

基于“见肾之病，知肾传心”探讨估算肾小球滤过率与冠状动脉性疾病的因果关联及干预中药预测

邹钰煊¹，柳诗意^{1*}，李海涛^{2*}

1. 中国中医科学院西苑医院，北京 100091

2. 大庆市中医医院，黑龙江 大庆 163001

摘要：目的 基于“见肾之病，知肾传心”理论，采用孟德尔随机化（Mendelian randomization, MR）方法探讨估算肾小球滤过率（estimate glomerular filtration rate, eGFR）与冠状动脉疾病（coronary artery disease, CAD）之间的遗传因果关系，并预测其潜在的中药干预策略。方法 从 IEU OpenGWAS 数据库获取 eGFR 与 CAD 的全基因组关联研究（genome-wide association studies, GWAS）数据，主要利用 R 软件 TwoSampleMR 包进行 MR 分析及结果的稳健性评估。通过 Ensembl 数据库预测工具变量的邻近基因（instrumental variable nearby genes, IVNGs），基于 IVNGs 进行功能富集分析，并分别借助比较毒性基因组学数据库（Comparative Toxicogenomics Database, CTD）和中药化学成分数据库（Database of Chemical Ingredients of Traditional Chinese Medicine, ITCM）预测相关化学成分及潜在中药。采用古今医案云平台（V2.3.9）对中药进行统计分析，以探讨其理法方药特点。结果 MR 逆方差加权（inverse variance weighted, IVW）分析显示 eGFR 与 CAD 存在负向因果关联（ $\beta = -0.231$, $P = 1.863 \times 10^{-5}$ ）。稳健性分析未发现显著异质性及水平多效性。富集分析提示相关机制主要涉及胰岛素分泌、钙离子信号及依赖环磷酸鸟苷（cyclic guanosine monophosphate, cGMP）的蛋白激酶（cyclic guanosine monophosphate-protein kinase G, cGMP-PKG）信号通路。中药聚类分析显示，前 40 味高频中药可分为 5 大类，其药性以平为主，温、寒次之；药味以苦为主，甘、辛次之；归经以肝为主，肺、脾、胃次之；功效以清热为主，祛湿及补虚次之。经典名方识别显示，前 20 味中药中黄芪、炙甘草、人参、陈皮、柴胡和白术为核心药物，相关方剂包括补中益气汤、升阳益胃汤、香砂六君子汤、完带汤和参苓白术散等。结论 在“见肾之病，知肾传心”理论指导下，证实 eGFR 与 CAD 存在负向遗传因果关系，其机制可能涉及胰岛素分泌、钙离子信号及 cGMP-PKG 信号通路。结合中药预测结果，初步探讨了中医药干预 eGFR 相关 CAD 的辨证思路及现存不足。

关键词：孟德尔随机化；估算肾小球滤过率；冠状动脉疾病；中药预测；心肾相关；黄芪；甘草；人参；陈皮；柴胡；白术

中图分类号：R285 **文献标志码：**A **文章编号：**0253-2670(2025)23-8669-16

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.23.018

Exploring causal association between estimated glomerular filtration rate and coronary artery disease and predicting interventional traditional Chinese medicine based on “seeing kidney disease, knowing kidney transmission to heart”

ZOU Yuxuan¹, LIU Shiyi¹, LI Haitao²

1. Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China

2. Daqing City Hospital of Traditional Chinese Medicine, Daqing 163001, China

Abstract: Objective Based on the theory of “seeing kidney disease, knowing it may affect the heart”, this study employed Mendelian randomization (MR) to explore the genetic causal relationship between estimated glomerular filtration rate (eGFR) and coronary artery disease (CAD), and to predict potential Chinese herbal interventions. **Methods** Genome-wide association study (GWAS) data for

收稿日期：2025-09-15

基金项目：中国中医科学院西苑医院院内课题临床科研一体化平台建设项目（XYZX0405-22）

作者简介：邹钰煊（1998—），硕士研究生，研究方向为中医药防治肾病内分泌疾病。E-mail: zouyuxuan1204@163.com

*通信作者：李海涛（1972—），科主任，研究方向为中医药防治内分泌疾病。E-mail: lihaitao1972@163.com

柳诗意（1985—），硕士研究生导师，研究方向为中医药防治肾病内分泌疾病。E-mail: liushiyi928@163.com

eGFR and CAD were obtained from the IEU OpenGWAS database. MR analysis and robustness evaluation were primarily conducted using the TwoSampleMR package in R. Instrumental variable nearby genes (IVNGs) were predicted via the Ensembl database. Functional enrichment analysis was performed based on IVNGs, and related chemical components and potential Chinese herbs were predicted using the Comparative Toxicogenomics Database (CTD) and the database of chemical Ingredients of Traditional Chinese Medicine (ITCM) respectively. The Ancient and Modern Medical Case Cloud Platform (V2.3.9) was used for statistical analysis of herbs to investigate their characteristics of principles, methods, formulas, and applications in treatment. **Results** Inverse variance weighted (IVW) analysis in MR indicated a negative causal association between eGFR and CAD ($\beta = -0.231$, $P = 1.863 \times 10^{-5}$). Robustness analysis showed no significant heterogeneity or horizontal pleiotropy. Enrichment analysis suggested that the mechanisms primarily involve insulin secretion, calcium ion signaling, and cyclic guanosine monophosphate-protein kinase G (cGMP-PKG) signaling pathways. Herbal cluster analysis revealed that the top 40 high-frequency herbs could be categorized into five major types. Their properties were mainly neutral, followed by warm and cold, flavors were predominantly bitter, followed by sweet and pungent, meridian tropism was primarily liver, followed by lung, spleen, and stomach, efficacy was mainly clearing heat, followed by eliminating dampness and tonifying deficiency. Classical formula identification based on the top 20 herbs highlighted six core herbs: Huangqi (*Astragali Radix*), Zhigancao (*Glycyrrhizae Radix et Rhizoma Praeparata cum Melle*), Renshen (*Ginseng Radix et Rhizoma*), Chenpi (*Citri Reticulatae Pericarpium*), Chaihu (*Bupleuri Radix*), and Baizhu (*Atractylodis Macrocephalae Rhizoma*). Related classical formulas included Buzhong Yiqi Decoction, Shengyang Yiwei Decoction, XiangshaLiujunzi Decoction, Wandai Decoction, and Shenling Baizhu Powder, among others. **Conclusion** Guided by the theory of “seeing kidney disease, knowing it may affect the heart”, this study confirmed a negative genetic causal relationship between eGFR and CAD, potentially mediated through insulin secretion, calcium signaling, and cGMP-PKG signaling pathways. Based on herbal predictions, the study preliminarily discusses the syndrome differentiation ideas and current limitations of traditional Chinese medicine in intervening in CAD related to eGFR.

Key words: Mendelian randomization; estimate glomerular filtration rate; coronary artery disease; traditional Chinese medicine prediction; heart and kidney related; *Astragali Radix*; *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma Praeparata cum Melle*; *Ginseng Radix et Rhizoma*; *Citri Reticulatae Pericarpium*; *Bupleuri Radix*; *Atractylodis Macrocephalae Rhizoma*

慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 是指由各种原因引起的肾脏结构和功能障碍超过 3 个月, 表现为肾小球滤过率 (glomerular filtration rate, GFR) 下降 [$<60 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$]、血液或尿液成分异常, 以及影像学检查异常^[1]。其中, 估算肾小球滤过率 (estimate glomerular filtration rate, eGFR) 是评估和管理 CKD 的核心指标, 它不仅用于诊断, 更是对病情进行分期 (G1~G5 期)、预测预后、指导药物调整和评估心血管风险的定量依据^[2]。全球成人 CKD 患病率已达 9.1%, 中国患者群体更突破 1.2 亿^[3]。预计到 2050 年, 全球范围内 CKD 的发病率、患病率、死亡率以及伤残调整生命年 (disability-adjusted life years, DALYs) 在男性和女性中均将持续上升^[4]。心血管病变是 CKD 患者的主要并发症之一, 也是最常见的死因, 并且冠状动脉疾病 (coronary artery disease, CAD) 是心血管疾病中最常见的。研究显示, 随着肾功能的恶化, 血液透析患者的动脉粥样硬化和血管钙化程度比透析前患者更重, 且动脉粥样硬化往往发展更为迅速。动脉粥样硬化及血管钙化不仅增加血管壁的硬度, 还导致心脏收缩的后负荷增加, 重要脏器灌注

不足, 进而增加心血管事件的发生率和死亡率^[5]。研究如何有效预防和管理心肾共病, 是从源头降低整体疾病负担的关键。

中医药源远流长, 历经数千年的实践检验, 在慢性疾病的防治领域展现出独特优势。《金匱要略》有云: “夫治未病者, 见肝之病, 知肝传脾, 当先实脾……余藏准此”。本研究根据五行生克平衡理论推理出: “见肾之病, 知肾传心, 当先养心。” 该观点不仅为心肾共病的研究带来了启发更丰富了 “心肾共病” “既病防变” 的中医理论。现代研究同样发现, CKD 和 CAD 的发生和发展有着密切的关系, 两者在遗传上不仅各有特点, 还存在一些共享的遗传机制^[6]。中药汤剂及中成药在本病的治疗中具有显著优势, 但诊疗方案的规范化与统一仍需进一步研究和实践^[7]。

本研究应用孟德尔随机化 (Mendelian randomization, MR) 方法, 旨在从遗传层面探讨 eGFR 与 CAD 之间的因果关联。此外, 通过筛选有效的工具变量的邻近基因 (instrumental variable nearby genes, IVNGs), 进一步结合富集分析, 系统揭示 eGFR 与 CAD 关联的潜在生物学机制。在此基

基础上, 依托 IVNGs 及公共数据库资源, 预测可能干预 eGFR 相关 CAD 的化合物及中药候选成分, 为实现 eGFR 降低相关性冠心病的中医精准靶向治疗提供理论依据与用药参考。该研究不仅有助于深化对心肾共病机制的理解, 也为中医药的传承创新与现代化发展提供了具有前景的新思路和研究范式。

