学机



A-特发性肺纤维化 (IPF) -差异表达基因 (DEGs) 火山图; B-IPF-DEGs 热图; C-胃食管反流病 (GERD) -DEGs 火山图; D-GERD-DEGs 热图; E-Venn 图筛选共享 DEGs。

A-volcano map of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF)-differentially expressed genes (DEGs); B-heat map of IPF-DEGs; C-volcano map of gastro-esophageal reflux disease (GERD)-DEGs; D-heat map of GERD-DEGs; E-Venn plot of shared DEGs.

图 1 共享 DEGs 鉴定

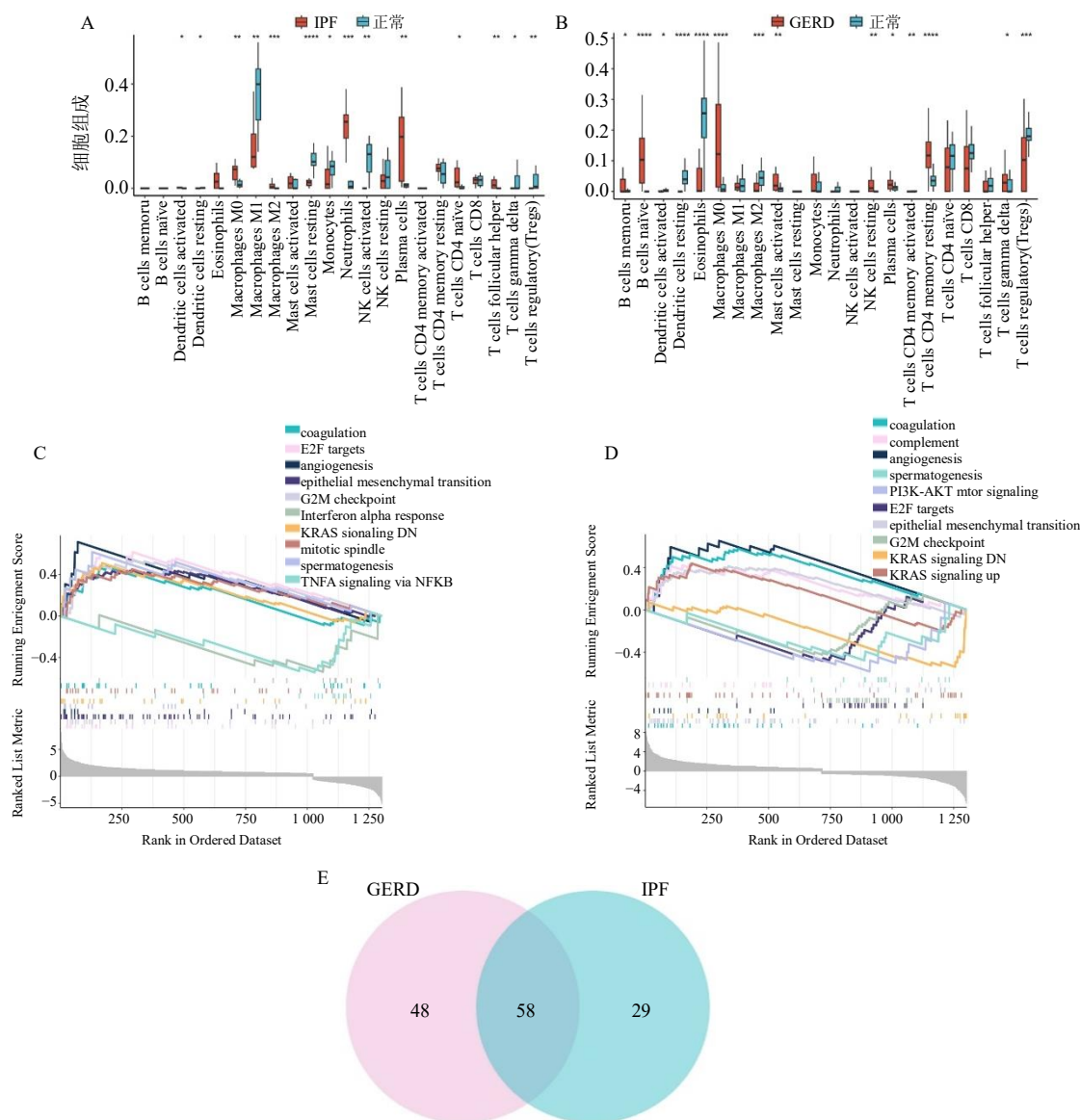
Fig. 1 Identification of shared DEGs

制。IPF 患者肺组织中活化/静息树突状细胞 (dendritic cells, DCs)、M0 型巨噬细胞、M1 型巨噬细胞、M2 型巨噬细胞、巨细胞、单核细胞、中性粒细胞、激活的自然杀伤细胞、浆细胞、CD4⁺T 细胞、滤泡辅助性 T 细胞、 $\gamma\delta$ T 细胞、调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Tregs) 等与正常组相比具有显著差异 (图 2-A)。与正常组相比, GERD 患者的记忆 B 细胞、初始 B 细胞、DCs、嗜酸性粒细胞、M0、M2 型巨噬细胞、活化巨细胞、静息自然杀伤细胞、浆细胞、活化/静息记忆 CD4⁺T 细胞、Tregs、 $\gamma\delta$ T 细胞表达情况具有显著差异 (图 2-B)。其中巨噬细胞、自然杀伤细胞、T 细胞、巨细胞、浆细胞等与 GERD、IPF 发病均有关。此外, 静息 DCs、M0 型巨噬细胞、浆细胞、Tregs 在 IPF 与 GERD 患者中表达趋势相

同, 可能是共病的潜在免疫学基础。GSEA 分析显示, IPF 与 GERD 发病均与凝固、上皮间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT)、鼠类肉瘤病毒癌基因 (kirsten rat sarcoma viral oncogene, KRAS) 通路下调、血管生成、E2F 转录因子家族、G₂/M 损伤检查点和精子发生等表型有关 (图 2-C、D)。将上述通路在 IPF、GERD 中的富集基因取交集, 进一步得到 56 个共享基因 (图 2-E)。

2.3 “疾病-中药-成分-靶点”映射网络

得到麦门冬汤 209 个有效成分, 其中麦冬 23 个、半夏 13 个、粳米 30 个、人参 22 个、大枣 29 个、甘草 92 个, 对应 4 511 个人源药物靶点, 其中 16 个靶点为“2.2”项中共享基因, “疾病-中药-成分-靶点”映射网络如图 3 所示。



A-IPF 免疫细胞浸润; B-GERD 免疫细胞浸润; C-IPF 的 GSEA 结果; D-GERD 的 GSEA 结果; E-Venn 图筛选 GSEA 中 IPF 与 GERD 的共享通路的基因; * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ **** $P < 0.0001$ 。

A-immune cell infiltration of IPF; B-immune cell infiltration of GERD; C-GSEA results of IPF; D-GSEA results of GERD; E-Venn map of screen genes sharing IPF and GERD pathways in GSEA; * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ **** $P < 0.0001$ 。

