

“聚于胃，关于肺”视角下探索胃食管反流病与慢性阻塞性肺疾病的因果关系及干预中药预测

张文娟¹, 李江², 孙艳丽¹, 李倩¹, 张昀华³, 成晓萌¹, 钟晓曼¹, 黎白银¹, 邓翔文¹, 吴建军^{1*}

1. 北京中医药大学第三附属医院, 北京 100029

2. 北京中医药大学东方医院, 北京 100078

3. 中铁佰和医院, 安徽 合肥 238000

摘要: 目的 基于“聚于胃，关于肺”理论，通过孟德尔随机化 (Mendelian randomization, MR) 分析探讨胃食管反流病 (gastro-esophageal reflux disease, GERD) 与慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 的遗传因果关系，并预测可干预 GERD 相关性 COPD 的潜在中药。方法 从 IEU Open GWAS 数据库获取 GERD 与 COPD 的全基因组关联研究数据集，采用双向 MR 分析评估二者的因果关系，并进行系列质量控制。随后，通过 Ensembl 数据库提取工具变量邻近基因，并利用功能富集分析探索 GERD 影响 COPD 发生风险的潜在机制。进而，对上述邻近基因进行蛋白质-蛋白质互作 (protein-protein interaction, PPI) 分析，以筛选参与该过程的核心基因。通过毒性与基因比较数据库 (Comparative Toxicogenomics Database, CTD) 和 Coremine Medical 数据库分别对潜在干预化学成分及中药进行预测，并对中药的药性功用信息进行统计分析。采用 CytoNCA 插件筛选核心中药，并进行中药成分与核心基因的分子对接初步佐证预测结果。结果 正向 MR 分析提示，GERD 与 COPD 发病风险显著增加存在因果关联；质量控制结果证实该结果稳健。反向 MR 分析未发现 COPD 对 GERD 存在因果关联的证据。共获取到 135 个工具变量邻近基因，主要富集在核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号转导的调控、白细胞介素-17 (interleukin-17, IL-17) 信号通路、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 信号通路、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、自然杀伤细胞介导的细胞毒性等生物学途径。将 PPI 分析筛选到的前 5 个基因确定为核心基因。利用 CTD 及 Coremine Medical 数据库共预测到 163 个化学成分和 167 味中药。中药四气以寒、温为主，平次之；五味以苦、甘、辛为主；归经以肺经为主，肝、脾、胃经次之；功效以补虚、化痰止咳平喘为主，清热、解表、理气次之。CytoNCA 计算后，筛选出关键中药麻黄、白果、半夏、陈皮、桑白皮、甘草、干姜、生姜、黄芪、人参、茯苓、白术，分子对接显示核心基因与中药关键成分具有较好的结合能力。结论 基于“聚于胃，关于肺”理论，不仅从遗传学视角证实了 GERD 是 COPD 的致病风险因素，亦揭示了其潜在机制与 NF- κ B、IL-17、TNF、PI3K-Akt 等炎症与免疫信号通路密切相关，预测的中药治法以补虚、化痰止咳平喘为主。

关键词: 胃食管反流病；慢性阻塞性肺疾病；“聚于胃，关于肺”；孟德尔随机化；半夏；人参；茯苓；白术

中图分类号: Q811.4; R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2026)03-1014-18

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.03.019

Exploring causal relationship between gastroesophageal reflux disease and chronic obstructive pulmonary disease and predicting interventional traditional Chinese medicines from perspective of “gather in stomach and focus on lung”

ZHANG Wenjuan¹, LI Jiang², SUN Yanli¹, LI Qian¹, ZHANG Yunhua³, CHENG Xiaomeng¹, ZHONG Xiaoman¹, LI Baiyin¹, DENG Xiangwen¹, WU Jianjun¹

1. The Third Affiliated Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

2. Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China

收稿日期: 2025-10-11

基金项目: 国家自然科学基金项目 (82274462); 国家自然科学基金项目 (82575036); 北京市自然科学基金项目 (7232284); 国家中医药管理局第五批全国中医临床优秀人才研修项目 (国中医药人教函[2022]1 号); 北京市中医药管理局北京中医药新时代 125 工程 (京中医药科学[2025]2 号); 北京中医药大学第三附属医院精诚人才计划 (京中三院人[2025]4 号)

作者简介: 张文娟, 博士研究生, 研究方向为中医药防治呼吸系统疾病。E-mail: 2403363019@qq.com

***通信作者:** 吴建军, 主任医师, 博士生导师, 研究方向为中医药防治呼吸系统疾病。E-mail: awusi59@163.com

3. China Railway Baihe Hospital, Hefei 238000, China

Abstract: Objective To explore the genetic causal relationship between gastro-esophageal reflux disease (GERD) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) by Mendelian randomization (MR) analysis based on the theory of “gather in stomach and focus on lung”, and to predict potential Chinese herbal medicines that may intervene in GERD-related COPD. **Methods** The genome-wide association study (GWAS) datasets for GERD and COPD were obtained from the IEU Open GWAS database. A bidirectional two-sample Mendelian randomization (MR) analysis was applied to evaluate the causal relationship between the two conditions, followed by a series of quality control procedures. Subsequently, proximal genes of the instrumental variables were extracted using the Ensembl database, and functional enrichment analysis was performed to explore the potential mechanisms by which GERD influences COPD risk. Furthermore, protein-protein interaction (PPI) analysis was conducted on these proximal genes to identify core genes involved in this process. Potential intervention chemical components and Chinese herbal medicines were predicted using the Comparative Toxicogenomics Database (CTD) and the Coremine Medical database, respectively, and statistical analysis was carried out on the medicinal properties and functions of the identified herbs. The CytoNCA plugin was used to screen core Chinese herbal medicines, and molecular docking of traditional Chinese medicine components with core genes to preliminarily verify the prediction results. **Results** Forward MR analysis indicated that GERD was causally associated with a significantly increased risk of COPD onset; quality control results confirmed the robustness of this finding. Reverse MR analysis did not reveal evidence supporting a causal effect of COPD on GERD. A total of 135 proximal genes of the instrumental variables were identified, which were primarily enriched in biological pathways such as the regulation of Nuclear Factor-Kappa B (NF- κ B) signal transduction, the Interleukin-17 (IL-17) signaling pathway, the Tumor Necrosis Factor (TNF) signaling pathway, the Phosphatidylinositol 3-Kinase-Protein Kinase B (PI3K-Akt) signaling pathway, and natural killer cell-mediated cytotoxicity. The top five genes identified through PPI analysis were determined as core genes. Using the CTD and Coremine Medical databases, 163 chemical components and 167 Chinese herbal medicines were predicted. Statistical analysis of the medicinal properties of the herbs showed that among the Four Natures, cold and warm properties predominated, followed by neutral; among the five flavors, bitter, sweet, and pungent were most common; the primary meridian tropism was the lung meridian, followed by the liver, spleen, and stomach meridians; in terms of functions, tonifying deficiency and resolving phlegm, relieving cough and asthma were primary, followed by clearing heat, relieving exterior syndrome, and regulating *qi*. After calculation with CytoNCA, key herbs were screened out, including Mahuang (*Ephedrae Herba*), Baiguo (*Ginkgo Semen*), Banxia (*Pinelliae Rhizoma*), Chenpi (*Citri Reticulatae Pericarpium*), Sangbaipi (*Mori Cortex*), Gancao (*Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*), Ganjiang (*Zingiberis Rhizoma*), Shengjiang (*Zingiberis Rhizoma Recens*), Huangqi (*Astragali Radix*), Renshen (*Ginseng Radix et Rhizoma*), Fuling (*Poria*), and Baizhu (*Atractylodis Macrocephalae Rhizoma*). Molecular docking demonstrated favorable binding affinity between the core genes and the key components of these Chinese herbal medicines. **Conclusion** Based on the theory of “accumulation in the stomach and its connection with the lungs,” this study not only confirms from a genetic perspective that GERD is a risk factor for COPD, but also reveals that its potential mechanisms are closely associated with inflammatory and immune signaling pathways such as NF- κ B, IL-17, TNF, and PI3K-Akt. The predicted Chinese herbal treatment strategies primarily focus on tonifying deficiency, resolving phlegm, relieving cough, and calming asthma.