1 资料与方法

1.1 研究设计

本研究采用双样本 MR 方法, 系统评估 eGFR 与 CAD 间的因果关系。研究设计如下: 以 eGFR 作为暴露因素, 筛选其全基因组显著关联的单核苷酸多态性 (single-nucleotide polymorphism, SNP) 作为工具变量 (instrumental variables, IVs)。工具变量需满足以下标准: ①与 eGFR 显著相关 ($P < 5 \times 10^{-8}$); ②独立于已知混杂因素 (如高血压、糖尿病等); ③不存在水平多效性, 即工具变量仅通过 eGFR 影响 CAD^[8]。采用 Two Sample MR 包进行两样本 MR 分析, 确保遗传变异的随机分配特性能够模拟随机对照试验, 减少混杂偏倚的影响。因果推断方法综合运用逆方差加权法 (inverse variance weighting, IVW)、加权中位数法和 MR-Egger 回归等方法, 全面评估 eGFR 与 CAD 之间的因果关系及其影响方向; 通过 Cochran's Q 检验评估工具变量间的异质性, 确保分析结果的可靠性; 采用 MR-Egger 回归和留一法分析 (leave-one-out analysis) 验证结果的稳健性; 使用 MR-多效性残差和与离群值法 (MR-pleiotropy residual sum and outlier, MR-PRESSO) 检测多效性偏倚, 进一步确保因果推断的准确性^[9]。MR 三大假设见图 1。通过功能富集分析探索机制并对筛选出的 IVNGs 进行蛋白质互作网络 (protein-protein interaction, PPI) 构建, 揭示 eGFR 介导 CAD 的关键分子通路^[10]; 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) 功能富集分析, 明确 eGFR 与 CAD 关联的潜在生物学机制^[11]。预测潜在干预化合物及中药并进行聚类分析, 为 eGFR 介导 CAD 的干预治疗提供理论依据。

1.2 数据来源

eGFR 和 CAD 的 GWAS 汇总数据均来源于 IEU GWAS 数据库 (<https://gwas.mrcieu.ac.uk/>)。其中 eGFR 的遗传信息 (ID: ieu-a-1284) 来源于东亚

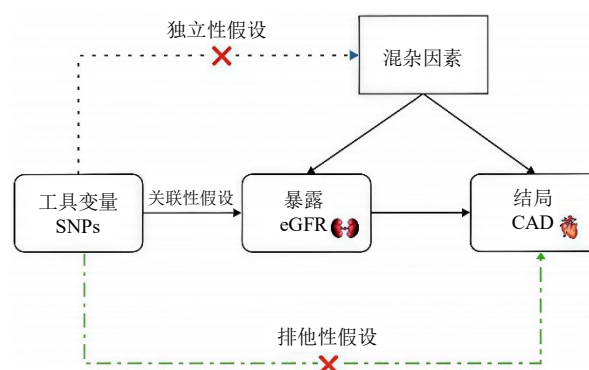


图 1 MR 三大假设示意图

Fig. 1 Schematic diagram of three major assumptions of MR

人种, 包含 143 658 个样本以及 5 961 601 个 SNPs; CAD 的遗传信息 (ID: bbj-a-159) 同样来源于东亚人种, 包含 212 453 个样本以及 8 881 048 个 SNPs。暴露与结局人群均为东亚人种。原始 GWAS 研究已获得相应机构伦理委员会的批准, 确保了研究的合规性和数据的合法性。本研究仅使用汇总数据, 未涉及个体水平数据, 因此无需额外的伦理委员会审批。

1.3 IVs 选择

为确保满足 MR 研究的 3 个核心假设 (相关性假设、独立性假设和排他性假设), 以 $P < 5 \times 10^{-8}$ 为标准, 筛选出与 eGFR 显著相关的 SNPs 作为初步的 IVs; 设置去除连锁不平衡 (linkage disequilibrium, LD) 系数 $r^2 = 0.001$, 区域宽度 (kilobase pair, kb) = 10 000, 通过去除连锁不平衡的 SNPs, 确保所选 IVs 之间相互独立, 避免因连锁不平衡导致的等位基因非随机分布, 从而满足独立性假设; 剔除弱 IVs, 计算 F 统计量以评估 IVs 与暴露因素的相关性。

$$F = (\beta / SE)^2$$

β 为 SNP 对暴露因素的效应值, SE 为标准误

若 $F < 10$, 提示该 SNP 为弱 IVs, 需予以剔除, 以避免弱工具变量偏倚, 进一步确保 IVs 与暴露因素的强相关性^[12]。应用 LDtrait 平台 (<https://ldlink.nih.gov/?tab=ldtrait>) 进行常见混杂因素相关 SNP 的排除。

1.4 统计学分析

1.4.1 MR 分析 在 MR 分析中, 筛选后的 SNPs 作为 IVs 用于评估暴露因素与疾病之间的因果关系。本研究主要采用 IVW 进行遗传因果效应评估,

同时结合其他方法进行稳健性检验。IVW 是一种固定效应模型,假设所有 SNPs 均为有效的 IVs,即满足相关性、排他性和独立性假设。IVW 方法通过比较所有 SNPs 的个体变异比率估计的加权平均值,综合评估暴露因素与疾病之间的关联性。其优势在于具有较高的统计效率和最准确的效应估计值。尽管 IVW 方法在理想条件下表现优异,但其假设较为严格,特别要求遗传变异仅通过研究中的暴露影响目标结局。在实际研究中,可能存在基因多效性,即某些 SNPs 可能通过其他途径影响结局,导致效应值估计偏倚。因此,IVW 方法的结果需要通过其他方法进行稳健性检验。为确保因果关系的稳健性,本研究采用了以下补充方法:MR-Egger 回归用于检测基因多效性,并评估因果效应是否受到多效性的影响;加权中位数法(weighted median estimator, WME)对 SNPs 的效应值进行排序,选择中位数作为估计值,具有较强的抗干扰能力;简单模式(simple mode, SM)不考虑 SNPs 的方差,直接计算效应值的加权平均值;加权众数(weighted mode, WM)基于 SNPs 的效应值分布,选择众数作为估计值,适用于效应值分布不均的情况。计算结果以比值比(odds ratio, OR)和 95%置信区间(confidence interval, CI)表示。当 IVW 方法的 $P < 0.05$ 时,认为因果关系显著。此外,若 5 种方法(IVW、MR-Egger、WME、SM、WM)的结果方向一致,可认为因果关系具有较高的稳定性^[13]。

1.4.2 质量控制 Cochrane's Q 检验用于评估遗传变异之间的异质性。若检验结果 $P > 0.05$,则说明纳入的 SNPs 之间不存在显著的异质性。MR-PRESSO 法用于检测离群值,若检验结果 $P > 0.05$,则表明未观察到离群值。MR-PRESSO 方法还可用于识别和去除表现出水平多效性的离群 SNP,从而校正分析结果。MR-Egger 截距检验用于检测水平多效性,若截距值接近 0 且 $P > 0.05$,则表明不存在显著的水平多效性。截距项不为 0 且 $P < 0.05$ 时,提示存在水平多效性。留一法(leave-one-out, LOO)通过逐一剔除单个 SNP 并重新计算合并效应量,评估研究结果的敏感性。若检验结果 $P > 0.05$,则表明研究结果具有良好的敏感性,即单个 SNP 对总体结果的影响较小^[14]。所有分析均通过 R 软件包完成,包括“TwoSampleMR”和“MR-PRESSO”等工具,版本为 R Studio (V4.5.1)。

1.5 eGFR 介导 CAD 发生的核心基因筛选

通过 SNP 的 rs 编号、结合染色体及其位点。在 Ensembl 数据库(<https://www.ensembl.org/index.html>)中,检索 SNP 位置上下游 200 kb 范围内的基因,作为候选基因进行后续分析^[15]。将筛选出的基因导入 STRING 平台,选择“Homo Sapiens”作为物种,设置最小交互置信度为 0.300,构建蛋白质相互作用网络,进行 PPI 分析;将 PPI 网络导入 Cytoscape (V3.10.3),进行核心基因筛选^[16]。

1.6 IVs 邻近基因功能富集分析

为探究 SNPs 邻近基因的潜在功能,需进行 GO 和 KEGG 通路富集分析。GO 分析包括分子功能(molecular function, MF)、生物过程(biological process, BP)和细胞成分(cellular component, CC)3 类。筛选显著富集的 GO 条目($P < 0.05$),并选取每类中排名前 10 的条目进行可视化分析。通过 KEGG 分析基因富集的信号通路,筛选显著富集的通路($P < 0.05$)。采用 R Studio(V4.5.1)clusterProfiler 包和微生信平台(<https://www.bioinformatics.com.cn/>)进行基因功能富集分析和可视化处理。GO 分析结果采用柱状图展示各分类下显著性差异排名前 10 的条目,KEGG 分析结果利用气泡图呈现富集程度^[17]。

1.7 潜在干预中药预测与分析

将与研究相关的 IVNGs 提交至 CTD 数据库(<https://ctdbase.org/>),以获取这些基因具有调控作用的化合物。筛选出生物体为智人(Homo sapiens)的化合物。筛选标准:化合物需具有 ≥ 2 个 IVNGs 或有 ≥ 2 篇文献支持。这一步骤确保了筛选出的化合物具有较高的可靠性和相关性。使用 ITCM 数据库(<http://itcm.biotcm.net/>)检索与上述筛选出的化合物相关的中药。将含有相同化合物的中药归为一组,如果一味中药含有本研究筛选的多个化合物,则该中药可在多个组中重复出现,对标准化处理后的中药进行聚类分析,将中药按照其药性特征进行分组,统计中药的性味归经和功效特征,以探讨其治疗疾病的理法方药。在古今医案云平台的经典名方识别模块中,对高频中药进行相似经典名方的识别^[18]。

2 结果

2.1 eGFR 与 CAD 发生的因果效应

通过排除与本疾病相关的混杂因素,如高血压、糖尿病、失眠等,本研究共筛选出 52 个 SNPs 作为工具变量用于后续 MR 分析,这些 SNPs 被

用于评估 eGFR 与 CAD 之间的因果关系。工具变量信息见表 1。采用 IVW 方法进行分析,结果显示 β 值为-0.230 99,且达到统计显著性 ($P<0.05$)。这表明 eGFR 与 CAD 之间可能存在负向因果效应,即 eGFR 的降低可能增加 CAD 的发生风险。MR-Egger 回归分析未显示统计显著性 ($P>0.05$),提示工具变量之间不存在显著的水平多效性。这一结果进一步支持了 IVW 方法的结论,表明因果效应的估计结果具有较高的稳健性。具体 MR 分析结果见表 2 和图 2。