图 2 免疫细胞浸润与 GSEA 分析

Fig. 2 Immune cell infiltration and GSEA analysis

2.4 GO 与 KEGG 富集分析

将上述 16 个靶点进行 GO、KEGG 分析, 以明确麦门冬汤调控 GERD-IPF 共病的主要通路。KEGG 分析显示上述靶点主要富集在晚期糖基化终末产物 (advanced glycosylation end products, AGE)-晚期糖基化终末产物受体 (receptor for advanced glycation end products, RAGE)、细胞周期、血小板活化、孕激素介导的卵母细胞成熟、蛋白质消化吸收和松弛

素等通路 (图 4-A)。GO 分析显示上述靶点主要富集在胶原代谢与分解、细胞外基质组织和细胞周期等生物过程; 纺锤体微管、纤维胶原三聚体和含胶原的细胞外基质等细胞成分; 丝氨酸型 (内) 肽酶、水解酶活性、肽链内切酶活性和血小板衍生生长因子结合等分子功能 (图 4-B)。

2.5 ROC 曲线绘制与表达验证

绘制 16 个基因在 IPF 与 GERD 中的 ROC 曲

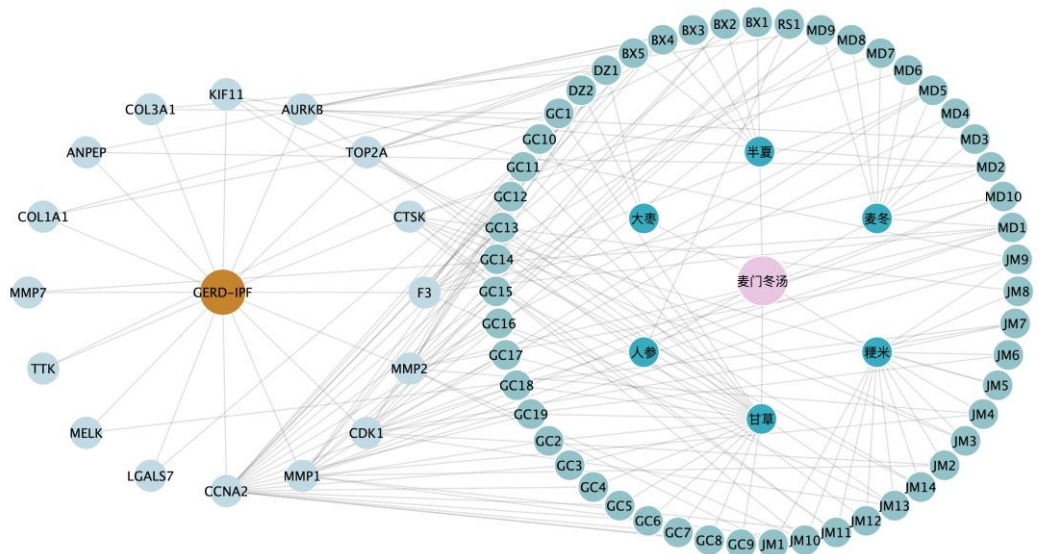
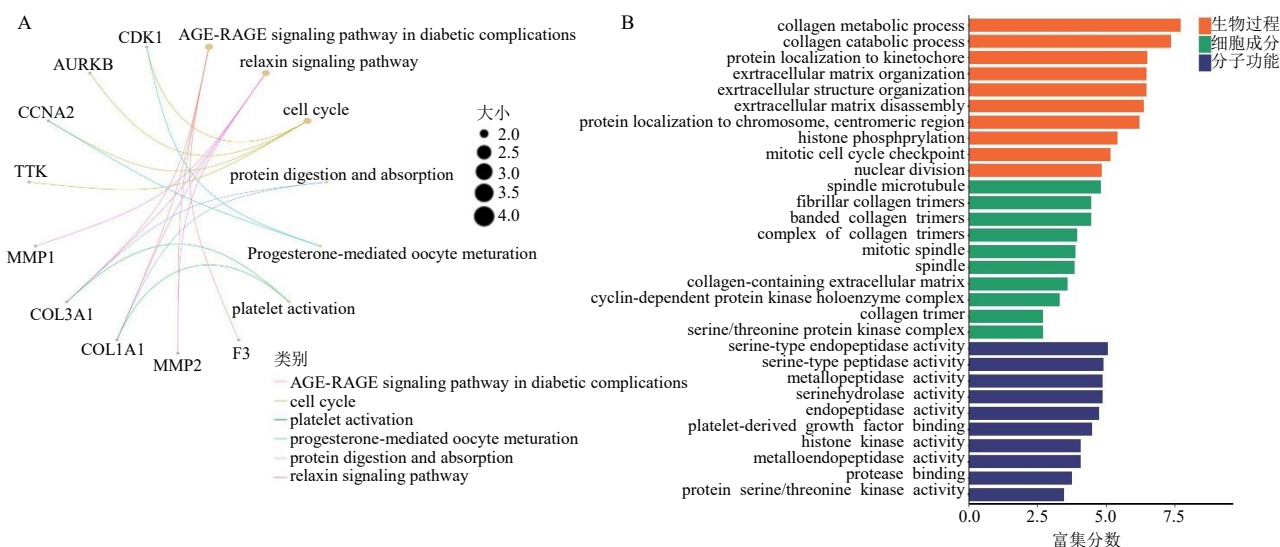


图 3 “疾病-中药-成分-靶点”映射网络

Fig. 3 Network of “disease-traditional Chinese medicine-component-target”