Key words: gastroesophageal reflux disease; chronic obstructive pulmonary disease; gather in stomach and focus on lung; Mendelian randomization; *Pinelliae Rhizoma*; *Ginseng Radix et Rhizoma*; *Poria*; *Atractylodis Macrocephalae Rhizoma*

慢性阻塞性肺病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是一种异质性肺部疾病, 以持续和进行性气流阻塞及慢性呼吸道症状为核心特征^[1]。其病理机制常涉及慢性气道及肺实质炎症, 部分患者可进一步出现全身炎症反应^[2]。作为全球第 3 大死因, COPD 不仅影响全球数百万人的健康, 更给患者家庭及公共卫生服务体系带来沉重负担^[3], 在中医范畴中多归为“肺胀”等病症。胃食管反流病 (gastroesophageal reflux disease, GERD) 则是另一

种常见的慢性持续性炎症性疾病, 典型症状为上腹痛、反流及烧心, 同时还可伴随吞咽困难、喉炎、慢性咳嗽等非典型表现, 严重时甚至可能进展为食管腺癌^[4-6]。据统计, GERD 全球患病人口已近 7.83 亿, 其对患者生活质量的损害尤为显著^[7-8], 中医多将其归为“吐酸”“胃痛”等范畴。

大量证据表明, GERD 与 COPD 常共存且相互影响, 二者的密切关联直接影响患者的疾病进展与预后^[9]。在 COPD 患者中, GERD 的患病率显著高

于一般人群,但由于诊断方法不同,其评估结果差异较大。基于症状问卷的研究显示,COPD 患者中 GERD 的患病率为 17%~54%,而通过更客观的食管 pH 监测得到的患病率可达 19%~78%^[10-12]。此外,COPD 常用治疗药物如茶碱类也被证实可能增加 GERD 发生风险,提示药物因素在共病发生中具有一定作用^[12]。另一方面,GERD 也被证实是 COPD 急性加重的独立危险因素^[13]。一项纳入 13 245 例患者的 Meta 分析表明,合并 GERD 的 COPD 患者发生急性加重的相对风险高达 5.37 [95%置信区间(confidence interval, CI): 2.71~10.64]^[10]。值得注意的是,对 GERD 的干预可能有助于 COPD 管理,如使用质子泵抑制剂治疗后可显著降低 COPD 急性加重频率及死亡率^[14]。尽管现有观察性研究普遍支持 GERD 与 COPD 的共病关系,但研究方法多属观察性设计,难以完全控制混杂因素,也无法排除反向因果的可能^[15]。因此,二者之间的因果关系路径及深层机制尚不明确,制约了临床共病防治策略的进一步优化。

《素问·咳论篇》云:“此皆聚于胃,关于肺,使人多涕唾而面浮肺气逆也。”该理论深刻揭示了肺与胃在生理与病理上的密切关联。在生理层面,肺、胃之间的联系体现在 3 方面:其一,经脉相通,如《灵枢·经脉》指出:“肺手太阴之脉,起于中焦,还循胃口”,《素问·平人氣象论》亦载:“胃之大络,名曰虚里,贯膈络肺”,说明二者经气互贯;其二,五行相生,胃属土,肺属金,土能生金,脾胃健运是肺主气司呼吸功能的物质基础;其三,气化相连,胃主受纳腐熟水谷,其精微经脾上输于肺,肺主宣发肃降,将水谷精微布散全身,二者协同完成水液与精微的输布代谢。在病理状态下,该理论指出“聚于胃”指胃失和降,邪气(如痰饮、浊气)壅滞于中焦;“关于肺”则为肺失宣肃,气逆于上,形成以“气机升降失常”为核心病机。胃中浊邪上逆犯肺,可引发咳喘;肺气壅滞亦可影响中焦,导致胃失和降。因此,GERD 与 COPD 虽临床表现各异,却共享“肺胃气逆”之病机,体现了“异病同治”的中医治疗原则。综上所述,“聚于胃,关于肺”理论为理解 GERD 与 COPD 的因果关系及从胃论治肺系疾病提供了重要的理论基础。

孟德尔随机化分析(Mendelian randomization, MR)是一种可靠的流行病学研究方法。该方法基于配子形成时等位基因随机分配的遗传学特性,利用

单核苷酸多态性作为工具变量,以模拟随机对照试验,从而进行因果推断^[16-17]。鉴于遗传变异在受孕阶段的随机性,其不易受到环境与行为等混杂因素的干扰。这一核心优势使 MR 分析能够克服传统观察性研究的缺陷,最大限度地控制偏倚,进而为因果关系提供更具说服力的证据支撑^[17]。因此,本研究利用双向 MR 研究揭示 GERD 与 COPD 之间的因果关联,挖掘 GERD 介导 COPD 的关键风险基因及作用机制,并预测靶向干预的化学成分及中药,旨在丰富“聚于胃,关于肺”理论的科学内涵,为上述因果关联的早期干预提供新的候选药物与理论依据。

1 资料与方法

1.1 研究设计

本研究首先采用双向 MR 方法评估 GERD 与 COPD 的因果关联,并基于与 GERD 显著相关的工具变量,获取其邻近基因进行功能富集分析,以探索 GERD 介导 COPD 发生风险增加的潜在机制。进而,对上述基因进行蛋白质-蛋白质互作(protein-protein interaction, PPI)网络分析以筛选核心基因,并预测能干预这些核心基因的化合物及中药。在此基础上,对潜在中药的性味归经进行统计分析,并利用分子对接初步佐证预测结果。研究流程如图 1 所示。

1.2 MR 分析

1.2.1 数据来源 COPD 和 GERD 的所有基因数据集均来自在线公共 GWAS 数据库(<https://gwas.mrcieu.ac.uk/>)。GERD 的数据涉及 602 604 例欧洲受试者(GERD 129 080 例和对照 473 524 例)。COPD 的数据涉及 602 604 例欧洲受试者(COPD 6 915 例和对照 186 723 例)(表 1)。由于使用的数据是公开、匿名和去识别化的,因此不需要额外的伦理许可^[18]。

1.2.2 工具变量(instrumental variables, IVs)选择在 MR 分析中,为获得可靠结果以模拟随机对照试验(randomized controlled trials, RCT)在真实世界中的效果,选择合格的 IVs 是首要且关键的一步^[19]。选择时需遵循以下 3 项基本原则:①IVs 与暴露因素存在强关联;②IVs 与结局之间无混杂因素;③IVs 仅通过暴露因素对结局产生影响,而无其他直接或间接路径。为确保暴露的 IVs 符合 3 个核心假设,采用了一系列严格的控制标准。首先,以 $P < 5 \times 10^{-8}$ 为筛选条件,提取与 GERD 强相关的单核

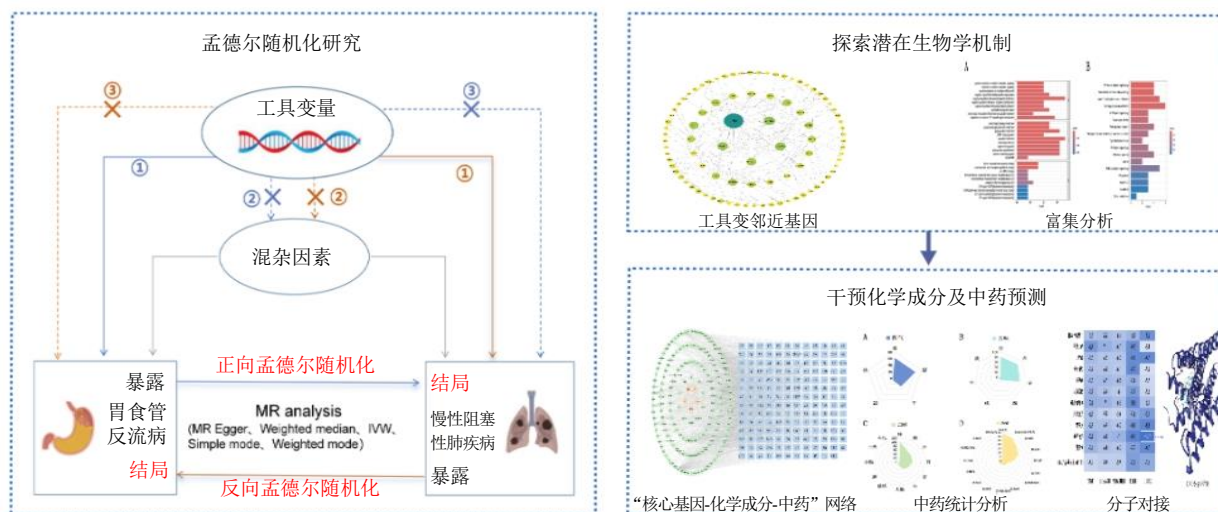


图 1 研究流程图

Fig. 1 Research flowchart

表 1 GERD 和 COPD 的 GWAS 汇总样本描述

Table 1 Description of GWAS summary samples of GERD and COPD

疾病名称	样本量/例	SNP 数目	人群	可用数据集的 URL
GERD	602 604	2 320 781	欧洲	https://gwas.mrcieu.ac.uk/datasets/ebi-a-GCST90000514
COPD	193 638	16 380 382	欧洲	https://gwas.mrcieu.ac.uk/datasets/finn-b-J10_COPD