2.2 MR 分析的稳健性

异质性检验采用 Cochran's Q 检验,结果显示 MR-Egger 和 IVW 方法的工具变量之间均无显著异质性 ($P>0.05$),表明工具变量对 CAD 发生的效应一致,MR 分析结果可靠。MR-Egger 回归截距项分析显示,截距项为-0.002 8 (标准误差为 0.005 6, $P=0.616 5$),表明工具变量对 CAD 发生的效应主要通过 eGFR 的直接因果通路,而非其他混杂效应,进一步排除了水平多效性的影响,如表 3 所示。留一法分析旨在评估整体因果效应是否过度依赖于某一个强影响力的 SNP。其原理是依次剔除每一个作为工具变量的 SNP,然后利用剩余的 SNP 重新计算暴露与结局的因果效应估计值。留一法敏感性分析结果显示,在依次剔除每一个 SNP 后,剩余 SNP 集合所得的因果效应估计值与使用全部工具变量得到的主要结果一致,反映了工具变量的稳健性和有效性,如图 3 所示。漏斗图是一种直观检验 MR 分析是否存在水平多效性的图形工具。其原理是在以每个 SNP 的效应估计值为横轴、其精确度为纵轴的散点图中,如果不存在水平多效性,各个 SNP 的点应大致对称地分布在最精确的 SNP (位于顶部) 的效应值两侧,形成一个倒立的“漏斗”形状。不对称的图形则提示可能存在水平多效性,即某些 SNP 通过 eGFR 以外的其他途径影响了 CAD 风险。本研究漏斗图显示出良好的对称性。大多数 SNP 均匀地分布在合并效应值的两侧,且随着 SNP 精确度而降低,点的分布没有出现明显的偏斜,进一步验证了工具变量选择的合理性和因果效应估计的稳健性。如图 4 所示,MR 分析的工具变量选择合理,分析结果稳健可靠,支持研究结论的可信度。

2.3 eGFR 介导 CAD 发生的核心基因筛选

基于 SNP 的染色体位置信息,本研究首先定位

了 106 个邻近基因。将这些基因输入 STRING 平台进行蛋白互作分析,在去除游离节点后,构建了一个包含 95 个节点和 105 条连接边的蛋白互作网络。进一步利用 Cytoscape (V3.10.3) 软件对该网络进行拓扑分析,最终筛选出 5 个核心基因,分别为胰岛素基因(insulin, INS)、胰岛素样生长因子 1 受体(insulin-like growth factor 1 receptor, IGF1R)、葡萄糖脑苷脂酶(glucocerebrosidase, GBA)、黏蛋白 1 (mucoprotein 1, MUC1)、尿调节素(uromodulin, UMOD),作为 eGFR 介导 CAD 发生的核心基因,这些基因被确定为 eGFR 介导 CAD 发生过程中的关键分子。PPI 网络及核心基因如图 5、6 所示。

2.4 IVNGs 的功能富集结果

根据 52 个 SNP 所处的染色体序列与位点,共筛选出 106 个 IVNGs。对 IVNGs 进行功能富集分析,GO 功能富集分析结果显示,IVNGs 主要富集在肌肉松弛(relaxation of muscle)、平滑肌松弛(relaxation of smooth muscle)、动脉形态发生的调控(regulation of artery morphogenesis);突触膜(synaptic membrane)、突触后特化膜(postsynaptic specialization membrane)、突触后致密区(postsynaptic density);RNA 结合在转录后基因沉默(RNA binding involved in posttranscriptional gene silencing)、mRNA 结合在转录后基因沉默(mRNA binding involved in posttranscriptional gene silencing)、电压门控钾离子通道活性(voltage-gated potassium channel activity)等。如图 7-A 所示。KEGG 通路富集分析结果显示主要与胰岛素分泌通路(insulin secretion)(图 8)、钙信号通路(calcium signaling pathway)、cGMP-PKG 信号通路(cGMP-PKG signaling pathway)等有关。如图 7-B 所示。

2.5 潜在中药预测与统计分析结果

将 IVNGs 提交至 CTD (<https://ctdbase.org/>) 数据库检索相关化合物,其中共 86 个 IVNGs 有对应的化合物,去重后得到以雌二醇、葡萄糖、白藜芦醇、鱼藤酮和维甲酸等为代表的 1 183 种化合物,并通过 ITCM 数据库 (<http://itcm.biotcm.net/>) 获取含有这些化合物的潜在中药,其中 303 种化合物有对应中药。将中药分组上传至古今医案云平台(V2.3.9) (<https://www.yiankb.com/>) 并进行标准化和去重后共得到潜在中药 784 味,频次排名靠前的中药有栀子、桑螵蛸、螺旋藻、山

表 1 工具变量信息

Table 1 Information of instrumental variable

SNP	效应等位基因	其他等位基因	效应值	效应等位基因频率	染色体	P	碱基对位置	SE	F
rs10189682	A	G	0.023	0.446	2	1.31×10^{-9}	217 646 555	0.004	36.814
rs10518732	C	G	0.048	0.392	15	4.82×10^{-37}	53 939 042	0.004	161.746
rs11039297	A	G	-0.028	0.250	11	3.38×10^{-10}	47 581 443	0.004	39.424
rs11062070	T	C	-0.024	0.401	12	2.82×10^{-9}	343 632	0.004	35.296
rs11123169	T	C	0.033	0.732	2	2.38×10^{-15}	113 967 075	0.004	62.722
rs117316263	G	A	0.038	0.141	6	1.92×10^{-9}	32 579 695	0.006	36.060
rs11742501	C	T	0.036	0.094	5	2.48×10^{-8}	151 107 096	0.006	31.081
rs12241531	A	G	-0.029	0.154	10	1.41×10^{-8}	104 407 792	0.005	32.169
rs1260326	C	T	-0.032	0.441	2	3.59×10^{-17}	27 730 940	0.004	70.983
rs1275609	A	G	0.028	0.594	12	1.33×10^{-11}	76 271 183	0.004	45.750
rs128494	C	T	0.023	0.429	21	8.59×10^{-10}	37 834 258	0.004	37.613
rs12916608	C	A	0.027	0.202	15	9.34×10^{-9}	51 072 241	0.005	32.978
rs12935539	C	T	-0.024	0.315	16	3.86×10^{-9}	51 754 991	0.004	34.691
rs1533988	T	A	-0.060	0.333	7	8.68×10^{-39}	1 293 010	0.005	169.661
rs16853722	C	T	-0.024	0.279	3	1.67×10^{-8}	169 150 632	0.004	31.850
rs16856823	T	A	0.047	0.193	2	4.68×10^{-22}	170 200 452	0.005	93.244
rs16942751	A	C	-0.024	0.296	18	6.05×10^{-9}	24 393 213	0.004	33.814
rs1705694	G	A	0.036	0.836	8	1.16×10^{-12}	23 769 618	0.005	50.544
rs2332050	G	C	-0.025	0.732	3	1.58×10^{-8}	121 635 818	0.004	31.946
rs2337106	G	C	0.022	0.533	18	1.18×10^{-8}	46 460 903	0.004	32.520
rs241812	G	A	0.023	0.571	6	1.57×10^{-9}	100 890 991	0.004	36.434
rs2725261	T	C	-0.023	0.634	4	8.72×10^{-9}	89 036 353	0.004	33.098
rs2781656	T	C	-0.028	0.320	6	2.57×10^{-12}	131 882 571	0.004	48.997
rs2990246	C	G	0.037	0.845	1	7.99×10^{-11}	155 197 602	0.006	42.274
rs307558	A	G	0.027	0.744	3	1.20×10^{-9}	12 095 130	0.004	36.981
rs316020	G	A	-0.057	0.949	6	7.32×10^{-12}	160 669 081	0.008	46.941
rs34720381	T	C	-0.045	0.069	1	1.46×10^{-9}	171 455 322	0.007	36.583
rs3782787	G	C	-0.026	0.257	12	6.80×10^{-10}	3 358 261	0.004	38.086
rs4399402	G	A	0.028	0.818	12	6.78×10^{-9}	23 899 593	0.005	33.602
rs4525087	C	A	-0.027	0.601	1	5.21×10^{-12}	23 692 229	0.004	47.599
rs4715491	G	A	-0.034	0.229	6	1.13×10^{-13}	54 764 320	0.005	55.125
rs4859682	A	C	-0.049	0.217	4	5.61×10^{-28}	77 410 318	0.005	120.230
rs4944199	G	A	0.021	0.477	11	1.48×10^{-8}	78 122 779	0.004	32.076
rs4966025	A	G	0.025	0.489	15	1.78×10^{-10}	99 309 542	0.004	40.715
rs5029970	C	T	-0.024	0.301	3	5.27×10^{-9}	186 434 491	0.004	34.092
rs549752	G	A	0.042	0.682	18	8.96×10^{-25}	77 158 225	0.004	105.638
rs6001939	T	C	0.033	0.266	22	6.85×10^{-13}	40 892 794	0.005	51.576
rs626277	C	A	0.038	0.850	13	4.40×10^{-13}	72 347 696	0.005	52.455
rs67332916	T	C	0.027	0.398	13	2.95×10^{-11}	42 749 711	0.004	44.190
rs680	C	T	-0.022	0.600	11	4.67×10^{-8}	2 153 634	0.004	29.840
rs6851943	T	G	-0.022	0.459	4	6.13×10^{-9}	101 124 422	0.004	33.789
rs6907843	T	C	-0.041	0.084	6	2.86×10^{-9}	90 109 374	0.007	35.271
rs7118132	T	C	-0.023	0.326	11	9.61×10^{-9}	55 126 517	0.004	32.916
rs7475348	T	C	0.034	0.315	10	2.99×10^{-16}	69 965 177	0.004	66.794
rs75834729	T	C	0.026	0.290	8	2.45×10^{-10}	130 371 638	0.004	40.087
rs7596689	C	A	-0.061	0.053	2	3.02×10^{-13}	122 039 095	0.008	53.194
rs7714453	T	C	0.031	0.728	5	1.07×10^{-11}	34 510 386	0.005	46.181
rs77924615	A	G	0.073	0.219	16	5.81×10^{-59}	20 392 332	0.005	262.145
rs78709322	T	C	-0.026	0.392	16	8.16×10^{-10}	20 409 579	0.004	37.703
rs848302	A	T	0.029	0.690	1	1.27×10^{-12}	16 316 119	0.004	50.379
rs9368805	C	T	0.029	0.773	6	1.67×10^{-9}	34 225 075	0.005	36.334
rs9370390	G	A	0.033	0.752	6	3.10×10^{-11}	55 013 848	0.005	44.127
rs963837	C	T	0.041	0.343	11	7.93×10^{-22}	30 749 090	0.004	92.151