A-GO 功能分析; B-KEGG 通路富集分析。

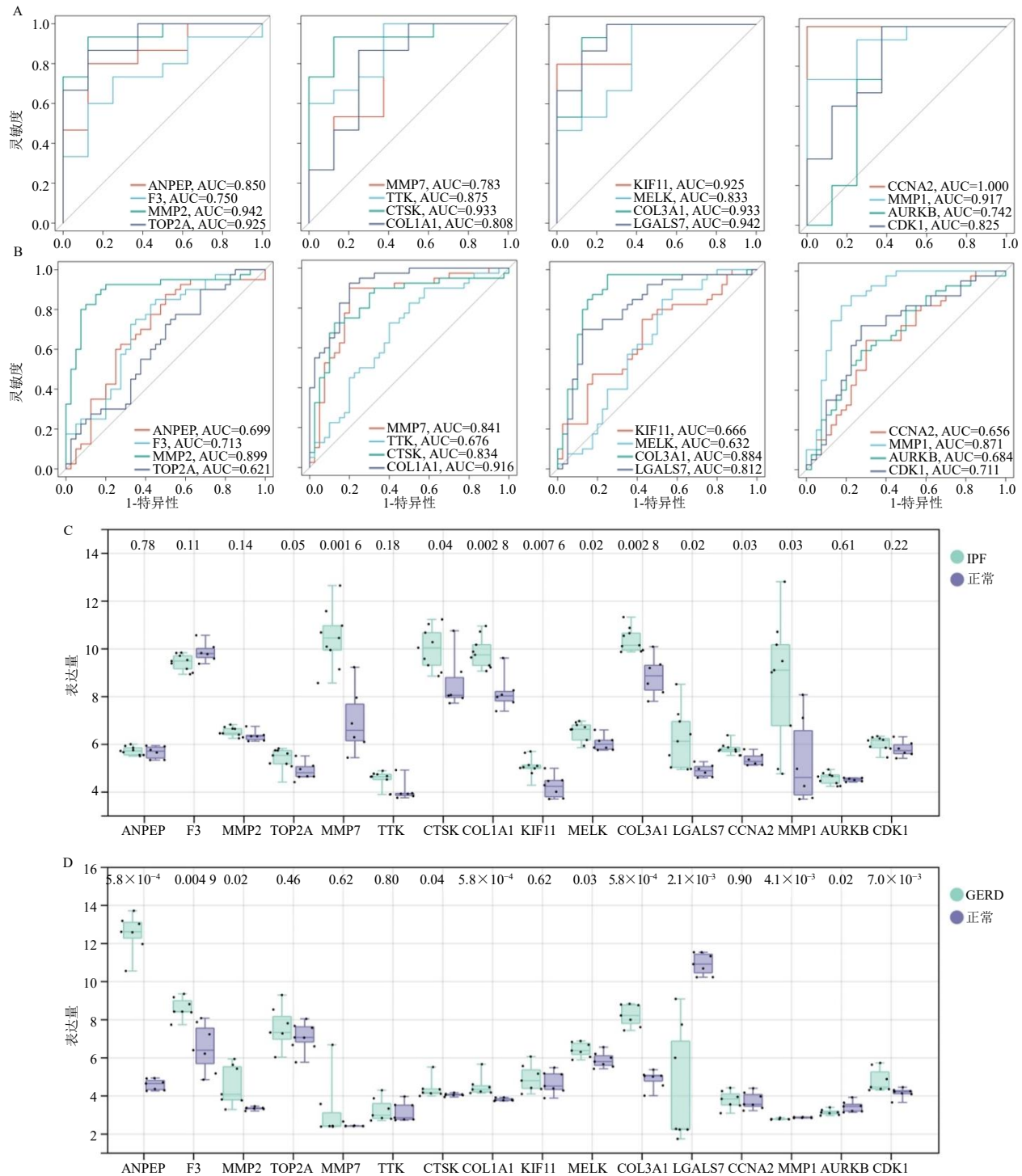
A-function anlysis of GO; B-enrichment analysis of KEGG.

图 4 药物-疾病靶点富集分析结果

Fig. 4 Enrichment analysis of drug-disease target

线, 评估其对 IPF (图 5-A) 和 GERD (图 5-B) 的诊断效能。16 个基因的 AUC 分别是丙氨酰氨基肽酶 (alanyl aminopeptidase, ANPEP, $AUC_{IPF}=0.85$, $AUC_{GERD}=0.70$)、凝血因子 III (coagulation factor III, F3, $AUC_{IPF}=0.75$, $AUC_{GERD}=0.71$)、基质金属蛋白酶 2 (matrix metalloproteinase 2, MMP2, $AUC_{IPF}=0.94$, $AUC_{GERD}=0.90$)、DNA 拓扑异构酶 II α (DNA Topoisomerase II alpha, TOP2A, $AUC_{IPF}=0.92$, $AUC_{GERD}=0.62$)、MMP7 ($AUC_{IPF}=0.78$,

$AUC_{GERD}=0.84$)、苏氨酸酪氨酸激酶 (threonine tyrosine kinase, TTK, $AUC_{IPF}=0.88$, $AUC_{GERD}=0.68$)、组织蛋白酶 K (cathepsin K, CTSK, $AUC_{IPF}=0.93$, $AUC_{GERD}=0.83$)、I 型胶原蛋白 $\alpha 1$ 链 [collagen alpha-1(I) chain, COL1A1, $AUC_{IPF}=0.81$, $AUC_{GERD}=0.92$]、驱动蛋白家族成员 11 (kinesin family member 11, KIF11, $AUC_{IPF}=0.93$, $AUC_{GERD}=0.67$)、母胚亮氨酸拉链激酶 (maternal embryonic leucine zipper kinase, MELK, $AUC_{IPF}=0.83$, $AUC_{GERD}=0.63$)、



A-IPF 的 ROC 曲线; B-GERD 的 ROC 曲线; C-IPF 外部队列验证; D-GERD 外部队列验证。
A-ROC curve of IPF; B-ROC curve of GERD; C-IPF external validation; D-GERD external validation.

图 5 诊断效能与外部验证

Fig. 5 Diagnostic efficacy and external validation

COL3A1 ($AUC_{IPF}=0.93$, $AUC_{GERD}=0.88$)、半乳糖凝集素 7 (galectin-7, LGALS7, $AUC_{IPF}=0.94$, $AUC_{GERD}=0.81$)、细胞周期蛋白 A2 (cyclin A2, CCNA2, $AUC_{IPF}=1.00$, $AUC_{GERD}=0.66$)、MMP1

($AUC_{IPF}=0.92$, $AUC_{GERD}=0.87$)、极光激酶 B (aurora kinase B, AURKB, $AUC_{IPF}=0.74$, $AUC_{GERD}=0.68$)、细胞周期依赖性激酶 1 (cyclin-dependent kinase 1, CDK1, $AUC_{IPF}=0.83$, $AUC_{GERD}=0.71$)。其中 F3、

MMP2、MMP7、CTSK、COL1A1、COL3A1、LGALS7、MMP1 和 CDK1 对两病均具有良好诊断效能。

在外部数据集中验证 16 个基因在 IPF 与 GERD 中的表达情况。在 IPF 中，*TOP2A*、*MMP7*、*CTSK*、*COL1A1*、*KIF11*、*MELK*、*COL3A1*、*LGALS7*、*CCNA2* 和 *MMP1* 表达上调(图 5-C)。在 GERD 中，*ANPEP*、*F3*、*MMP2*、*CTSK*、*COL1A1*、*MELK*、*COL3A1* 和 *CDK1* 表达上调，而 *AURKB*、*LGALS7* 和 *MMP1* 表达下调 (图 5-D)。其中 *CTSK*、*COL1A1*、*MELK*、

COL3A1、*LGALS7* 和 *MMP1* 在 GERD 和 IPF 中均存在表达量改变。结合 AUC 值，将 *CTSK*、*COL1A1*、*COL3A1*、*LGALS7* 和 *MMP1* 定义为共病核心靶点。

2.6 分子对接

麦门冬汤各药物代表成分(表 1)与共病核心靶点的分子对接结果显示，除 *COL3A1*、*LGALS7* 与香叶基丙酮外，其余成分-靶点结合能均<-5 kcal/mol，可形成稳定对接(图 6)。其中对接效果最稳定的是 β-胡萝卜素与 MMP1。