GERD-胃食管反流病; COPD-慢性阻塞性肺疾病。

GERD-gastroesophageal reflux disease; COPD-chronic obstructive pulmonary disease.

苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNPs)。其次, 将连锁不平衡系数设置为 $r^2 < 0.001$, 遗传距离设置为 10 000 kb, 以消除连锁不平衡^[20]。最后, 计算 F 统计量, 排除 $F < 10$ 的弱 IVs^[20]。考虑到吸烟行为是 COPD 最潜在的混杂因素, 利用 PhenoScanner 平台 (<http://www.PhenosScanner.medschl.cam.ac.uk/>) 排除可能的混杂因素^[21]。在数据协调阶段, 排除了所有具有中等等位基因频率的回文 SNPs^[22]。在随后的 MR 分析中, 这些被严格选择的 SNPs 作为最终的 IVs。

在反向 MR 研究中, 由于以 $P < 5 \times 10^{-8}$ 为条件筛选出与 COPD 相关的 SNPs 数量较少, 因此将 P 值设置为小于 5×10^{-7} 以提取符合条件的 SNPs^[23]。随后, 将连锁不平衡系数设定为 $r^2 < 0.01$, 遗传距离设置为 5 000 kb, 以去除连锁不平衡^[24]。最后, 计算 F 统计值来评估 SNPs 的强度, $F < 10$ 的弱 IVs 需予以剔除。

1.2.3 MR 分析 首先, 从结果数据中提取 IVs, 当暴露的 IVs 不存在于结果数据中时, 不使用代理 SNPs^[25]。协调暴露和结果的汇总水平数据, 剔除回文 SNPs。采用了 5 种方法来评估 GERD 和 COPD

之间的因果关系, 包括 MR-Egger 回归 (MR-Egger regression) 法、加权中位数 (weighted median estimator, WME)、简单模型 (simple mode, SM)、加权模型 (weighted mode, WM) 和逆方差加权法 (inverse variance weighting method, IVW)。IVW 分析采用方法荟萃分析方法, 纳入每个 SNP 的 Wald 比值, 然后综合估计暴露对结果的因果影响^[26]。在这 5 种方法中, IVW 被认为是 MR 分析的主要方法, 当所有 IVs 有效且没有水平多效性时, 其结果是无偏倚的^[27]。在 R (版本 4.3.1) 软件中使用 “TwoSampleMR” (版本 0.5.7) 软件包进行 MR 分析。计算结果以比值比 (odds ratio, OR) 和 95% 置信区间 (95% confidence interval, 95% CI) 表示, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义 (双侧)。

1.2.4 质量控制 为确保结果的稳健性, 采用一系列质量控制方法, 包括异质性检验、水平多效性检验、离群值检验及留一法敏感性分析。使用 Cochrane’s Q 分析来评估 SNP 之间是否存在异质性^[28], $P > 0.05$ 表明不存在异质性。使用 MR-PRESSO (全局测试) 方法和 MR-Egger 回归截距测试来检测水平多效性, $P > 0.05$ 表明无水平多效

性^[29]。此外,进一步使用 MR-PRESSO (异常值检验)方法来消除离群异常 SNP 并计算校正结果,以确保水平多效性得到校正^[30]。最后,采用留一法分析检验研究结果是否会因单个 SNP 的存在而发生偏倚。该分析的原理是依次删除每个 SNP,并重新分析剩余 SNP 的 MR 结果^[31]。

1.3 工具变量邻近基因功能富集分析

将 SNP 信息导入 Ensembl 数据库(<https://www.ensembl.org/>)中,获取其染色体序列与位点信息,进一步通过 BioMart 工具检索该 SNP 上下游各 100 kb 区间内的基因,作为该工具变量的邻近基因^[18,32]。将这些工具变量的邻近基因进行功能富集分析。基因本体 (gene ontology, GO) 是一种常用方法,用于从生物过程 (biological process, BP)、分子功能 (molecular function, MF) 和细胞组分 (cell components, CC) 3 个方面描述基因的功能^[33]。京都基因与基因组百科全书 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 通路富集分析可以识别基因的生物学途径^[33]。上述分析通过 R 包 clusterProfiler (版本 4.16.0)^[18]完成,并使用了来自 Bioconductor 注释数据包 (org.Hs.eg.db) 提供的人类全基因组注释信息。利用 ggplot2 包 (版本 3.5.2) 将富集分析结果进行可视化。

1.4 筛选 GERD 介导 COPD 发生风险增加的核心基因

为了探索已鉴定工具变量邻近基因之间的潜在相互作用,使用 STRING 数据库(<https://string-db.org/>)来构建 PPI 网络,设定最低交互分数>0.300,并删除网络中的游离节点。在 Cytoscape 软件 (版本 3.8.2) 中将 PPI 分析得到的网络文件 “string_interactions_short.tsv” 进行导入,并通过 CytoHubba 插件中的 Degree 算法筛选排名前 5 的基因,作为 GERD 介导 COPD 发生风险增加的核心基因。

1.5 潜在中药预测与统计分析

将核心基因导入 CTD 数据库 (<https://ctdbase.org/>),获得与核心基因相互作用的小分子化合物目录,筛选其中至少有 2 篇文献支持的化合物,作为可能调控核心基因的化学成分^[32,34]。随后,将化学成分导入 Coremine Medical 医学本体分析平台 (www.coremine.com/medical/),获取与这些化学成分相关的中药。利用 $P<0.05$ 筛选显著相关的中药,并根据《中国药典》《全国中草药汇编》《中华本草》《中药大辞典》查找获取中药的四气、五味、归经及功

效等信息,纳入上述信息完整的中药进行统计分析。在 Cytoscape (版本 3.8.2) 中导入基因、化学成分、中药三者网络关系及属性文件,构建“核心基因-化学成分-中药”网络图。借助 CytoNCA 插件对紧密中心性 (closeness centrality, CC)、介数中心性 (betweenness centrality, BC)、度中心性 (degree centrality, DC) 这 3 项数值进行计算并排序以进一步筛选核心中药,将这 3 项数值均位于前 15 的中药确定为核心中药。

1.6 核心中药活性成分与核心基因的分子对接

首先通过 TCMSP 数据库获取核心中药的药物活性成分,并依据口服生物利用度 (oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$ 、类药性 (drug-likeness, DL) ≥ 0.18 的标准筛选活性成分。根据相关文献确定每味中药的代表性化学成分^[35-45],然后从 PubChem 数据库下载其 3D 结构以 SDF 格式用于后续分子对接。另一方面,从 PPI 网络中选取度值排名前 5 的核心蛋白作为受体,其 3D 晶体结构以 PDB 格式从 PDB 数据库 (<https://www.rcsb.org/>) 获取。在对接前,所有蛋白结构均经 CB-Dock2 预处理,包括去除水分子、添加氢原子及修复缺失残基。分子对接使用 CB-Dock2 在线工具完成,该工具基于曲率空腔检测预测结合区域,并集成 AutoDock Vina (版本 1.2.0) 进行对接计算^[46-47]。对接结果按 Vina 打分值 (结合能) 排序,结合能 < 0 kcal/mol (1 kcal=4.2 kJ) 表明配体与受体可自发结合,若 < -5 kcal/mol 则表明两者能形成稳定复合物。