表 2 MR 分析结果

Table 2 Results of MR analysis

方法	nSNP	β	SE	P	OR	95% CI
MR-Egger	52	-0.149	0.172	0.390	0.862	0.615~1.206
加权中位数	52	-0.203	0.072	0.005	0.817	0.709~0.941
逆方差加权	52	-0.231	0.054	1.863×10^{-5}	0.794	0.714~0.882
简单模式	52	-0.201	0.156	0.202	0.818	0.603~1.110
加权众数	52	-0.230	0.112	0.045	0.794	0.637~0.990

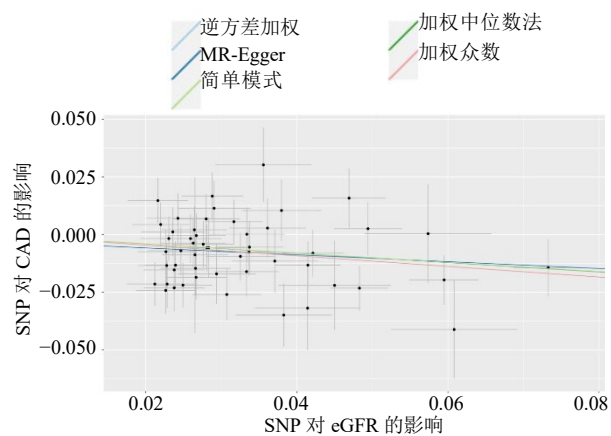


图 2 不同 MR 方法对 eGFR 与 CAD 发生的因果效应估计结果

Fig. 2 Estimates causal effects of eGFR and CAD by different MR methods

表 3 异质性检验结果

Table 3 Results of heterogeneity test

方法	Q	Q_df	P
MR-Egger	66.480	50	0.059
逆方差加权	66.818	51	0.068

楂叶、沙苑子、荞麦、广枣、肉苁蓉、蒲公英、鸡内金、薏苡仁、石斛、人参、大蓟、菊苣、槐花、蜂蜜、艾叶、柠檬、没药等，如表 4 所示。对前 40 味中药进行聚类分析，可以大致分为 5 大类：①大蓟、石斛、蒲公英、陈皮、鸡内金、桑螵蛸、螺旋藻、山楂叶、荞麦、薏苡仁、柠檬、沙苑子、肉苁蓉、鸡矢藤、栀子、桂皮；②菊苣、川乌；③蜂蜜、龙葵；④没药、灵芝、人参、党参、黄芪、白果、垂盆草、桑葚、广枣、金荞麦、乌梅、柴胡、高良姜、桑叶、艾叶、砂仁、麻黄、槐花；⑤鳖甲、阿胶。如图 9 所示，预测的中药四气以平性为主，占比 24.47%，温性（24.10%）、寒性（20.27%）次之（图 10-A）；五味以苦味为主，占比 30.44%，甘味（25.86%）、辛味（22.01%）次之（图 10-B）；归经以肝为主，其次为肺、脾、胃

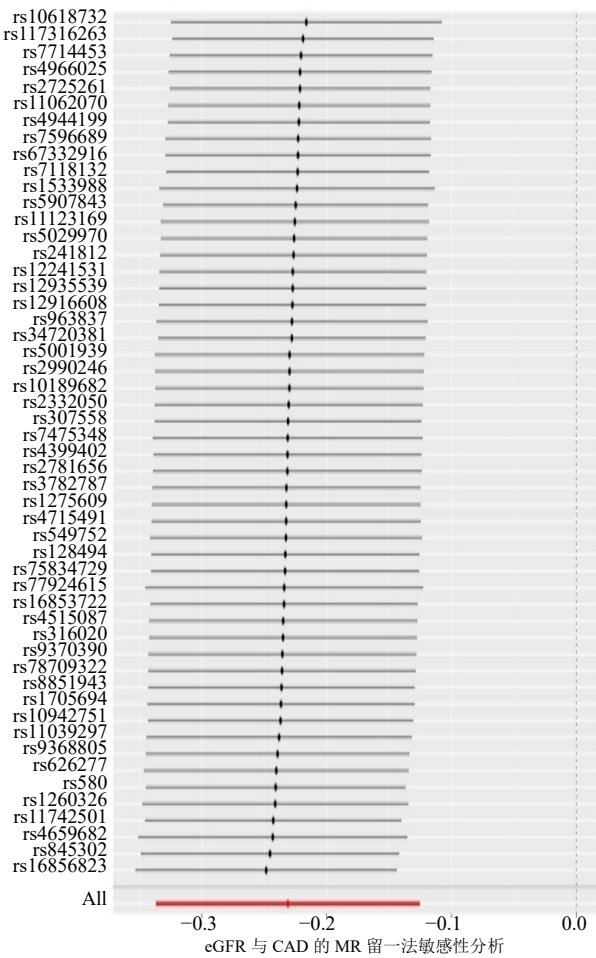


图 3 留一法分析结果

Fig. 3 Leave-one-out analysis results

等(图 10-C);功效主要以清热为主,占比 27.87%,祛湿(4.19%)及补虚(12.21%)次之(图 10-D)。对频次排名在前 20 的中药进行经典方剂识别,结果显示主要是通过黄芪、炙甘草、人参、陈皮、柴胡和白术这 6 味高频中药识别,相似的经典名方有补中益气汤、升阳益胃汤、香砂六君子汤、完带汤和参苓白术散等(表 5)。

2.6 中药有效成分和分子对接

使用 TCMSP 获取频次最高的栀子的关键成

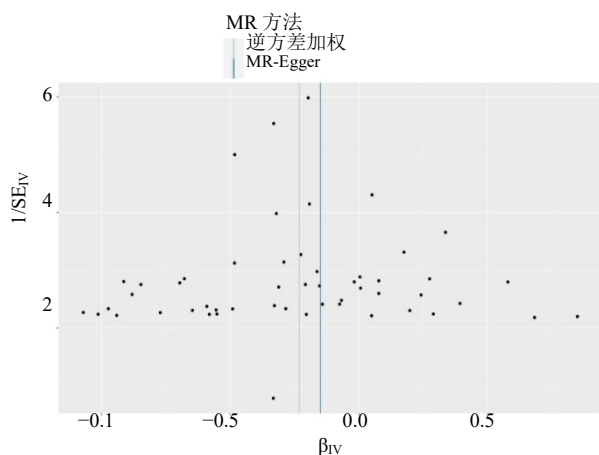


图 4 漏斗图

Fig. 4 Funnel plot

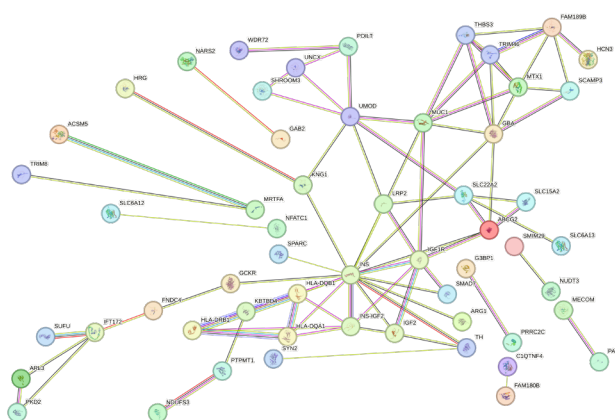


图 5 蛋白质相互作用网络

Fig. 5 Protein-protein interaction network

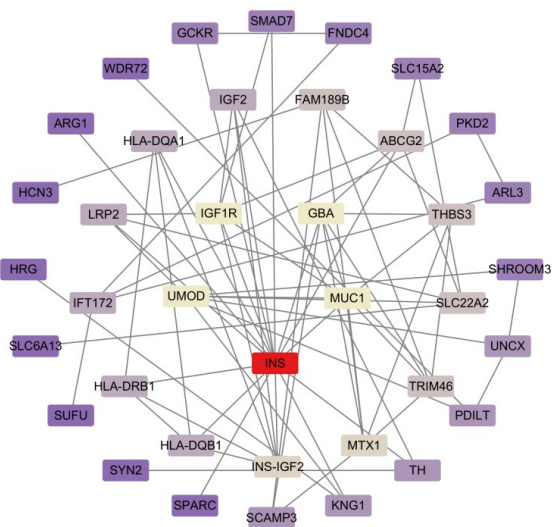
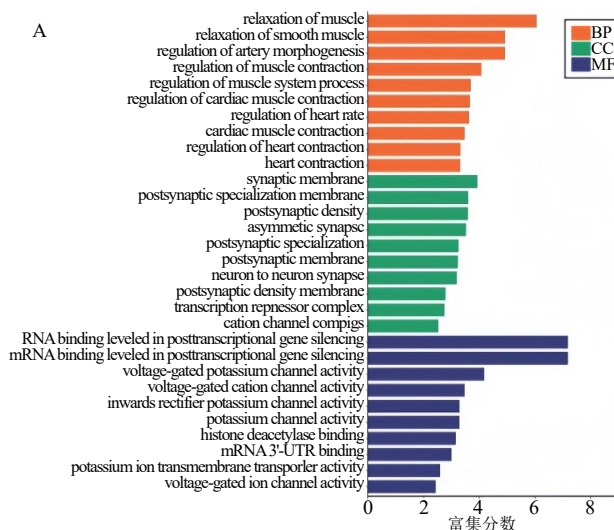