表 1 麦门冬汤干预 GERD-IPF 共病活性成分
 Table 1 Active components of Maidendong Decoction in intervention of GERD-IPF

中药	代表成分	分子式	摩尔质量/ (g·mol ⁻¹)	氢键受体 数量	氢键供体 数量	摩尔折射率/ (m ³ ·mol ⁻¹)	拓扑极性表面积/Å ²	生物利用度
甘草	甘草异黄酮 A (licoisoflavone A)	C ₂₀ H ₁₈ O ₆	354.35	6	4	99.73	111.13	0.55
大枣	β-胡萝卜素 (β-carotene)	C ₄₀ H ₅₆	536.89	0	0	191.61	0	0
麦冬	龙脑苷 (borneol 7-O-[β-D-apiofuranosyl-(1→6)]-β-D-glucopyranoside)	C ₂₁ H ₃₆ O ₁₀	448.51	10	6	105.43	158.3	0.55
半夏	黄芩素 (baicalein)	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	270.24	5	3	72.91	86.99	1
粳米	香叶基丙酮 (geranyl acetone)	C ₁₃ H ₂₂ O	194.31	1	0	63.86	17.07	0.55
人参	山柰酚 (kaempferol)	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	286.24	6	4	76.01	111.13	0.55

1 Å=0.1 nm.

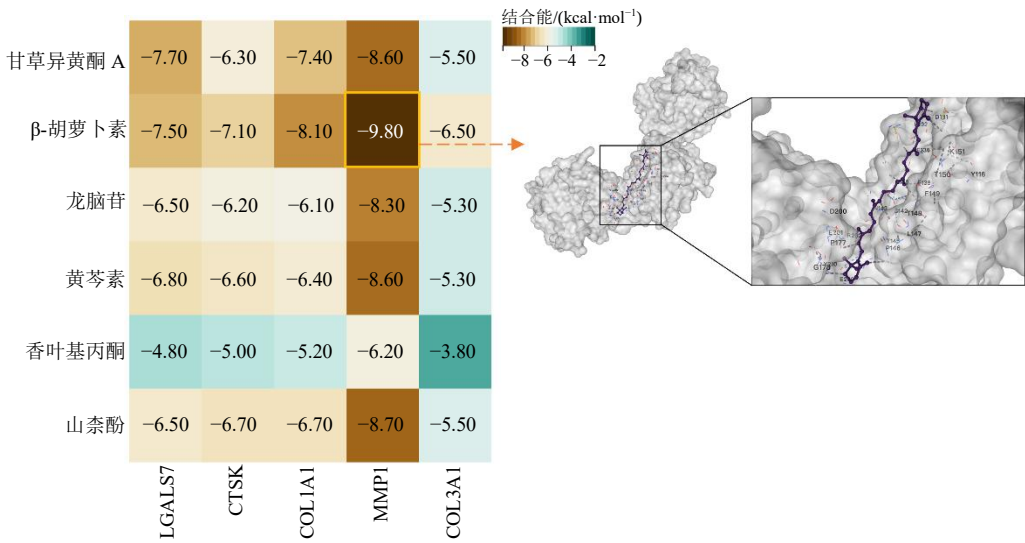


图 6 分子对接结果热图
 Fig. 6 Heatmap of molecular docking result

2.7 MR 分析

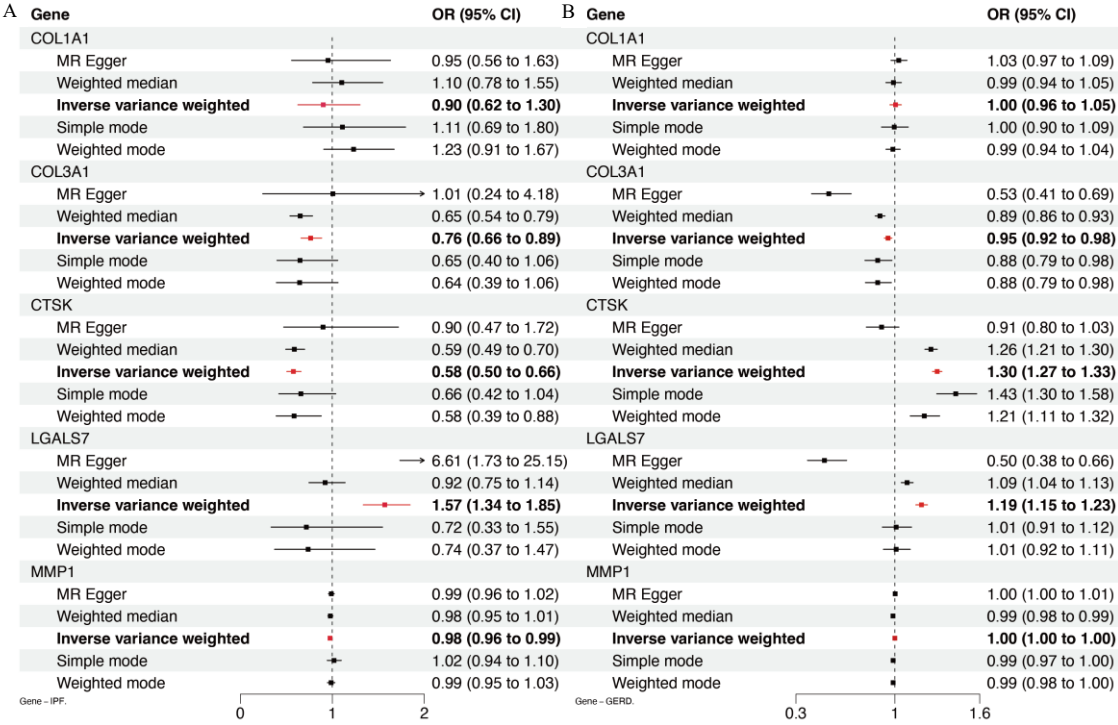
2.7.1 pQTLs 获取及工具变量筛选 为明确共病核心靶点在 IPF 和 GERD 中的致病作用，从 Decode 数据库获取了 *CTSK*、*COL1A1*、*COL3A1*、*LGALS7* 和 *MMP1* 的 GWAS 数据，进行染色体位点匹配与整合，得到 3 700 个 *F* 值在 29.71~5 316.44 的 SNPs。

2.7.2 MR 分析结果 IVW 分析结果显示，*COL3A1* (OR=0.76, 95% CI: 0.66~0.89, *P*<0.001)，*CTSK* (OR=0.58, 95% CI: 0.50~0.66, *P*<0.001)和 *MMP1* (OR=0.98, 95% CI: 0.96~0.99, *P*<0.05)与 IPF 发病呈负相关；*LGALS7* (OR=1.57, 95% CI: 1.34~1.85, *P*<0.001)与 IPF 发病呈正相关

(图 7-A)。COL3A1 与 GERD 发病呈负相关 (OR = 0.95, 95% CI: 0.93~0.98, $P < 0.001$), CTSK (OR = 1.30, 95% CI: 1.27~1.33, $P < 0.001$) 和 LGALS7 (OR = 1.19, 95% CI: 1.15~1.23, $P < 0.001$) 与 GERD 发病呈正相关 (图 7-B)。