2 结果

2.1 GRED 对 COPD 发病风险的因果关联

2.1.1 工具变量的选择 在正向 MR 研究中,GERD 作为潜在的暴露因素,COPD 作为结局数据。通过去除连锁不平衡、混杂因素及回文 SNPs,最终保留了 61 个与 GERD 相关的 SNPs 作为正向 MR 分析的 IVs。这些 SNPs 的 F 统计值范围为 207.962~669.242,表明不存在弱 IVs (表 2)。

2.1.2 正向 MR 分析结果 IVW 分析显示,GERD 与 COPD 之间存在显著的因果关系 (OR=1.69, 95% CI: 1.44~1.98, $P<0.001$) (图 2)。除 MR-Egger 回归模型结果外,加权中位数、简单模型、加权模型与 IVW 方法总效应值方向保持一致 (图 2),上述结果印证了 IVW 方法的稳健性。

2.1.3 质量控制 Cochrane's Q 检验显示 IVs 估计

表 2 正向 MR 分析纳入的工具变量信息

Table 2 Information on instrumental variables included in forward MR analysis

SNP	EA	OA	Beta	SE	P 值	位点	F 值
rs1011407	G	A	-0.042	0.007	1.093×10^{-8}	60 665 768	227.883
rs10133111	A	G	0.042	0.007	1.353×10^{-10}	103 377 321	287.253
rs1021363	G	A	-0.031	0.005	5.010×10^{-10}	106 610 839	270.060
rs10837002	G	C	0.028	0.005	4.029×10^{-8}	38 565 727	210.015
rs11762636	A	C	-0.051	0.006	1.882×10^{-16}	2 061 111	472.433
rs11953061	T	C	0.028	0.005	3.099×10^{-8}	120 144 025	214.201
rs12204714	T	C	-0.029	0.005	7.924×10^{-9}	152 235 339	232.799
rs12453010	T	C	0.030	0.005	1.746×10^{-9}	50 316 131	254.061
rs12598916	G	C	-0.033	0.005	6.873×10^{-10}	60 658 751	265.831
rs12997558	A	G	0.028	0.005	3.039×10^{-8}	41 704 580	214.634
rs13107325	T	C	0.070	0.009	2.199×10^{-14}	103 188 709	408.863
rs1334297	A	G	-0.039	0.005	1.141×10^{-12}	58 335 375	354.211
rs13409451	G	A	-0.028	0.005	1.929×10^{-8}	144 257 639	220.689
rs1431196	G	A	0.032	0.005	2.655×10^{-11}	50 832 102	310.350
rs1479405	T	C	0.031	0.005	9.852×10^{-10}	15 387 519	260.801
rs1596747	G	A	0.031	0.005	1.003×10^{-10}	193 802 478	291.277
rs1716171	T	C	0.038	0.006	7.825×10^{-11}	123 716 376	294.919
rs17379561	T	A	0.053	0.007	1.076×10^{-14}	98 340 139	419.662
rs1883842	G	T	0.031	0.005	9.268×10^{-9}	41 223 062	230.699
rs1937450	G	T	0.032	0.005	7.068×10^{-11}	66 478 840	299.008
rs2016933	G	C	-0.031	0.005	1.043×10^{-8}	65 653 157	228.713
rs2023878	T	C	-0.036	0.006	3.035×10^{-9}	18 834 124	246.629
rs2043539	A	G	0.027	0.005	2.240×10^{-8}	12 253 880	217.186
rs2164300	T	C	-0.026	0.005	4.134×10^{-8}	67 813 017	210.807
rs2240326	A	G	-0.047	0.005	1.132×10^{-22}	50 128 386	669.242
rs2396133	G	A	0.029	0.005	1.109×10^{-9}	109 197 067	259.110
rs2396766	A	G	0.032	0.005	2.335×10^{-11}	114 318 071	311.767
rs2734839	T	C	-0.028	0.005	8.785×10^{-9}	113 286 490	231.189
rs2744961	T	C	0.029	0.005	5.811×10^{-9}	34 655 000	236.412
rs2815749	G	A	0.039	0.006	1.074×10^{-10}	72 814 783	290.521
rs2834005	C	T	0.030	0.005	9.420×10^{-9}	34 291 708	229.473
rs3766823	A	G	0.039	0.006	7.093×10^{-10}	32 197 257	265.369
rs3793577	G	A	0.027	0.005	2.494×10^{-8}	23 737 627	218.941
rs3828917	T	G	0.067	0.012	2.269×10^{-8}	31 465 917	217.620
rs3863241	T	C	0.032	0.005	1.488×10^{-11}	73 890 335	317.456
rs4382592	G	T	-0.030	0.005	8.199×10^{-9}	134 870 755	232.169
rs4713692	T	C	-0.028	0.005	3.065×10^{-8}	33 807 638	213.750
rs569356	G	A	-0.038	0.007	4.070×10^{-8}	29 136 686	209.755
rs6722661	A	G	-0.032	0.005	1.146×10^{-10}	100 806 588	290.632
rs6780459	T	A	0.031	0.006	3.140×10^{-8}	104 624 105	212.876
rs7032155	A	C	0.028	0.005	1.627×10^{-8}	122 672 771	224.274
rs7206608	G	C	0.029	0.005	1.458×10^{-8}	82 872 628	224.058
rs7241572	A	G	0.037	0.006	9.493×10^{-10}	77 580 712	266.398
rs7527682	G	A	-0.027	0.005	3.128×10^{-8}	189 172 684	213.422

表 2 (续)

SNP	EA	OA	Beta	SE	P 值	位点	F 值
rs7541875	G	A	0.027	0.005	1.612×10^{-8}	190 957 589	221.295
rs7600261	T	C	0.034	0.005	9.473×10^{-11}	212 622 818	292.808
rs7612999	A	G	0.031	0.006	4.898×10^{-8}	35 678 337	207.962
rs761777	G	A	0.035	0.006	4.715×10^{-10}	134 938 075	272.498
rs7675588	A	C	-0.034	0.006	1.803×10^{-8}	80 734 978	221.103
rs7685686	G	A	-0.028	0.005	1.144×10^{-8}	3 207 142	229.331
rs773109	A	G	-0.038	0.005	8.714×10^{-14}	56 374 695	389.273
rs7942368	T	C	-0.034	0.006	9.541×10^{-9}	76 465 362	234.523
rs903678	A	G	0.028	0.005	4.891×10^{-8}	201 809 918	207.976
rs903959	A	T	0.029	0.005	2.989×10^{-9}	142 630 782	245.951
rs9373363	G	A	-0.033	0.006	4.135×10^{-9}	143 150 043	243.810
rs9396740	A	G	-0.031	0.006	1.466×10^{-8}	17 023 108	223.485
rs942065	A	G	0.031	0.005	8.446×10^{-10}	94 032 065	264.339
rs9529055	A	G	0.027	0.005	3.105×10^{-8}	66 957 533	213.725
rs9542729	G	C	-0.036	0.006	1.412×10^{-9}	31 833 578	256.793
rs9615905	T	C	0.028	0.005	1.212×10^{-8}	48 875 699	227.434
rs9636202	A	G	-0.035	0.005	1.510×10^{-10}	18 449 238	289.553

SNP-单核苷酸多态性; EA-效应等位基因; OA-其他等位基因; SE-标准误差; Beta-效应值; 表 4 同。

SNP-single nucleotide polymorphism; EA-effector allele; OA-other alleles; SE-standard error; Beta-effect size; same as table 4.