图 6 eGFR 介导 CAD 发生的核心基因

Fig. 6 Core genes mediating occurrence of CAD through eGFR



B

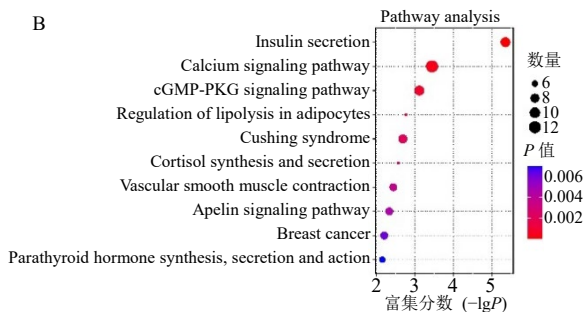


图 7 基因 GO 功能 (A) 和 KEGG 通路 (B) 富集分析

Fig. 7 GO function (A) and KEGG pathway (B) enrichment analysis of gene

分, 共筛选出符合条件的成分共 9 个, 包括邻苯二甲酸二丁酯 (dibutyl phthalate)、槲皮苷 (quercetin) 等, 使用 CB-Dock2 工具平台 (<https://cadd.labshare.cn/cb-dock2/>) 将有效成分与部分基因进行分子对接, 结合能在 $-4 \sim -1$ kcal/mol ($1 \text{ kcal} = 4.2 \text{ kJ}$) 具有较弱的相互作用, $-7 \sim -4$ kcal/mol 具有中等强度相互作用, 低于 -7 kcal/mol 则认为有较强相互作用。结果显示, 苯二甲酸二丁酯与三磷酸腺苷结合盒转运蛋白 G2 (ATP-binding cassette sub-family G member 2, ABCG2) 对接, 结合自由能估算值为 -7.8 kcal/mol, 空腔体积为 4 065, 中心坐标为 (125, 125, 131), 对接尺寸为 (33, 29, 20); 槲皮苷与胰岛素样生长因子 1 受体 (insulin-like growth factor 1 receptor, IGF1R) 对接, 结合自由能估算值为 -6.5 kcal/mol, 空腔体积为 202, 中心坐标为 (48, 14, 75), 对接尺寸为 (21, 21, 21); 胆碱与染色质组装因子 1 亚基 B (chromatin assembly factor 1 subunit B, CHAF1B) 对接, 结合自由能估算值为 -9.8 kcal/mol, 空腔体积为 4 607, 中心坐标为 (16, 36, -27), 对接尺

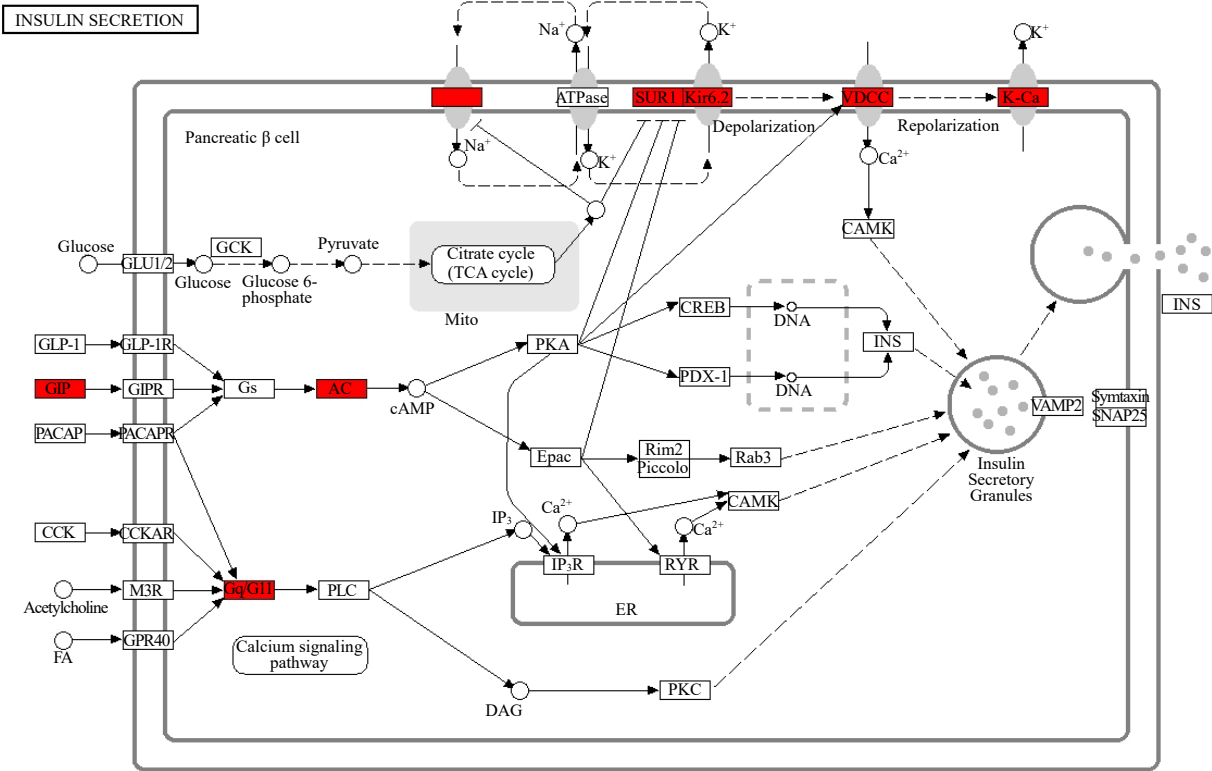


图 8 胰岛素分泌通路
 Fig. 8 Insulin secretion pathway

表 4 排名前 40 味潜在干预中药

Table 4 Top 40 potential intervention traditional Chinese medicines					
中药	频次	频率/%	中药	频次	频率/%
栀子	19	5.19	党参	8	2.19
桑螵蛸	19	5.19	乌梅	7	1.91
螺旋藻	16	4.37	砂仁	7	1.91
山楂叶	15	4.10	桑叶	7	1.91
沙苑子	14	3.83	麻黄	7	1.91
荞麦	12	3.28	龙葵	7	1.91
广枣	12	3.28	金荞麦	7	1.91
肉苁蓉	11	3.01	黄芪	7	1.91
蒲公英	11	3.01	桂皮	7	1.91
鸡内金	11	3.01	垂盆草	7	1.91
薏苡仁	10	2.73	陈皮	7	1.91
石斛	10	2.73	柴胡	7	1.91
人参	10	2.73	鳖甲	7	1.91
大蓟	10	2.73	桑椹	6	1.64
菊苣	9	2.46	灵芝	6	1.64
槐花	9	2.46	鸡矢藤	6	1.64
蜂蜜	9	2.46	高良姜	6	1.64
艾叶	9	2.46	川乌	6	1.64
柠檬	8	2.19	白果	6	1.64
没药	8	2.19	阿胶	6	1.64

寸为 (31, 26, 35)，结合自由能估算值均低于−6.0 kcal/mol，表明核心中药的关键成分与关键靶点均有良好的结合能力，将分子对接结果进行展示，见

图 11。
 3 讨论
 “心肾相关”理论是中医核心理论之一，其思想

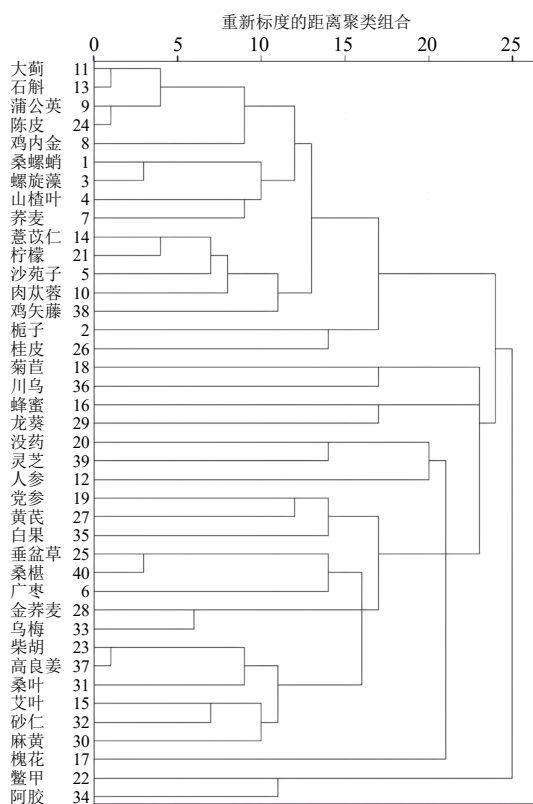
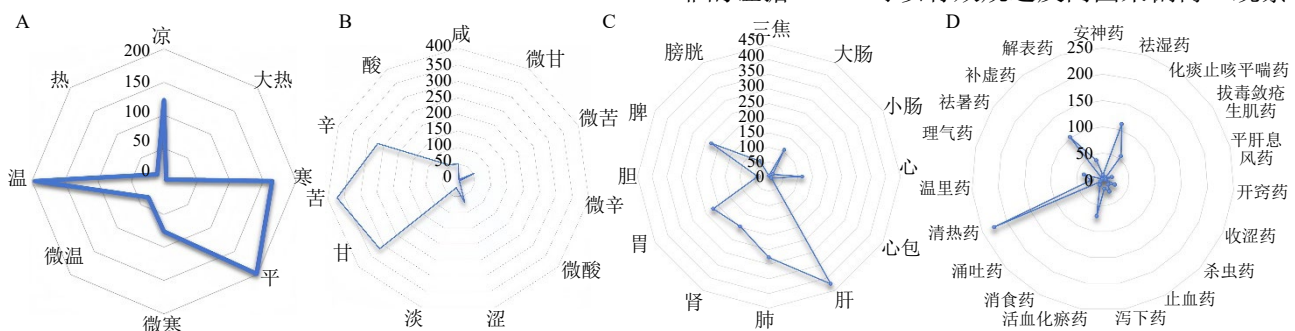


图 9 中药聚类分析结果

Fig. 9 Results of cluster analysis of traditional Chinese medicine



A-中药四气分布雷达图; B-中药五味分布雷达图; C-中药归经分布雷达图; D-中药功效分布饼图。
A-radar chart of the distribution of the four properties in traditional Chinese medicine; B-radar chart of the distribution of five flavors in traditional Chinese medicine; C-radar chart of meridian tropism of traditional Chinese medicine; D-pie chart of the distribution of traditional Chinese medicine efficacy.