在共病核心靶点与 IPF 的分析中, Cochrane’s Q 检验发现 COL1A1、LGALS7 和 MMP1 存在异质性, 但异质性的在 MR 分析中是可接受的, 且 LOO 检

验提示因果效应不受到单一 SNP 影响, MR-Egger-intercept 显示 $P_{LGALS7} = 0.04 < 0.05$ (表 2), 其余结果均表明 MR 结果不存在水平多效性。在共病核心靶点与 GERD 的分析中, Cochrane’s Q 检验发现, LGALS7 存在异质性 ($P_{LGALS7} = 0.00 < 0.05$), LOO 检验证明因果效应不受到单一 SNP 影响, MR-Egger-intercept 显示 P_{COL3A1} 、 P_{CTSK} 和 $P_{LGALS7} < 0.05$, 其余结果不存在水平多效性 (表 3)。



A-共病核心靶点对 IPF 的因果关联; B-共病核心靶点对 GERD 的因果关联。

A-causal association of comorbidity core targets to IPF; B-causal association of comorbidity core targets to GERD.

图 7 MR 分析结果

Fig. 7 Results of MR analysis

表 2 共病核心靶点对 IPF 因果关联的质量控制

Table 2 Quality control of causal association of comorbidity core targets to IPF

核心靶点	结局因素	SNP 个数	异质性检验			水平多效性 MR-Egger intercept
			LOO	Cochrane’s Q	P	
COL1A1	IPF	27	—	70.73	0.000	0.78
COL3A1		129	—	29.33	1.000	0.70
CTSK		136	—	21.79	1.000	0.17
LGALS7		221	—	323.41	0.000	0.04
MMP1		2 267	—	2 668.95	0.000	0.30

3 讨论

3.1 GERD 与 IPF 共病符合“聚于胃, 关于肺”中医认识, “中虚气逆”是其核心病机

“聚于胃, 关于肺”理论强调的肺胃相关已得到

广泛证实, 组胚学发现人体消化道和呼吸道胚层来源相同, 除鼻腔上皮外, 呼吸道上皮均由原始消化管内胚层分化而来。胃黏膜病变可影响肺功能并加重呼吸系统疾病^[17], 呼吸道损伤亦可调控胃蛋白酶

表 3 共病核心靶点对 GERD 因果关联的质量控制

Table 3 Quality control of causal association of comorbidity core targets to GERD

基因	结局因素	SNP 个数	异质性检验			水平多效性 MR-Egger intercept
			LOO	Cochrane's Q	P	
COL1A1	GERD	28	—	28.96	0.31	0.26
COL3A1		128	—	99.97	0.96	0.00
CTSK		148	—	62.95	1.00	0.00
LGALS7		230	—	493.55	0.00	0.00
MMP1		2 277	—	1 896.89	1.00	0.34

原产生影响胃黏膜状态^[18]。GERD 与 IPF 共病和“聚于胃，关于肺”理论具有高度趋同性：呼吸道症状是 GERD 最常见的食管外表现，食管括约肌松弛导致胃内容物反流至咽喉，沿气道入肺，刺激肺组织，引起“慢性炎症刺激-损伤组织修复-间质纤维化生”级联反应，是 IPF 的重要原因^[19-26]。而 IPF 肺顺应性减低导致的生物力学变化又对食管括约肌功能存在潜在影响。

《素问·举痛论》言：“百病生于气也”，GERD 与 IPF 核心病机均在于中虚气逆，前者责之脾胃，后者本于肺虚。贲门括约肌功能减退所致的抗反流屏障损伤是 GERD 发病关键，脾胃主肌肉，若气虚无以固摄、阴虚无以濡养，则周身肌肉受累，其中尤以贲门括约肌为先，其约束功能失常，必然发生反流。脾胃为气机升降枢纽，在饮食、情志刺激下，脾胃运化失司，气机升降失常，胃气不降反升，上犯食道、咽喉乃至息道^[27]，故见反酸、烧心、咽部异物感、咳嗽诸症。可见脾胃虚损是 GERD 发病始动因素，胃气上逆是其核心病理环节。临床证据亦表明以补中益气汤^[28]、麦门冬汤^[29]为代表的培土、降逆法对 GERD 疗效确切。IPF 病在肺络，络脉管腔狭小，气血流注相对不足。《六因条辨》云：“至虚之处便是容邪之处”，肺气不足，治节无权，津、血流通迟缓，则易停痰、成瘀，加之肺阴亏虚，肺络失养，虚火内生，肺失宣肃，肺气上逆，则见干咳短气、痰少而黏等症^[30]。IPF 乃本虚标实之证，虚在气阴亏耗，实在痰瘀互结，肺气上逆，故以补阳还五汤^[31]、麦门冬汤^[32]为代表的益气活血、养阴化痰法干预本病疗效确切。肺胃同气相求，二脏病变往往彼此伴随。若中虚气逆，胃腐熟水谷不及，脾不能散精于肺，肺失充养，则无以宣肃，气机上逆，而肺气上逆，无以通调水道，向下布散脾胃，又可加重脾胃虚损，胃失和降，如环无端。结合麦门冬汤干预 GERD 与 IPF 疗效确切，

在“异病同治”视域下，认为“中虚气逆”是二者共病核心病机。

3.2 促炎与抗炎免疫细胞失衡是 GERD 与 IPF 共病核心病理环节

课题组前期发现 GERD 增加 IPF 发生风险^[33]，本研究进一步探索其共病机制，发现二者存在促炎和抗炎免疫细胞亚群间的失衡^[34-35]，其中静息 DCs 和 Tregs 主要发挥抗炎作用，巨噬细胞可在不同刺激下发挥促炎或抗炎双向作用，可能是共病免疫学基础。DCs 主要分布在皮肤、呼吸道和消化道，通过识别病原体、释放抗炎细胞因子等途径抑制适应性免疫反应。DCs 在 GERD 中分布减少，导致局部免疫反应增强^[36]；IPF 静息 DCs 减少，活化 DCs 增多，后者可分泌 TGF- β 刺激成纤维细胞产生细胞外基质，损伤肺泡上皮和结构促进纤维化^[37]。Tregs 是一类辅助性 T 细胞，在限制过度炎症和维持免疫稳态中发挥重要作用。Tregs 对 IPF 具有双向作用：既可分泌转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 和血小板衍生生长因子- β (platelet derived growth factor, PDGF- β) 等炎症因子来促纤维化，又可促进肺泡 II 型上皮细胞增殖减轻纤维化^[38]；GERD 食管组织中富集的 Tregs 与其慢性炎症相关，可能机制是食管黏膜在胃酸刺激下的负反馈^[39-40]。巨噬细胞是专职吞噬细胞，在致纤维化因素刺激下，由 M0 静息状态极化为促炎的 M1 和抗炎的 M2 表型^[41]，在促炎与抗炎的长期博弈下，逐渐形成瘢痕^[42]，导致 IPF 发生；巨噬细胞在 GERD 食管黏膜中大量浸润，通过 M1 极化分泌肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 等促炎因子，加重黏膜炎症^[43]。此外，GERD 相关吸入综合征肺泡灌洗液中富含高水平载脂巨噬细胞^[44]，这可能是反流的胃内容物被气道巨噬细胞吞噬所致，可部分解释 GERD 诱发 IPF 机制。