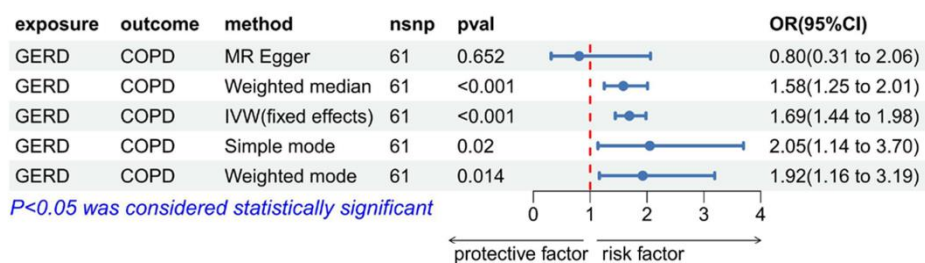


图 2 GERD 对 COPD 发生风险的 MR 分析结果

Fig. 2 MR analysis results of GERD on risk of COPD

值之间不存在异质性 ($P > 0.05$) (表 3)。MR-PRESSO 检验和 MR-Egger 截距检验均显示 $P > 0.05$, 提示未检测到任何异常值或水平多效性 (表 3)。此外, 留一法分析结果表明 GERD 和 COPD 之间的因果联系不是由任何单个 SNP 驱动的 (图 3-A)。漏斗图显示遗传变异在效应量 2 侧的分布基本对称, 提示主要 MR 分析结果受水平多效性影响的可能性较低, 进一步增强了结果的稳健性 (图 3-B)。

2.2 COPD 对 GERD 发病风险的因果关联

2.2.1 IVs 的选择 反向 MR 分析中, 将 COPD 作为潜在的暴露因素, GERD 作为结局数据, 根据上述筛选标准后确定了 4 个 SNPs 作为反向 MR 的 IVs (表 4)。其中, COPD 相关 IVs 的 F 统计范围为 925.948~4 089.741, 表明不存在弱 IVs。

2.2.2 反向 MR 分析结果 IVW 分析表明 COPD 对 GERD 不存在反向因果关系 ($OR = 0.99$, 95% CI: 0.95~1.02, $P = 0.515$)。其他 4 种方法的结果均显示 $P > 0.05$, 与 IVW 方法结果一致, 证明上述结果的可靠性 (图 4)。

2.2.3 质量控制结果 Cochrane's Q 检验显示 IVs 估计值之间不存在异质性 ($P > 0.05$) (表 5)。MR-PRESSO 检验和 MR-Egger 截距检验结果均显示 $P > 0.05$, 提示未检测到任何异常值或方向性多效性 (表 5)。此外, 留一法敏感性分析结果表明反向 MR 结果未受单一 SNP 影响, 提示研究结果的可靠性 (图 5-A)。漏斗图显示遗传变异在效应量 2 侧的分布基本对称, 提示 MR 分析结果受水平多效性影响的可能性较低, 进一步增强了结果的稳健性 (图 5-B)。

表 3 正向 MR 分析质量控制结果

Table 3 Quality control results of positive MR analysis

暴露	结局	方法	异质性检验		离群值检验 (MR-PRESSO)	水平多效性 P 值
			Cochrane's Q	P		
GERD	COPD	MR-Egger	66.933 8	0.223 4	0.203 0	0.121 4
		IVW	69.735 6	0.182 8		

GERD-胃食管反流病; COPD-慢性阻塞性肺疾病; 表 5 同。

GERD-gastroesophageal reflux disease; COPD-chronic obstructive pulmonary disease; same as table 5.

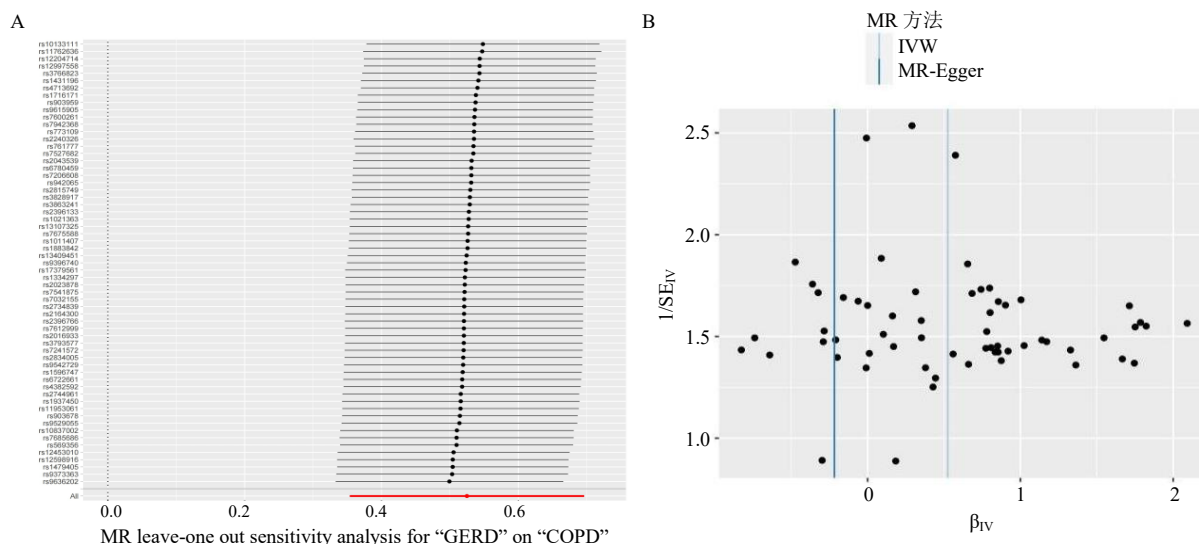


图 3 GERD 对 COPD 发病风险因果关系的留一检验图 (A) 及漏斗图 (B)

Fig. 3 Leave-one-out plot (A) and funnel plot (B) for causal relationship between GERD and incidence risk of COPD

表 4 反向 MR 分析纳入工具变量的信息

Table 4 Relevant information of incorporating reverse MR analysis into instrumental variables

SNP	EA	OA	Beta	SE	P 值	位点	F 值
rs1801272	T	A	-0.327	0.064	2.823×10^{-7}	4 135 4533	932.413
rs2818388	A	C	0.175	0.033	1.641×10^{-7}	133 953 647	925.948
rs4762262	A	C	0.131	0.025	1.622×10^{-7}	96 382 254	929.942
rs8040868	C	T	0.210	0.019	5.843×10^{-28}	78 911 181	4089.741

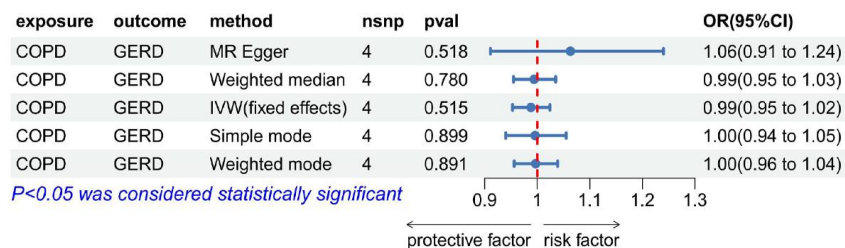


图 4 COPD 对 GERD 发生风险的 MR 分析结果

Fig. 4 MR analysis results of COPD on risk of GERD

2.3 IVs 邻近基因功能富集分析

根据 SNPs 编号对应的染色体序列与位点信息, 获取到 135 个工具变量邻近基因, 并对其进行

功能富集分析。GO 分析结果显示, 这些基因主要富集在钙介导信号的正向调控、对生物刺激反应的负向调控、经典核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF-

表 5 反向 MR 分析质量控制结果

Table 5 Quality control results of reverse MR analysis

暴露	结局	方法	异质性检验		离群值检验 (MR-PRESSO)	水平多效性 P 值
			Cochrane's Q	P		
COPD	GERD	MR-Egger	0.224 3	0.893 9	0.806 0	0.440 2
		IVW	1.137 1	0.768 1		

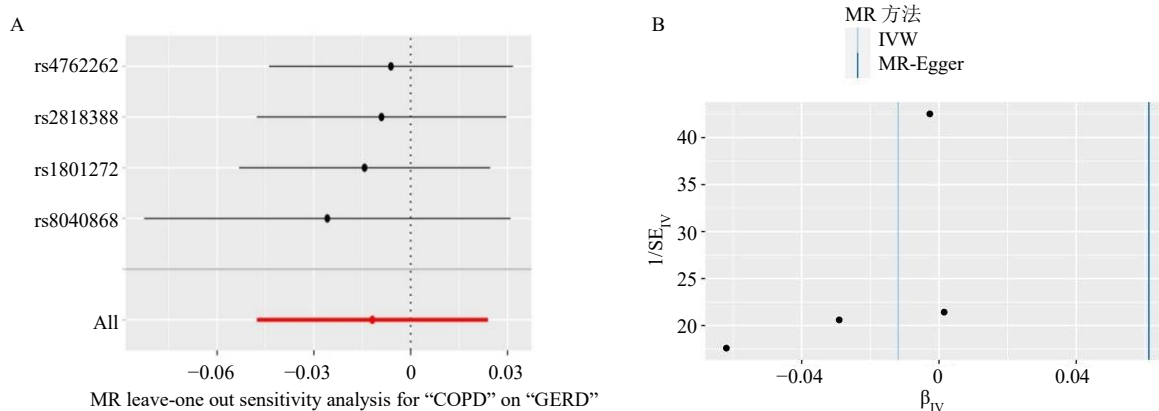


图 5 COPD 对 GERD 风险因果关系的留一法检验图 (A) 及漏斗图 (B)