图 10 中药统计分析结果

Fig. 10 Statistical analysis results of traditional Chinese medicine

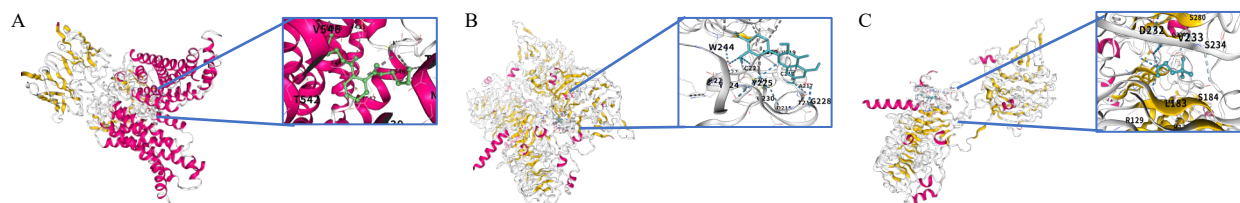
表 5 相似经典方剂识别结果

Table 5 Recognition results of similar classic formulas

相似方剂	中药组成	方剂来源	相似度/%
补中益气汤	黄芪、炙甘草、人参、当归、陈皮、升麻、柴胡、白术	《内外伤辨惑论》	9.09
升阳益胃汤	黄芪、半夏、人参、炙甘草、独活、防风、白芍、羌活、陈皮、茯苓、柴胡、泽泻、白术、黄连	《内外伤辨惑论》	8.00
香砂六君子汤	人参、白术、甘草、陈皮、半夏、砂仁、木香	《古今名医方论》	6.82
完带汤	白术、山药、人参、白芍、车前子、苍术、甘草、陈皮、荆芥炭、柴胡	《傅青主女科》	6.38

表 5 (续)

相似方剂	中药组成	方剂来源	相似度/%
参苓白术散	莲子、薏苡仁、砂仁、桔梗、白扁豆、茯苓、人参、炙甘草、白术、山药	《太平惠民和剂局方》	6.38
清燥救肺汤	桑叶、石膏、甘草、人参、黑芝麻、牛蒡子、阿胶、麦冬、苦杏仁、炒黄芩、枇杷叶、蜜涂炙黄	《法律》	6.12
人参养荣汤 (原名: 养荣汤)	黄芪、当归、肉桂、甘草、陈皮、白术、人参、白芍、熟地黄、五味子、茯苓、远志	《三因极一病证方论》	6.12
泰山磐石散	人参、黄芪、白术、炙甘草、当归、川芎、白芍、熟地黄、川续断、糯米、黄芩、砂仁	《古今医统大全》	6.12
槐花散	槐花、半两生、梔子、炒黄芩	《经验良方》	4.76
升陷汤	黄芪、知母、柴胡、桔梗、升麻	《医学衷中参西录》	4.65
异功散	人参、茯苓、白术、陈皮、炙甘草	《小儿药证直决》	4.65
保元汤	黄芪、人参、炙甘草、肉桂	《博爱心鉴》	4.65
麻黄杏仁薏苡甘草汤	麻黄、苦杏仁、薏苡仁、甘草	《金匱要略》	4.65
橘皮竹茹汤	陈皮、竹茹、大枣、生姜、甘草、人参	《金匱要略》	4.55
举元煎	人参、炙黄芪、炙甘草、升麻、白术	《景岳全书》	4.55
六君子汤	人参、白术、茯苓、炙甘草、陈皮、半夏	《医学正传》	4.55
圣愈汤	熟地黄、白芍、川芎、人参、当归、黄芪	《医宗金鉴》	4.55
正柴胡饮	柴胡、防风、陈皮、白芍、甘草、生姜	《景岳全书》	4.55
化肝煎	青皮、陈皮、白芍、牡丹皮、梔子、泽泻、浙贝母	《景岳全书》	4.44
桑杏汤	桑叶、苦杏仁、南沙参、浙贝母、淡豆豉、梔子、梨皮	《温病条辨》	4.44
小柴胡汤	柴胡、黄芩、人参、半夏、炙甘草、生姜、大枣	《伤寒论》	4.44
柴胡疏肝散	柴胡、陈皮、川芎、香附、枳壳、白芍、炙甘草	《证治准纪》引《医学统旨》方	4.44
华盖散	紫苏子、麻黄、苦杏仁、陈皮、桑白皮、赤茯苓、甘草	《博济方》	4.44
清心莲子饮	黄芩、麦冬、地骨皮、车前子、甘草、石莲子、茯苓、黄芪、人参	《太平惠民和剂局方》	4.26
三甲复脉汤	炙甘草、地黄、白芍、麦冬、阿胶、火麻仁、牡蛎、鳖甲、龟甲	《温病条辨》	4.26
清骨散	银柴胡、胡黄连、秦艽、鳖甲、地骨皮、青蒿、知母、甘草	《证治准绳》	4.26
炙甘草汤 (复脉汤)	炙甘草、生姜、桂枝、人参、地黄、阿胶、麦冬、火麻仁、大枣	《伤寒论》	4.26
再造散	黄芪、人参、桂枝、甘草、制白附子、细辛、羌活、川芎、煨姜	《伤寒六书》	4.26
回阳救急汤	制白附子、干姜、人参、炙甘草、炒白术、肉桂、陈皮、五味子、制半夏	《伤寒六书》	4.26
附子理中丸	附子、炮姜、人参、去芦、干姜、炮姜、白术、甘草、炙黄芪	《太平惠民和剂局方》	4.26
小续命汤	麻黄、人参、肉桂、白术、白芍、甘草、防己、黄芩、川芎、当归	《千金要方》	4.17
十全大补汤	人参、肉桂、川芎、熟地黄、茯苓、白术、甘草、黄芪、当归、白芍	《太平惠民和剂局方》	4.17
龙胆泻肝汤	龙胆、黄芩、梔子、泽泻、木通、车前子、当归、地黄、柴胡、甘草	《医方集解》	4.17
宣郁通经汤	白芍、当归、牡丹皮、梔子、芥子、牛蒡子、柴胡、香附、川郁金、黄芩、甘草	《傅青主女科》	4.08
竹茹汤	竹茹、赤小豆、麦冬、大枣、桔梗、柴胡、川续断、桑白皮、甘草、麻黄、五味子	《普济方》	4.08
归脾汤	白术、当归、茯苓、黄芪、远志、龙眼肉、酸枣仁、人参、木香、炙甘草	《正体类要》	4.08
参苏饮	人参、紫苏叶、葛根、半夏、前胡、茯苓、枳壳、桔梗、木香、陈皮、甘草	《太平惠民和剂局方》	4.08
清肺汤	黄芩、梔子、枳实、桑白皮、陈皮、茯苓、苦杏仁、紫苏子、麦冬、川贝母、沉香、辰砂	《回春》	4.00
小续命汤	麻黄、肉桂、甘草、生姜、人参、川芎、白术、附子、防己、白芍、黄芩、防风	《千金要方》	4.00
小续命汤	麻黄、防己、人参、黄芩、肉桂、甘草、白芍、川芎、苦杏仁、附子、防风、生姜	《千金要方》	4.00



A-邻苯二甲酸二丁酯-ABCG2; B-槲皮苷-IGF1R; C-胆碱-CHAF1B。
A-dibutyl phthalate-ABCG2; B-quercetin-IGF1R; C-choline-CHAF1B。

图 11 部分分子对接图

Fig. 11 Partial molecular docking diagrams

性研究难以确定是肾功能下降导致了 CAD 风险增高,还是 CAD 继发了肾功能损伤。本研究中 eGFR 相关的 SNP 只会影响 CAD 风险,而不会被 CAD 所影响,从而清晰地确立了从暴露到结局的因果时序方向。此外,传统流行病学研究无法完全排除未知或测量不准确的混杂因素对结果的影响。在 MR 中,基因的分配在受精卵形成时是随机的,这一过程类似于随机对照试验中的随机分组,因此,本研究通过遗传变异得出的 eGFR 对 CAD 的因果效应估计,受传统混杂因素影响的可能性极低。利用高质量、大样本的 GWAS 汇总数据,这些数据来源于公开数据库,具有明确的样本信息和统一的质量控制流程。这不仅保证了分析的有效性,也确保了研究的可重复性。双样本数据均基于东亚人群的数据进行分析,使得出的结论更适用于东亚人群。样本人群性别包含男、女性,年龄段均为成年,所以本研究结论更适用于成年人。

3.2 eGFR 引起 CAD 的机制

胰岛素分泌通路与 CKD 合并 CAD 之间关系的核心环节在于胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR)。IR 被认为是连接高血压、糖尿病、冠心病和动脉粥样硬化等一系列代谢相关性共病的共同危险因素与核心病理生理基础^[19]。杨光等^[20]研究揭示了心血管与代谢危险因素在估计葡萄糖处置率 (estimated glucose uptake rate, eGDR) 与 CKD 发生关系中所起的中介作用。结果表明,在老年人群中,糖尿病和臂-踝脉搏波传导速度 (brachial-ankle pulse wave velocity, aaPWV) 是 eGDR 与 CKD 关联中的重要中介因子。这说明 eGDR 可能主要通过影响血糖状态和动脉血管硬化程度,间接促使 CKD 的发生风险上升。

近年来,多项研究指出三酰甘油-葡萄糖指数 (triglyceride-glucose index, TyG index) 是一项可靠、简便的 IR 评估指标^[21]。该指数与高血糖、高血压、

血脂异常及肥胖等心血管传统危险因素密切相关,并且与冠状动脉粥样硬化、冠脉狭窄及冠脉钙化的严重程度显著相关,这些病理改变均参与动脉粥样硬化的发展过程,与 CAD 的发生密切相关^[22-25]。管晓阳^[26]发现在 CKD3-5 期非透析人群中, TyG 指数与 CAD 发生及冠脉狭窄严重程度密切相关, TyG 指数升高是 CAD 发生及重度冠脉狭窄的独立相关因素。

钙离子通道在 CKD 合并 CAD 的病理过程中发挥着关键作用,其异常活动连接了这两种疾病的核心病理机制。慢性肾脏病患者常伴有矿物质代谢紊乱,如高磷血症,这种紊乱通过激活血管平滑肌细胞上的 L 型钙通道 (电压门控钙通道的一种),导致钙离子内流增加。这一过程不仅驱动了血管钙化,还加剧了冠状动脉的硬化和顺应性下降,从而加重心肌缺血^[27]。钙离子内流的增加促进了血管平滑肌细胞的钙化,导致冠状动脉硬化。这种钙化不仅使血管失去弹性,还可能引发冠脉痉挛,直接促进冠心病的进展^[28]。