3.3 促炎与抗炎免疫细胞失衡是共病“中虚气逆”病机的微观生物学基础

人体免疫系统具有监视、防御等作用,属中医学“气”的范畴。促炎与抗炎免疫细胞的生理性平衡是免疫系统功能正常发挥的前提。GERD 与 IPF 病程中,在致病因素(外邪、饮食、情志等)刺激下,促炎免疫细胞浸润以诱导炎症发生,抗炎免疫细胞反应性富集以限制过度炎症并维持免疫稳态。在促炎与抗炎免疫细胞长期、相对失衡的病理性博弈中,机体抗炎免疫细胞浸润不足导致促炎免疫细胞相对亢进,使机体处于慢性炎症状态,最终导致共病发生。“脾胃虚损-中气亏虚-母病及子”是 GERD 与 IPF 共病发生的始动因素,这与抗炎免疫细胞缺乏的病机实质契合;“胃气上逆-肺失充养-肺气上逆”是 GERD 与 IPF 共病发生的关键环节,这与促炎免疫细胞相对亢进的病机实质相符。据此认为,促炎与抗炎免疫细胞失衡是共病“中虚气逆”病机的微观生物学基础。

3.4 麦门冬汤可能通过调控免疫炎症等途径治疗 GERD 与 IPF 共病

麦门冬汤中麦冬滋养肺胃兼清虚火,人参补肺胃气,半夏降逆下气,粳米、大枣养阴润肺兼补益中气,甘草养胃气。全方甘能益阴,苦能降逆,补泄并用,共奏培土生金、降逆下气之功。研究表明,麦门冬汤不仅可通过调控免疫相关通路和靶点干预 PF、肺癌等疾病^[45-46],还可改善患者免疫功能^[47];除了下调 IPF 中磷脂酰肌醇-3-羟激酶(phosphatidylinositol-3-hydroxykinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt)/叉头框蛋白 O3a (forkhead box O3a, FOXO3a) 通路,抑制巨噬细胞 M2 极化^[48],还能下调血浆程序性细胞死亡蛋白 1 (programmed cell death protein 1, PD-1)⁺CD4⁺T 细胞和肺组织 PD-1、程序性细胞死亡配体 1 (programmed cell death ligand 1, PD-L1) 和 IL-17A 表达^[49],抑制免疫炎症反应。

本研究对麦门冬汤干预 GERD 与 IPF 共病机制进行探索,发现方中以山柰酚、黄芩素为代表的成分可能通过 COL3A1、CTSK 和 LGALS7 等靶点干预共病。山柰酚已被证实可抑制 T 淋巴细胞活化和增殖^[50],并降低 IPF 小鼠肺泡炎症细胞浸润^[51]。此外,山柰酚还可通过抑制以中性粒细胞为代表的炎症反应改善胃黏膜损伤^[52]。黄芩素的抗 PF 效应已得到证实^[53],且研究表明黄芩素可调控 Th1/2 细胞

相关蛋白表达^[54],抑制免疫炎症反应。COL3A1 编码 III 型胶原^[55],后者是 IPF 细胞外基质(extracellular matrix, ECM)主要成分,参与维持器官伸缩性、完整性,与细胞黏附、迁移、增殖与分化密切相关^[56]。此外, COL3A1 低表达可能延缓食管黏膜愈合而加剧 GERD^[57]。值得注意的是,有研究表明胶原蛋白沉积与反流所致的气道炎症相关^[58],可能是 GERD 促进 IPF 发生的重要中介。CTSK 具有胶原溶解活性,在肺成纤维细胞、支气管上皮中表达,具有维持肺稳态作用^[59]。CTSK 敲除的小鼠对博来霉素敏感性增高,表现出更显著的 ECM 沉积^[60]。LGALS7 可能通过调控 E-钙黏蛋白介导的巨噬细胞对凋亡细胞的吞噬作用来干预 PF^[61]。

功能富集分析发现麦门冬汤可能通过调控 AGE-RAGE、细胞周期和血小板活化等途径干预 GERD 与 IPF 共病。AGE-RAGE 与多种纤维化疾病相关^[62],主要机制是抑制 TGF- β 介导的细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)/丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinases, MAPK)和 Smad 通路干预上皮间质转化^[63]。AGE-RAGE 还能浓度相关性下调食管平滑肌核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 表达以调控食管蠕动^[64]。细胞周期调节分子在肺成纤维细胞中通过抑制 TGF- β /Smad 通路抗 PF^[65]。在 GERD 食管组织中亦可观察到异常表达的细胞周期调节蛋白(p21、p27、Ki-67)。IPF 肺组织在炎症期间募集大量血小板^[66],释放弹性蛋白酶促进纤维化,而富集的血小板又可协同中性粒细胞穿过内皮细胞进一步促进 PF。此外,食管上皮细胞异常表达的血小板脂氧合酶可通过调控细胞增殖与 ERK 介导的凋亡途径促进 GERD 进展^[67]。

4 结论

本研究在“聚于胃,关于肺”理论指导下,采用多学科交叉手段,结合临床证据与中医理论,认为“中虚气逆”是 GERD 与 IPF 共病核心病机,促炎与抗炎免疫细胞失衡则是共病“中虚气逆”病机的生物学基础。麦门冬汤可能通过调控包括免疫炎症在内的途径治疗 GERD 与 IPF 共病,为未来共病机制及干预研究提供了思路。但本研究尚存在一定局限性:结果主要通过分析转录组学和 GWAS 数据得出,且局限于当前 GERD、IPF 共病动物模型尚不完善,故部分结果尚缺乏文献佐证,需进一步