Fig. 5 Leave-one-out analysis plot (A) and funnel plot (B) for causal relationship between COPD and risk of GERD

κB) 信号转导的调控等生物过程; 突触后特化膜、γ-氨基丁酸 (gamma-aminobutyric acid, GABA) 能突触、U6 小核核糖核蛋白颗粒等细胞组分; 肿瘤坏死因子受体结合、跨膜受体蛋白酪氨酸磷酸酶活性、RNA 聚合酶 II 通用转录起始因子结合等分子功能 (图 6-A)。KEGG 分析结果显示这些基因主要与 NF-κB 信号通路、白细胞介素-17(interleukin-17, IL-17) 信号通路、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 信号通路、磷酸肌醇 3-激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K) -蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 信号通路、自然杀伤细胞介导的细胞毒性等信号通路有关 (图 6-B)。

2.4 GERD 介导 COPD 发生风险增加的核心基因筛选

如图 7 所示, 将 135 个工具变量邻近基因导入 STRING 数据库, 根据筛选条件进行过滤, 并删除游离节点, 最后获得了由 107 个节点、168 条边构成的 PPI 网络。随后, 借助 Cytoscape 插件进行度 (degree) 值计算, 将度值前 5 个基因肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)、多巴胺受体 D2 (dopamine receptor D2, DRD2)、DEAD 框解旋酶 39B (DEAD-box helicase 39B, DDX39B)、雌激素受体 1 (estrogen receptor 1, ESR1)、NF-κB 抑制因子样 1 (NF-kappa B inhibitor-like 1, NFKBIL1) 确

定为 GERD 介导 COPD 发生风险增加的核心基因。

2.5 潜在中药预测及分析

在 CTD 数据库中导入 5 个核心基因, 共获取到 3 387 个化学成分, 排除了明确为内源性物质 (如激素、神经递质)、环境污染物 (如多氯联苯、多溴二苯醚) 等化学成分^[22], 最终保留了以槲皮素、山柰酚为代表的 163 个化学成分。随后, 基于 Coremine Medical 数据库获取到以麻黄、白果、黄芪等为代表的 167 味相关中药。预测中药的四气以寒 (62 次)、温 (62 次) 为主, 平 (30 次) 次之; 五味以苦 (81 次)、甘 (81 次)、辛 (73 次) 为主; 归经以肺经 (102 次) 为主, 脾 (67 次)、肝 (62 次)、胃 (60 次) 经次之; 功效以补虚药 (34 次)、化痰止咳平喘药 (30 次) 为主, 清热药 (23 次)、解表药 (20 次)、理气药 (13 次) 次之 (图 8)。利用 Cytoscape 软件构建“核心基因-化学成分-中药”相互关系的网络图 (图 9)。利用 CytoNCA 对 BC、CC、DC 3 项数值进行排序, 最终将甘草、人参、黄芪、茯苓、生姜、干姜、白果、陈皮、半夏、桑白皮、麻黄、白术 12 味中药确定为核心中药 (表 6)。

2.6 分子对接

借助 TCMSP 筛选并查找相关文献确定 12 味核心中药的代表性化学成分, 见表 7。将这些关键化学成分与 5 个核心靶点对应基因转录蛋白 (TNF、

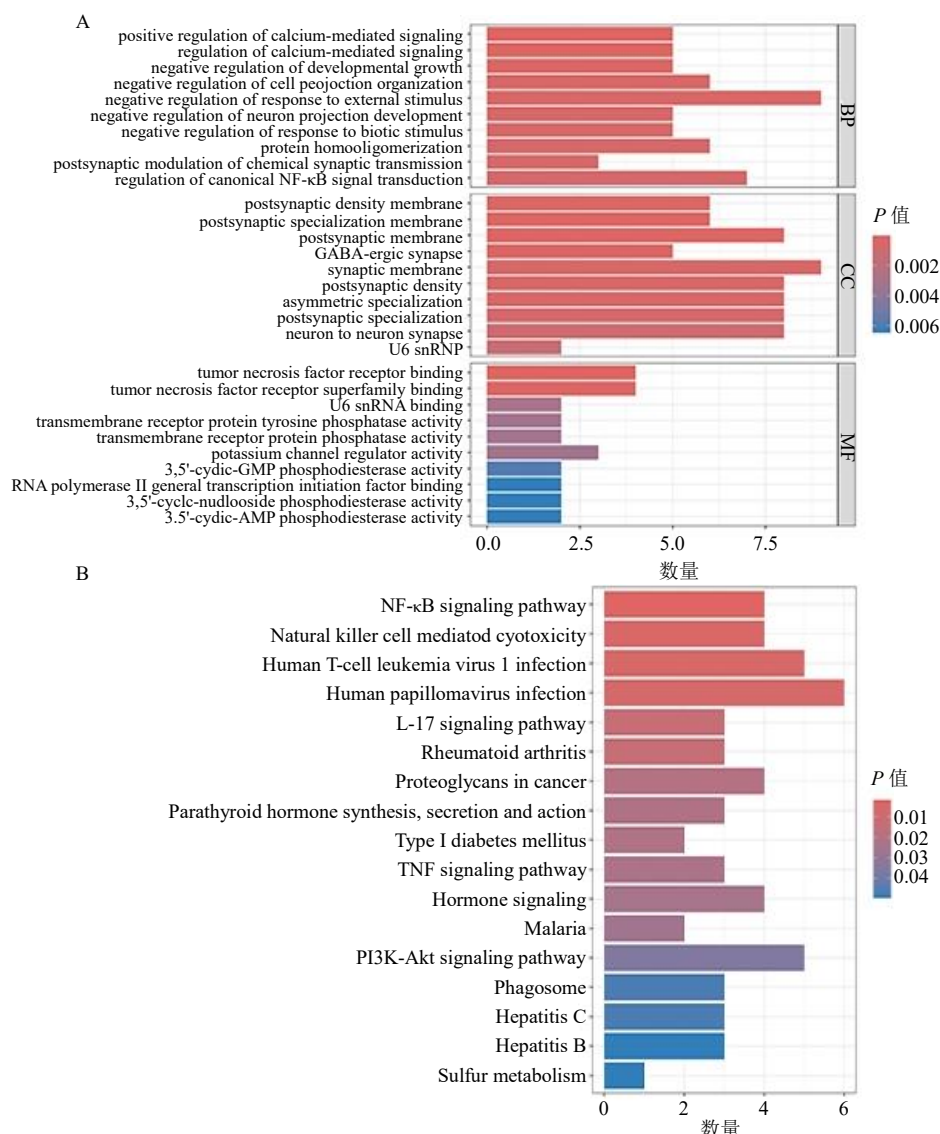


图 6 基因 GO 功能 (A) 和 KEGG 通路 (B) 富集分析

Fig. 6 Enrichment analysis of GO functional (A) and KEGG pathway (B) of genes

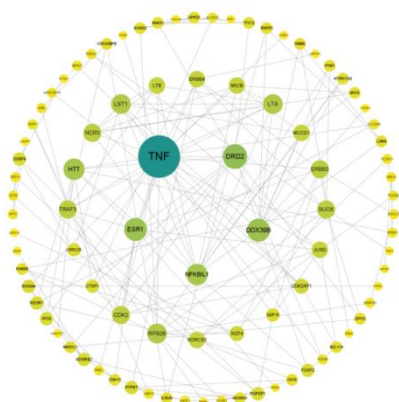
DRD2、DDX39B、ESR1、NFKBIL1）进行分子对接，计算自由结合能以验证结合效能。对接结果显示，所有筛选出的中药代表性成分与 5 个核心靶点均表现出一定的结合潜力，其结合能均小于-5.0 kcal/mol，结合能范围为-5.1~-9.7 kcal/mol。其中，DRD2 与桑辛素 D 的结合构象显示出最低的结合能（-9.7 kcal/mol），提示二者可能具有最强的相互作用亲和力。图 10 为分子对接结果及最优结合构象的分子相互作用细节。这些计算结果初步表明，预测的中药活性成分与核心靶点之间具有较好的结合潜力，可能发生稳定的相互作用，从而为“聚于胃，关于肺”治疗 GERD 相关性 COPD 的分子机制提供了来自计算化学的初步支持。当然，这仍需后