激活的 cGMP-PKG 通路主要发挥舒张血管、抗增生、抗纤维化和抗炎症来影响 CKD 合并 CAD 的进程。环磷酸鸟苷 (cyclic guanosine monophosphate, cGMP) 是一种重要的第二信使,当第一个信使 (如激素) 在细胞外发出信号后, cGMP 就在细胞内产生,并将这个信号传递和放大。cGMP 依赖性蛋白激酶 (cGMP-dependent protein kinase, PKG) 是本通路重要的酶。当 cGMP 激活 PKG 后, PKG 会通过磷酸化来改变蛋白质的功能,从而最终导致细胞松弛,血管扩张; PKG 还可以抑制促纤维化和增殖的信号通路,阻止成纤维细胞、血管平滑肌细胞等的过度增殖,从而保护心脏和肾脏,防止组织硬化,维持器官的正常功能^[29]。在 CKD 患者中,该通路的异常可能导致微循环障碍,加重肾脏损伤;在 CAD 患者中, cGMP-PKG 通路异常可能影响冠状

动脉微循环,导致心肌缺血和 CMD,尤其是在 CKD 合并 CAD 患者中更为显著^[30]。研究显示,CKD 患者的 cGMP-PKG 通路异常可能激活 cGAS-STING 通路,引发炎症和纤维化,进一步损害肾功能^[31]。CKD 和 CAD 常合并存在,两者共用炎症、纤维化和血管功能异常等病理机制,cGMP-PKG 信号通路在这些机制中起关键作用^[32]。eGFR 通过多种通路加重 CAD 的发生与发展,本研究与既往研究结果高度一致说明了该方法的科学性与实用性,故可以通过这些通路并 CKD 合并 CAD 予以干预,改善疾病恶性循环。

现有研究中有多种本研究发现的中药可通过上述一种或多种机制联合干预疾病,Zhang 等^[33]发现栀子提取物京尼平苷能够通过激活胰高血糖素样肽-1 受体,进而启动 cAMP 与 Ca^{2+} 离子等细胞内信号通路,最终刺激胰岛 β 细胞分泌更多的胰岛素,以达到改善心肾功能的效果。刘子茵等^[34]黄芪通过协同调控钙信号、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)及丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)等关键通路,调节免疫细胞的功能与活化,这一过程最终作用于心肾器官,从而改善其功能。有研究发现,没药甾酮通过抑制肠道菌群有害代谢物三甲胺(trimethylamine, TMA)、三甲胺-N-氧化物(trimethylamine-N-oxide, TMAO)的生成,并辅以其自身的抗氧化、抗炎和降脂特性,进而防治动脉粥样硬化和保护肾脏^[35]。研究表明,陈皮提取物通过调控肠道菌群,降低其代谢产物 TMAO 的水平,并抑制后续的炎症反应,从而有效降低机体发生糖脂代谢紊乱的风险^[36]。薏苡仁在降压、调脂、抗炎及抗氧化方面具有特殊疗效。其保护心血管的作用机制,与下调血管通透性、抑制过氧化物产生密切相关^[37]。关于某些药物的药理作用与机制尚未有明确结论,本研究首次揭示了其对 eGFR 降低引起的 CAD 的有效性,尽管结论仍是初步的,但为后续验证性研究及作用机制的深入解析提供了关键的理论依据。

3.3 eGFR 引起 CAD 的中药预测及方剂辨证分析

CKD 在中医学中可归属于“关格”“癃闭”“肾风”“溺毒”“虚劳”“水肿”等疾病范畴。CAD 属于“胸痹心痛”范畴,胸痹心痛病变部位聚焦心脉,发病根源却与肾紧密相连。《素问·五藏生成篇》明

言:“心之合脉也……其主肾也”,揭示心主血脉的功能需赖肾精的滋涵。《景岳全书》亦云:“心本乎肾”,强调肾为五脏阴阳之根,肾中元气为“五脏之阳气非此不能发”。足少阴肾经“络心”之循行,更为心肾相交奠定了经络基础。肾气亏虚,一则生血乏源,如《灵枢·决气》所述“中焦受气取汁,变化而赤”之功受损;二则运血无力,如《素问·调经论》所云:“寒则泣不能流”,肾阳不足,温煦失司,寒凝血滞,终致瘀阻心脉,不通则痛。CKD 之根源在于肾主水液功能衰竭,气化失常,如《素问·逆调论》所强调“肾者水脏,主津液”。水湿内停,聚而成浊,上凌于心,困遏心阳,进一步阻碍气血运行,加重心脉痹阻。此过程涉及三焦气化及肺脾肾三脏协调失常,正如《难经·六十六难》所言:“三焦者,原气之别使也,主通行三气”,三焦通道不利,则水浊弥漫。本病病机总属本虚标实,虚实夹杂。肾之阴阳精气亏虚为发病内在基础,是病之“本”;由此衍生之瘀血、湿浊、湿热等病理产物壅滞为标,是病之“标”。病变脏腑虽重心、肾,然与肝之疏泄、肺之通调、脾之运化、三焦之决渎功能失常皆密切相关,呈现出以“虚-瘀-湿-热-毒”为核心,多脏腑功能失调的动态演变过程。

本研究通过对高频潜在中药进行聚类分析,可大致将中药分为 5 类。第 1 类中药可健脾和胃、清热利湿、补益肝肾,使“清气上升,浊气下降”,兼顾补益。第 2 类中药可清热利湿、温经止痛,寒温并用,上下同治;第 3 类中药清热解毒、缓和药性,祛邪而不伤正;第 4 类中药可益气活血、疏肝清热、调和阴阳,恢复脏腑平衡;第 5 类中药滋阴养血、软坚散结、填补精髓,二味均为血肉有情之品,从本论治,填补肾精肝血。

研究统计结果显示,预测中药之四气以平性为主,温、寒次之,恰好对应本虚标实、上热下寒之证。中药五味以苦味为主,辛、甘次之,CKD 与 CAD 根源皆与肾虚相关,并共同存在瘀血和湿浊的病理产物。辛、苦味药的配伍,正是针对这些关键环节。辛味药具有发散、行气、行血、温通的作用,用于化解瘀血、宣通气机、温化湿浊,辛平共用如《黄帝内经》所云:“辛以润之,开腠理,致津液,通气也。”苦味药具有清泻、燥湿、泻下、降逆的作用,如《药品化义》所言:“苦能直降,能泻火、能祛湿、能坚阴。”用于清热泻火、燥湿化浊、泻下毒邪。两者配伍,形成“辛开苦降”法,一辛一苦,一开一

降，一温一寒，共同调畅气机，如《用药法象》所云：“辛能散结润燥，致津液，通气。”《素问·脏气法时论》又云：“肾苦燥，急食辛以润之，开腠理，致津液，通气也。”故可分消湿浊，活血化瘀，从而贯通心肾，缓解病痛。

归经以肝为主，其次为肺、脾、胃。肝、肺、脾、胃是人体气机和水液代谢的核心枢纽。通过调节这些枢纽的功能，可以间接地、缓解心肾共病。“心肾相交，以肝为枢”，因为肝主疏泄，调畅全身气机^[38]。肝气郁结，则气机不畅，加重血瘀；肝气郁结，则不能疏泄脾土，导致脾胃运化失常，水湿内停。湿浊蕴结日久，即成溺毒，加重心肾共病。肝藏血，肾藏精，精血互生。本病日久，肾精亏虚加重肝血不足，子盗母气，加重心悸，肾阴亏虚，不能涵养肝木，会导致肝阳上亢或肝风内动，扰动心神，故用归肝经的药物，心肾同治。肺气壅塞，则水道不通，水液直趋而下，宣降肺气可“提壶揭盖”，“心肾相交，以脾为媒”，脾虚不运，则水湿内停，化为湿浊，故健脾祛湿药，旺盛气血生化，既能养心通脉，又能培土制水，补后天以养先天之肾^[39]。故不治心而心自安，不治肾而肾自益，抓枢纽而全局活。

对频率出现前 40 味的中药进行功效分析，发现治疗本虚证可，扶正固本则用人参、黄芪、灵芝等补气，阿胶、鳖甲等滋阴养血，沙苑子、肉苁蓉补肾填精；祛邪治标则用栀子、蒲公英清热对应热证、没药、山楂叶活血治疗瘀血证、薏苡仁、菊苣利湿治疗湿浊证、鸡内金化坚消食等，消“湿、浊、瘀、热”等病理产物；桑螵蛸、乌梅、白果收敛固涩，防止精微物质过度流失；使用柴胡疏肝、陈皮理脾、麻黄宣肺，调畅气机，使全身气血水火通路畅通；用蜂蜜调和药性。相似经典名方识别前 5 个为以下方剂：参苓白术散是健脾渗湿的基础方，本病患者脾虚不能运化水湿，导致湿浊内停，本方通过健脾渗湿，从源头减少湿浊；脾虚不能固摄精微物质，导致蛋白尿，本方健脾固摄，有助于减少蛋白流失；通过健脾间接益肺，有助于水液代谢，减轻心肾负担。香砂六君子汤既能健脾又能行气，消除胀满，恢复中焦气机升降，健脾燥湿。补中益气汤针对“大气下陷”，升提中气有助于水液代谢，辅助消除水肿。完带汤针对肝脾不和，湿浊下注，调和肝脾、升清降浊。升阳益胃汤健脾益胃，升阳除湿，兼清湿热，强健脾胃，运化水谷，化生气血，