开展相关临床及基础研究证实。未来, 课题组将聚焦 GERD 与 IPF 共病, 在开展多中心、大规模临床研究的基础上, 结合基础实验对研究结果进行验证与拓展, 进一步丰富“聚于胃, 关于肺”中医原创理论的生物学内涵。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Ogawa T, Shichino S, Ueha S, *et al.* Macrophages in lung fibrosis [J]. *Int Immunol*, 2021, 33(12): 665-671.-
- [2] Aggarwal S, Mannam P, Zhang J H. Differential regulation of autophagy and mitophagy in pulmonary diseases [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2016, 311(2): L433-L452.
- [3] 马林纳, 王瑞, 苗明三. 基于数据挖掘的治疗肺纤维化中药用药规律分析 [J]. 中草药, 2020, 51(6): 1406-1411.
- [4] Khor Y H, Bissell B, Ghazipura M, *et al.* Antacid medication and antireflux surgery in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: A systematic review and Meta-analysis [J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2022, 19(5): 833-844.
- [5] Raghu G, Freudenberger T D, Yang S, *et al.* High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Eur Respir J*, 2006, 27(1): 136-142.
- [6] 黄恩流, 马长注, 焦明钊. 加味麦门冬汤治疗胃食管反流性咳嗽的临床观察 [J]. 内蒙古中医药, 2016, 35(14): 59-60.
- [7] 李仲全. 左金丸合麦门冬汤加减治疗胃食管反流病 60 例 [J]. 江西中医药, 2009, 40(6): 24-25.
- [8] 张亚娟, 刘颖. 吡非尼酮联合麦门冬汤治疗特发性肺纤维化的临床疗效观察 [J]. 包头医学, 2024, 48(2): 25-26.
- [9] Wu X Y, Xiao X, Fang H Y, *et al.* Elucidating shared biomarkers in gastroesophageal reflux disease and idiopathic pulmonary fibrosis: Insights into novel therapeutic targets and the role of angelicae sinensis Radix [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1348708.
- [10] 田卉玄. 粳米对白虎汤成分和作用的影响 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2022.
- [11] 蔡文琴, 洪丽霞, 吴生文, 等. 特香型白酒酿造用不同种类大米营养成分和挥发性香气成分的差异性分析 [J]. 中国酿造, 2022, 41(2): 29-33.
- [12] 郝雨, 焦其树, 周严严, 等. 麦冬与山麦冬饮片及标准汤剂的薄层色谱鉴别 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(15): 124-129.
- [13] 李小辉, 袁名睿, 陆雪萍, 等. 麦冬的化学成分研究 [J]. 中草药, 2021, 52(13): 3804-3809.
- [14] 吴晓纯, 陶晨璐, 范倩, 等. 经典名方麦门冬汤指纹图谱和多指标成分含量测定研究 [J]. 广东药科大学学报, 2024, 40(3): 33-43.
- [15] 王蓉蓉, 丁胜华, 胡小松, 等. 不同品种枣果活性成分及抗氧化特性比较 [J]. 中国食品学报, 2017, 17(9): 271-277.
- [16] 吴宣谕, 肖祥, 陈嘉靖, 等. 基于“肠-肺轴”探讨肠道菌群与特发性肺纤维化的遗传因果关联及干预中药预测 [J]. 中草药, 2024, 55(17): 5921-5937.
- [17] 忻晓霞, 丁瑞峰, 黎敏, 等. 慢性阻塞性肺疾病对大鼠胃黏膜化学屏障黏蛋白 5AC 的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(14): 2060-2063.
- [18] 史菲, 鄢孟洁. 上消化道黏膜病变对 COPD 患者肺功能及血气分析的影响 [J]. 广东医学, 2011, 32(8): 1020-1021.
- [19] Khor Y H, Bissell B, Ghazipura M, *et al.* Antacid medication and antireflux surgery in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: A systematic review and meta-analysis [J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2022, 19(5): 833-844.
- [20] Raghu G, Freudenberger T D, Yang S, *et al.* High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Eur Respir J*, 2006, 27(1): 136-142.
- [21] Baqir M, Vasirreddy A, Vu A N, *et al.* Idiopathic pulmonary fibrosis and gastroesophageal reflux disease: A population-based, case-control study [J]. *Respir Med*, 2021, 178: 106309.
- [22] Davis C S, Mendez B M, Flint D V, *et al.* Pepsin concentrations are elevated in the bronchoalveolar lavage fluid of patients with idiopathic pulmonary fibrosis after lung transplantation [J]. *J Surg Res*, 2013, 185(2): e101-108.
- [23] Lee J S, Song J W, Wolters P J, *et al.* Bronchoalveolar lavage pepsin in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Eur Respir J*, 2012, 39(2): 352-358.
- [24] Lozo Vukovac E, Lozo M, Mise K, *et al.* Bronchoalveolar pH and inflammatory biomarkers in newly diagnosed IPF and GERD patients: A case-control study [J]. *Med Sci Monit*, 2014, 20: 255-261.
- [25] Gavini S, Finn R T, Lo W K, *et al.* Idiopathic pulmonary fibrosis is associated with increased impedance measures of reflux compared to non-fibrotic disease among pre-lung transplant patients [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2015, 27(9): 1326-1332.
- [26] Soares R V, Forsythe A, Hogarth K, *et al.* Interstitial lung disease and gastroesophageal reflux disease: Key role of esophageal function tests in the diagnosis and treatment