续通过生物实验加以最终证实。

3 讨论

3.1 GERD 与 COPD 遗传因果效应契合中医“聚于胃，关于肺”理论

本研究通过双向 MR 分析，为 GERD 增加 COPD 的发病风险提供了遗传学层面的因果证据。需要强调的是本方法的核心在于利用 SNPs 作为工具变量，这些 SNPs 代表了对 GERD 的终生遗传易感性，其价值在于它们在人群中的近乎随机分配特性，从而能模拟 1 项随机对照试验，有效控制混杂偏倚，为评估因果关联提供可靠依据^[16-17]。基于此原理，本研究分析证实了 GERD 对 COPD 存在正向因果效应。该结论不仅与现代流行病学观察及病理



根据度值对所有基因进行排序，最内圈 5 个基因为筛选后获得的核心基因。

All genes are sorted according to their degree values, and the five genes in the innermost circle are the core genes obtained after screening.

图 7 GERD 介导 COPD 发生风险增加的核心基因

Fig. 7 Core genes mediated by GERD that increase risk of COPD

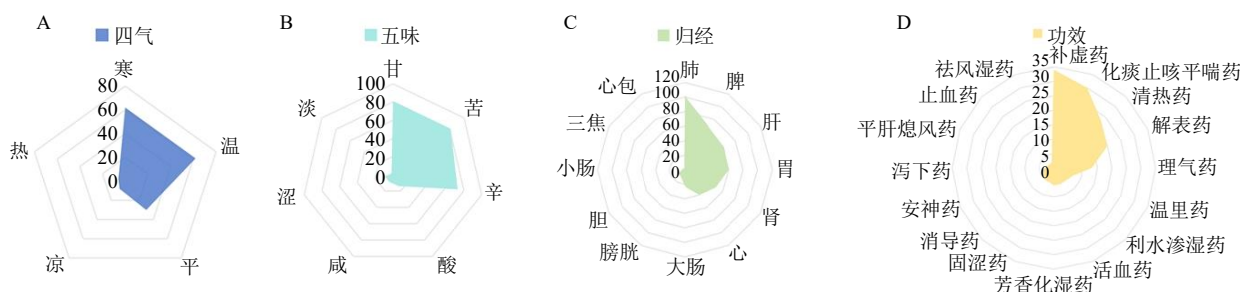


图 8 预测中药统计分析

Fig. 8 Statistical analysis of predictive traditional Chinese medicines

至咽喉，并随微吸气进入肺部，直接损伤气道与肺实质，诱发炎症反应，从而促进 COPD 的发生与发展；支持证据之一为在 COPD 患者痰液中检测到胃蛋白酶^[50]。“反射假说”则提出，气管-支气管与食管共享迷走神经支配，胃内容物反流可刺激迷走神经，引发食管-支气管反射，导致支气管收缩及呼吸道症状^[51-52]。这两类机制共同引起肺失宣肃、肺气上逆，表现为咳嗽、气促等 COPD 核心症状，与“邪气壅闭于肺胃”的中医病机高度吻合。综上所述，“聚于胃，关于肺”理论为理解 GERD 介导 COPD 发病风险增加提供了核心病机框架。其内涵在于，脾胃虚弱、枢机不利所致“中虚气逆”为 GERD 发生之始动因素；胃气上逆，浊邪内生，上干于肺，则为引发或加重 COPD 的关键环节。因此，在临床治疗 COPD 时，应树立肺胃同治的整体观念，在治

机制相呼应，也与中医学“聚于胃，关于肺”的经典理论高度契合，从而为这一传统论述提供了来自遗传流行病学的科学佐证。

“聚于胃，关于肺”理论揭示了肺系疾病与脾胃功能之间的深刻联系，强调临床诊治不应独重于肺而忽视胃的作用。姚止庵在《素问经注节解》中指出：“聚者壅也，关者闭也，言壅闭于肺胃也”，概括了邪气壅闭于肺胃的核心病机。该理论建立于肺胃之间密切的生理联系基础之上，二者经络相属、脏腑相依、生理协同^[48]。胃为“五脏六腑之大主”，乃气血生化之源与后天之本，故有“内伤脾胃，百病由生”之说。在此理论框架下，胃（脾）不仅为生痰之源，更被视为肺系疾病的“病变之源”，而肺则多为病邪侵袭的主要部位及症状表现之所在^[49]。现代医学对 GERD 与 COPD 关联的阐释与此高度契合。“反流假说”认为，GERD 患者的胃内容物（如酸性消化液、胃酶及细菌）可反流

肺的同时，重视调治脾胃这一“病变之源”。

3.2 GERD 介导 COPD 发生风险增加的核心基因及可能生物学机制

为探索 GERD 介导 COPD 发生风险增加的潜在生物学机制，本研究对 IVs 的邻近基因进行功能富集分析，发现这些基因主要富集在 NF- κ B 信号转导的调控、IL-17 信号通路、TNF 信号通路、PI3K-Akt 信号通路、自然杀伤细胞介导的细胞毒性等生物学途径。NF- κ B 是驱动 COPD 肺部炎症的核心因子，当其被 NF- κ B 抑制蛋白（inhibitory of NF- κ B, I κ B）释放并激活后，会入核启动 IL-1 β 、IL-8 和 TNF- α 等促炎因子的表达，从而加剧气道炎症与氧化应激^[53-55]。临床研究与动物模型均证实，COPD 患者肺组织中 NF- κ B 活性显著增强，而抑制该通路可减轻炎症，证明其在 COPD 发病机制

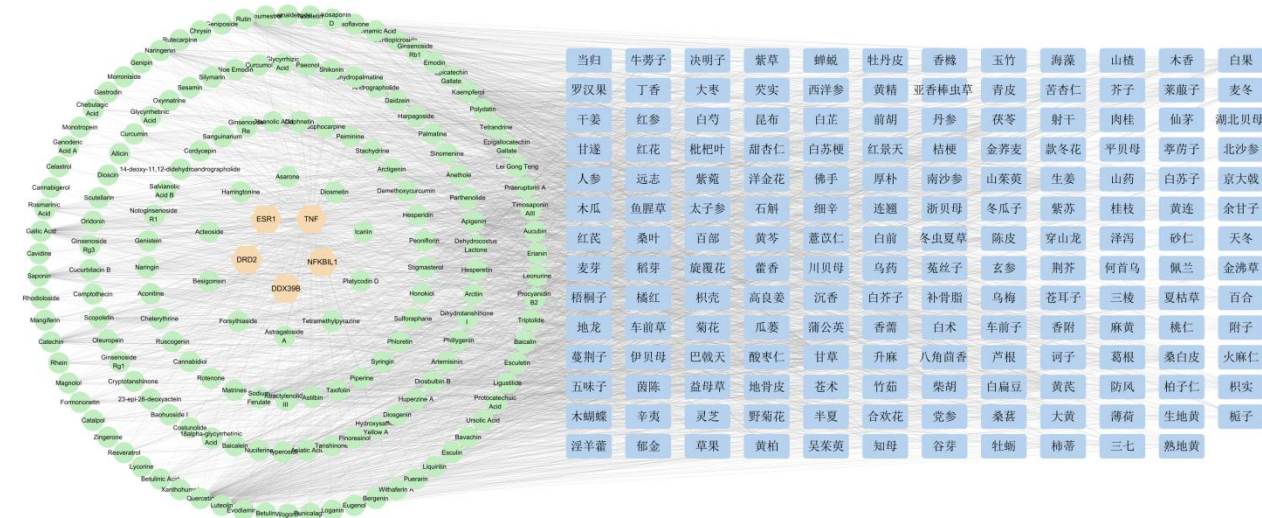


图 9 “核心基因-化学成分-中药”网络图

Fig. 9 Network diagram of “core genes-chemical components-traditional Chinese medicines”