上养心、下滋肾，后天滋养先天，脾土制水，水液得运，溺毒得减。

3.4 局限与展望

预测的方法为了便于研究，将中药复方拆解到单一化合物层面，再研究这个化合物与某个特定靶点的相互作用。本预测模型的基础是现代医学的疾病分子靶点，而中医临床用药的前提是“证”。中医临床使用的是饮片配伍组成的复方，其疗效是先通过精准的辨证后，根据“君、臣、佐、使”的配伍原则，后予以施治，相当于协同作用于多个靶点而产生的整体效应。此外，一味中药就含有成千上万种成分，一个复方更是复杂，通过微弱的、并行的方式影响多个生物网络，从而调节人体功能，但中药经过炮制后，化学成分会发生变化，如增效、减毒、产生新成分等，而数据库信息多基于生药材，很难涵盖所有这些变化后的成分信息。预测模型找到的“活性成分”可能在肠道被菌群代谢，或被肝脏首过效应分解，或无法被吸收进入血液。真正起效的可能是其代谢产物，而非最初预测的那个成分，数据库关于药物代谢的信息远不完善。

尽管存在偏差，但基因和数据库预测并非无用，为解释中药为何有效提供现代化的、可能的作用机制和分子层面的假说；帮助研究者从海量成分中快速筛选出最有可能的活性分子进行后续深入验证，大大节省研发成本和时间；通过分析成分-靶点-通路网络，可能发现中药治疗其他疾病的新潜力。未来的 MR 分析应尝试纳入证候的生物学基础利用系统生物学方法定义中医证型的分子特征，再以此作为 MR 的暴露或结局，从而筛选出与证有因果关系的靶点。在此基础上进行中药预测，将使研究更符合中医理论逻辑。此外，还可以超越单一的活性成分，转向研究由配伍形成的、相对稳定的成分簇。将复方中结构相似或药效协同的化合物群作为一个整体单元，构建“成分簇-多靶点-通路”的动态网络，更真实地模拟复方的协同作用机制。未来研究仍应大力整合代谢组学和宏基因组学技术。通过分析服用对应方剂后患者血液、尿液中的代谢产物谱，以及肠道菌群的结构变化，逆向追踪真正起效的体内直接作用物质，并据此修正和优化虚拟预测的数据库。

4 结论

预测结果是对中药机制的“一种可能性的解

释”，而非“最终的临床结论”。它是连接传统中医经验和现代科学验证的重要桥梁，但不能脱离临床，应将预测与实证相结合。本研究得到中医经典的启发，应用较为前沿的方法预测治疗心肾共病的中药，为临床治疗本病带来了新的思路，但仍需要实验验证及临床疗效证实本研究的实用价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKD Work Group. KDIGO 2024 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease [J]. *Kidney Int*, 2024, 105(4S): S117-S314.
- [2] GBD 2023 Kidney Failure with Replacement Therapy Collaborators. Global, regional, and national prevalence of kidney failure with replacement therapy and associated aetiologies, 1990-2023: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2023 [J]. *Lancet Glob Health*, 2025, 13(8): e1378-e1395.
- [3] See E, Ethier I, Cho Y, *et al.* Dialysis outcomes across countries and regions: A global perspective from the international society of nephrology global kidney health atlas study [J]. *Kidney Int Rep*, 2024, 9(8): 2410-2419.
- [4] Qi Q, Hu Y T, Shen Q Q, *et al.* Global, regional, and national burden of chronic kidney disease and its associated *Anemia*, 1990 to 2021 and predictions to 2050: An analysis of the global burden of disease study 2021 [J]. *BMC Nephrol*, 2025, 26(1): 495.
- [5] Thakker T V, Pursnani L K, Mahapatra H S, *et al.* Correlation of vascular calcification with frailty and quality of life in chronic kidney disease stage 4 and 5 non-dialysis patients [J]. *Cureus*, 2025, 17(2): e79549.
- [6] 阿卜杜休库尔·玉素甫, 张臻, 邹建洲. 慢性肾脏病患者冠状动脉微循环功能障碍相关研究进展 [J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2023, 32(4): 378-382.
- [7] 刘佳, 李杰, 张书萌, 等. 稳定型心绞痛的方证对应治疗研究进展 [J]. 中国中医急症, 2020, 29(12): 2242-2244.
- [8] 许喆, 石延枫, 张杰, 等. 全基因组关联分析标准化流程的构建与扩展应用 [J]. 中国卒中杂志, 2025, 20(6): 664-674.
- [9] 王永春, 黄洋琴, 王渝, 等. 基于双样本孟德尔随机化的抑郁症与心力衰竭因果关系研究 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2025, 17(4): 392-395.
- [10] 齐晓艳, 寇祥伟, 吴亚东, 等. 补中益气汤治疗骨质疏松症网络药理学研究 [J]. 中国药业, 2025, 34(10): 66-74.
- [11] 龙茜, 刘培, 田赛男, 等. 基于异病同治理论从卵巢早衰角度探究治疗干眼症的天然活性成分 [J]. 中草药, 2025, 56(10): 3585-3598.
- [12] Chen B X, Han Z M, Geng L L. Mendelian randomization analysis reveals causal effects of food intakes on inflammatory bowel disease risk [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 911631.
- [13] 王子贤, 赖伟华, 钟诗龙. 两样本孟德尔随机化方法分析血液代谢物与冠心病的因果关系 [J]. 南方医科大学学报, 2021, 41(2): 272-278.
- [14] 王琳琳, 董松, 李晓静, 等. 高尿酸血症与冠状动脉粥样硬化性心脏病的孟德尔随机化法因果关联研究 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2025, 17(4): 419-421.
- [15] 王晖, 丁保朋, 李戡贤, 等. 作物泛基因组研究进展与展望 [J]. 中国农业科学, 2025, 58(11): 2045-2061.
- [16] 郭鹏飞, 姜孟孟, 胡胜全, 等. 基于方剂-证候-疾病关联的抗阿尔茨海默病可入血成分的筛选 [J]. 中草药, 2025, 56(9): 3203-3221.
- [17] 王梦姣, 刘通, 努尔曼古丽·买买提明, 等. 基于网络药理学探究山莨菪素抗宫颈癌的作用机制 [J]. 新疆医科大学学报, 2025, 48(4): 522-529.
- [18] 黄洁雅, 郜文辉, 杨仁义, 等. “诸气膈郁, 皆属于肺”视域下探讨肺腺癌相关性抑郁因果关系及干预中药预测 [J]. 中草药, 2025, 56(8): 2885-2897.
- [19] Mallamaci F, Tripepi G. Risk factors of chronic kidney disease progression: Between old and new concepts [J]. *J Clin Med*, 2024, 13(3): 678.
- [20] 杨光, 程柏凯, 沈鑫, 等. 老年健康查体人群中代谢相关共病及胰岛素抵抗与慢性肾脏病的相关性研究 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2025, 27(3): 260-264.
- [21] Dikaiakou E, Vlachopapadopoulou E A, Paschou S A, *et al.* Triglycerides-glucose (TyG) index is a sensitive marker of insulin resistance in Greek children and adolescents [J]. *Endocrine*, 2020, 70(1): 58-64.
- [22] Khan S H, Sobia F, Niazi N K, *et al.* Metabolic clustering of risk factors: Evaluation of triglyceride-glucose index (TyG index) for evaluation of insulin resistance [J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2018, 10: 74.
- [23] Zhao S, Yu S K, Chi C, *et al.* Association between macro- and microvascular damage and the triglyceride glucose index in community-dwelling elderly individuals: The Northern Shanghai Study [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2019, 18(1): 95.
- [24] Lee E Y, Yang H K, Lee J, *et al.* Triglyceride glucose index, a marker of insulin resistance, is associated with coronary artery stenosis in asymptomatic subjects with type 2 diabetes [J]. *Lipids Health Dis*, 2016, 15(1): 155.
- [25] Kim M K, Ahn C W, Kang S, *et al.* Relationship between the triglyceride glucose index and coronary artery

- calcification in Korean adults [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2017, 16(1): 108.
- [26] 管晓阳. TyG 指数与慢性肾脏病 3-5 期非透析患者冠心病相关性研究 [D]. 南京: 东南大学, 2022.
- [27] 史雨晨, 柳景华. 主动脉瓣钙化相关动物模型及研究进展 [J]. 中国医学前沿杂志: 电子版, 2023, 15(9): 49-53.
- [28] 周能, 王敏, 张洁, 等. 钙离子通道在肺动脉高压发病机制中作用的研究进展 [J]. 山东医药, 2023, 63(25): 91-94.
- [29] Munteanu C, Popescu C, Vlădulescu-Trandafir A I, *et al*. Signaling paradigms of H₂S-induced vasodilation: A comprehensive review [J]. *Antioxidants*, 2024, 13(10): 1158.
- [30] Paulus W J, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: Comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(4): 263-271.
- [31] Huo J L, Li P P, Feng Q, *et al*. Targeting mitochondrial dysfunction by natural products for the treatment of diabetic kidney disease [J]. *Phytother Res*, Published online July 30, 2025. doi:10.1002/ptr.70059.
- [32] Ding W Y, Gupta D, Wong C F, *et al*. Pathophysiology of atrial fibrillation and chronic kidney disease [J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117(4): 1046-1059.
- [33] Zhang Y, Ding Y Q, Zhong X Q, *et al*. Geniposide acutely stimulates insulin secretion in pancreatic β -cells by regulating GLP-1 receptor/cAMP signaling and ion channels [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2016, 430: 89-96.
- [34] 刘子菡, 王喻淇, 杨爱琳, 等. 基于网络药理学研究黄芪增强免疫功能的机制 [J]. 中南药学, 2020, 18(10): 1661-1667.
- [35] Gautam A, Paudel Y N, Abidin S, *et al*. Guggulsterone, a farnesoid X receptor antagonist lowers plasma trimethylamine-N-oxide levels: An evidence from *in vitro* and *in vivo* studies [J]. *Hum Exp Toxicol*, 2019, 38(3): 356-370.
- [36] Witkowski M, Witkowski M, Friebe J, *et al*. Vascular endothelial tissue factor contributes to trimethylamine N-oxide-enhanced arterial thrombosis [J]. *Cardiovasc Res*, 2022, 118(10): 2367-2384.
- [37] 李晓凯, 顾坤, 梁慕文, 等. 薏苡仁化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2020, 51(21): 5645-5657.
- [38] 韩博宇, 邵千枫, 从禹, 等. 从心肾相交理论探讨制方思路 [J]. 时珍国医国药, 2019, 30(5): 1172-1174.
- [39] 杨阿妮, 王煜, 罗向霞, 等. 国医大师王自立基于心肾相交理论论治惊悸经验 [J]. 西部中医药, 2025, 38(6): 40-43.

[责任编辑 潘明佳]