- [J]. *Arq Gastroenterol*, 2011, 48(2): 91-97.
- [27] 尚奕晗, 张燕平, 杨荣刚, 等. 从气机升降论治咽喉反流性疾病 [J]. *中医杂志*, 2024, 65(16): 1717-1720.
- [28] 肖茹萍, 姜礼双, 崔亚, 等. 难治性胃食管反流病脾虚证 CYP2C19 基因表达及中药干预研究 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2018, 38(1): 25-28.
- [29] 张保国, 刘庆芳. 经方麦门冬汤现代研究与临床运用 [J]. *中成药*, 2011, 33(4): 671-674.
- [30] 邹吉宇, 庞立健, 吕晓东, 等. “肺虚络瘀”病机观与“机械应力异常”在特发性肺纤维化发病过程中的相关性 [J]. *中华中医药杂志*, 2024, 39(2): 686-689.
- [31] 苏健. 基于益气活血法应用补阳还五汤治疗特发性肺纤维化的临床研究及对其机制的实验探讨 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2023.
- [32] 白文梅, 王兵, 廖春燕. 麦门冬汤对特发性肺纤维化患者一氧化碳弥散量、血清 HA 水平及中医证候积分的影响 [J]. *四川中医*, 2019, 37(8): 92-95.
- [33] Wu X Y, Xiao X, Fang H Y, *et al.* Elucidating shared biomarkers in gastroesophageal reflux disease and idiopathic pulmonary fibrosis: Insights into novel therapeutic targets and the role of angelicae sinensis *Radix* [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1348708.
- [34] Mutsaers S E, Miles T, Prêle C M, *et al.* Emerging role of immune cells as drivers of pulmonary fibrosis [J]. *Pharmacol Ther*, 2023, 252: 108562.
- [35] Leech T, Peiris M. Mucosal neuroimmune mechanisms in gastro-oesophageal reflux disease (GORD) pathogenesis [J]. *J Gastroenterol*, 2024, 59(3): 165-178.
- [36] Ustaoglu A, Daudali F A, D’Afflitto M, *et al.* Identification of novel immune cell signature in gastroesophageal reflux disease: Altered mucosal mast cells and dendritic cell profile [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1282577.
- [37] Yuan Y. Imbalance of dendritic cell function in pulmonary fibrosis [J]. *Cytokine*, 2024, 181: 156687.
- [38] Wang F Q, Xia H F, Yao S L. Regulatory T cells are a double-edged sword in pulmonary fibrosis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 84: 106443.
- [39] Jetté M E, Seroogy C M, Thibeault S L. Laryngeal T regulatory cells in the setting of smoking and reflux [J]. *Laryngoscope*, 2017, 127(4): 882-887.
- [40] Tantibhaedhyangkul U, Tatevian N, Gilger M A, *et al.* Increased esophageal regulatory T cells and eosinophil characteristics in children with eosinophilic esophagitis and gastroesophageal reflux disease [J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2009, 39(2): 99-107.
- [41] Du S L, Zhou Y T, Hu H J, *et al.* Silica-induced ROS in alveolar macrophages and its role on the formation of pulmonary fibrosis via polarizing macrophages into M2 phenotype: A review [J]. *Toxicol Mech Methods*, 2024: 1-12.
- [42] Zhang L, Wang Y, Wu G R, *et al.* Macrophages: Friend or foe in idiopathic pulmonary fibrosis? [J]. *Respir Res*, 2018, 19(1): 170.
- [43] 杜梦蝶, 王伟, 付文尚, 等. 疏肝和胃方通过抑制 NF- κ B 通路调控 M1 巨噬细胞极化对反流性食管炎大鼠食管黏膜炎症的影响 [J]. *上海中医药杂志*, 2024, 58(5): 66-72.
- [44] Abdallah A F, El-Desoky T, Fathi K, *et al.* Gastroesophageal reflux disease associated infantile wheezing: phenotype characteristics and effect of antireflux medications [J]. *Indian J Pediatr*, 2016, 83(12): 1503-1504.
- [45] 杨晓慧, 臧海洋, 顾小侠, 等. 麦门冬汤基于调节肿瘤相关巨噬细胞表型抑制肺癌增殖转移的机制研究 [J]. *辽宁中医杂志*, 2022, 49(9): 148-151.
- [46] 王梦琪. 麦门冬汤调节上皮间质转化和 Th1/Th2 细胞平衡防治慢阻肺合并肺癌的机制研究 [D]. 开封: 河南大学, 2021.
- [47] 王鑫. 麦门冬汤合百合固金汤配合吉非替尼对老年晚期非小细胞肺癌患者免疫功能的影响 [J]. *光明中医*, 2020, 35(3): 421-423.
- [48] He S S, Shen M M, Zhang L, *et al.* Maimendong decoction regulates M2 macrophage polarization to suppress pulmonary fibrosis via PI3K/Akt/FOXO3a signalling pathway-mediated fibroblast activation [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 319(Pt 3): 117308.
- [49] 徐梦真, 刘传国, 巩丽丽, 等. 基于 PD-1/PD-L1 信号通路探讨麦门冬汤对特发性肺纤维化小鼠的影响 [J]. *中成药*, 2024, 46(2): 437-443.
- [50] 慕静静, 曾耀英, 黄秀艳, 等. 山奈酚对小鼠 T 淋巴细胞体外活化、增殖和细胞周期的影响 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2009, 25(12): 1106-1108.
- [51] Zhang X X, Xie Y Z, Cai Y, *et al.* RNA-seq analysis and *in vivo* experiments identified the protective effect of kaempferol on idiopathic pulmonary fibrosis by regulating the PPARG/TNC signaling pathway to reduce ECM deposition [J]. *Food Funct*, 2024, 15(24): 12193-12209.
- [52] Kim H R, Kim M C, Kang E J, *et al.* The gastroprotective effect of *Sicyos angulatus* against hydrochloric acid/ethanol-induced acute gastritis and gastric ulcer in mice [J]. *J Med Food*, 2024, 27(12): 1219-1230.
- [53] 曾珠, 王飞, 张巍, 等. 补阳还五汤联合黄芩素对肺纤维化大鼠炎症因子表达的影响研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(1): 29-31.
- [54] 匡哲, 郭慧丽, 张永潮, 等. 黄芩素对溃疡性结肠炎大

- 鼠 Th1/2 细胞相关蛋白表达及血清肥胖抑制素和 5-羟色胺水平的影响 [J]. 中国临床研究, 2024, 37(6): 895-900.
- [55] Kuivaniemi H, Tromp G. Type III collagen (COL3A1): Gene and protein structure, tissue distribution, and associated diseases [J]. *Gene*, 2019, 707: 151-171.
- [56] Kim J K, Xu Y, Xu X J, *et al.* A novel binding site in collagen type III for integrins $\alpha 1\beta 1$ and $\alpha 2\beta 1$ [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(37): 32512-32520.
- [57] Asling B, Jirholt J, Hammond P, *et al.* Collagen type III $\alpha 1$ is a gastro-oesophageal reflux disease susceptibility gene and a male risk factor for hiatus hernia [J]. *Gut*, 2009, 58(8): 1063-1069.
- [58] Bobadilla J L, Jankowska-Gan E, Xu Q Y, *et al.* Reflux-induced collagen type v sensitization: Potential mediator of bronchiolitis obliterans syndrome [J]. *Chest*, 2010, 138(2): 363-370.
- [59] Srivastava M, Steinwede K, Kiviranta R, *et al.* Overexpression of cathepsin K in mice decreases collagen deposition and lung resistance in response to bleomycin-induced pulmonary fibrosis [J]. *Respir Res*, 2008, 9(1): 54.
- [60] Bühling F, Röcken C, Brasch F, *et al.* Pivotal role of cathepsin K in lung fibrosis [J]. *Am J Pathol*, 2004, 164(6): 2203-2216.
- [61] Advedissian T, Proux-Gillardeaux V, Nkosi R, *et al.* E-cadherin dynamics is regulated by galectin-7 at epithelial cell surface [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 17086.
- [62] Yamaguchi K, Iwamoto H, Mazur W, *et al.* Reduced endogenous secretory RAGE in blood and bronchoalveolar lavage fluid is associated with poor prognosis in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Respir Res*, 2020, 21(1): 145.
- [63] Song J S, Kang C M, Park C K, *et al.* Inhibitory effect of receptor for advanced glycation end products (RAGE) on the TGF- β -induced alveolar epithelial to mesenchymal transition [J]. *Exp Mol Med*, 2011, 43(9): 517-524.
- [64] Yu T, Zheng Y P, Wang Y, *et al.* Advanced glycation end products interfere with gastric smooth muscle contractile marker expression via the AGE/RAGE/NF- κ B pathway [J]. *Exp Mol Pathol*, 2017, 102(1): 7-14.
- [65] Penke L R K, Matias G T, Ballinger M N. Pumping the brakes on pulmonary fibrosis: A new role for regulator of cell cycle [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2022, 66(2): 113-114.
- [66] Chong D L W, Mikolasch T A, Sahota J, *et al.* Investigating the role of platelets and platelet-derived transforming growth factor- β in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2023, 325(4): L487-L499.
- [67] Jacekiewicz K, Iżycka-Ėwieszewska E, Janiak M, *et al.* Platelet 12-lipoxygenase and stem cells in Barrett's esophagus [J]. *Oncol Lett*, 2010, 1(5): 789-791.

[责任编辑 潘明佳]