表 6 核心中药拓扑参数

Table 6 Topological parameters of core traditional Chinese medicines

中药名称	BC	CC	DC	中药名称	BC	CC	DC
甘草	5 130.633	0.484 760 52	74	白果	1 833.475	0.442 384 10	41
人参	4 181.643	0.468 443 19	64	陈皮	1 326.684	0.433 203 64	34
黄芪	2 605.939	0.450 742 24	52	半夏	1 022.091	0.414 906 83	26
茯苓	2 224.184	0.449 528 93	50	桑白皮	859.0286	0.425 477 70	29
生姜	2 118.626	0.445 927 92	50	麻黄	754.851	0.425 477 70	30
干姜	2 102.409	0.445 927 92	50	白术	587.901	0.419 071 53	26

表 7 核心中药成分

Table 7 Ingredients in core traditional Chinese medicines

中药	代表成分	Mol ID	M _w	AlogP	OB/%	Caco-2	DL	HL
甘草	甘草异黄酮 A	MOL004856	352.41	4.17	51.08	0.80	0.4	16.82
人参	人参二醇	MOL005376	460.82	5.46	33.09	0.82	0.79	6.34
黄芪	山柰酚	MOL000422	286.25	1.77	41.88	0.26	0.24	14.74
茯苓	茯苓酸 C	MOL000292	482.77	7.11	38.15	0.32	0.75	7.73
生姜	豆甾醇	MOL000449	412.77	7.64	43.83	1.44	0.76	5.57
干姜	β-谷甾醇	MOL000358	414.79	8.08	36.91	1.32	0.75	5.36
白果	银杏内酯 B	MOL011059	424.44	-0.75	42.84	-1.26	0.73	3.85
陈皮	川陈皮素	MOL005828	402.43	3.04	61.67	1.05	0.52	16.20
半夏	黄芩素	MOL002714	270.25	2.33	33.52	0.63	0.21	16.25
桑白皮	桑辛素 D	MOL003858	308.35	4.20	60.93	1.03	0.38	6.44
麻黄	槲皮素	MOL000098	302.25	1.50	46.43	0.05	0.28	14.40
白术	8β-乙氧基白术内酯III	MOL000072	276.41	3.68	35.95	1.08	0.21	8.34

AlogP-拓扑极性指数; M_w-相对分子质量; OB-口服生物利用度; DL-类药性; HL-半衰期。

AlogP-aliphatic and aromatic logP; M_w-relative molecular mass; OB-oral bioavailability; DL-druglikeness; HL-half life.

中的关键作用^[56-57]。PI3K/Akt 通路可通过调节炎症细胞（如中性粒细胞和巨噬细胞）的活化和炎症介

质释放，促进 COPD 的气道炎症与重塑^[58-61]。此外，该通路还可通过激活核因子 E2 相关因子 2 (nuclear

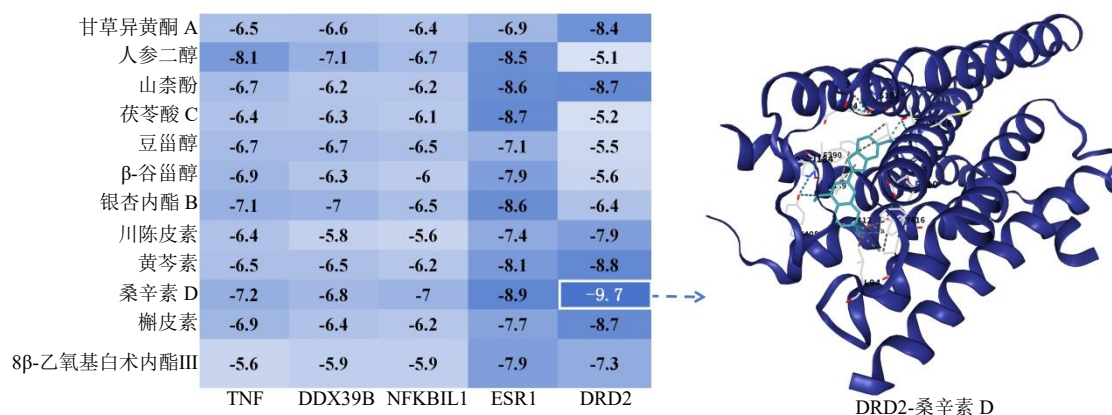


图 10 分子对接结果

Fig. 10 Molecular docking results

factor erythroid-2-related factor 2, Nrf2) 调节氧化应激, 并通过上调 PI3K/Akt 信号降低组蛋白去乙酰化酶 2 (histone deacetylase 2, HDAC2) 活性, 这与糖皮质激素耐药相关^[62-64]。因此, 干预 PI3K/Akt 信号可能对 COPD 的炎症和免疫失调具有调控潜力。TNF- α /IL-17 信号通路在 COPD 中被异常激活, 可能是驱动支气管上皮细胞炎症反应和凋亡的关键致病环节; miR-937 通过靶向抑制 IL1B 进而负向调控 TNF- α /IL-17 信号通路, 在香烟烟雾诱导的支气管上皮细胞炎症反应与凋亡中发挥保护作用^[65]。自然杀伤细胞介导的细胞毒性在 COPD 发病中发挥着重要的作用。在 COPD 中, 肺部的树突状细胞通过 IL-15 反式呈递机制过度活化自然杀伤细胞, 从而导致其针对自体肺上皮细胞的杀伤作用显著增强, 这一机制可能直接参与了 COPD 的发病过程^[66]。综上所述, NF- κ B、IL-17、TNF、PI3K-Akt 及自然杀伤细胞介导的细胞毒性等信号通路可能是 GERD 介导 COPD 发生风险增加的潜在生物学途径, 值得进一步深入研究。

随后, 本研究通过 PPI 分析鉴定出 TNF、DRD2、DDX39B、ESR1、NFKBIL1 为 GERD 介导 COPD 发生风险增加的核心基因。NFKBIL1 作为与 κ B 抑制蛋白 (inhibitor of κ B, I κ B) 蛋白家族同源的 NF- κ B 推测抑制剂, 定位于 6p21.3 主要组织相容性复合体 (major histocompatibility complex, MHC) 区域^[67], 可调控免疫系统, 其遗传变异已被证实与炎症及自身免疫性疾病易感性相关^[68-72]。鉴于 COPD 的发生发展与慢性炎症及 NF- κ B 通路调控密切相关^[56-57], 该基因的炎症调控特性为探讨其与 COPD

的潜在关联提供了重要理论基础。DDX39B 是一种位于 MHC 基因区的特定解旋酶, 其在炎症与免疫调节中扮演关键角色。研究表明, 其通过抑制促炎细胞因子的产生来限制炎症反应^[73], 并能抑制 NF- κ B 信号通路的活化, 这可能是其发挥抗炎作用的关键分子机制之一^[74]。此外, 有研究提示, DDX39B 还可能通过调控转录因子叉头框蛋白 P3 (forkhead box protein P3, FOXP3) 的表达, 进而影响调节性 T 细胞的免疫功能^[75]。DRD2 属于多巴胺受体家族, 是 D2 样受体的主要成员, 其可通过抑制肺部感觉神经反射^[76-78]缓解 COPD 相关症状, 其基因变异可能影响男性戒烟者肺功能衰退速度^[79-80]。ESR1 通过其介导的抗炎作用在 COPD 发展中扮演保护性角色, 其表达下调会加剧炎症, 而激活 ESR1 则可能成为缓解 COPD 炎症的治疗策略^[81]。TNF 是一个蛋白质因子家族, 在协调炎症免疫反应中扮演核心角色^[82]。其中, TNF- α 是该家族最主要且最具代表性的成员。作为一种关键的促炎细胞因子, TNF- α 在 COPD 的病理过程中作用至关重要: 不仅能通过激活 NF- κ B 通路来放大炎症反应, 还能诱导蛋白酶产生, 从而导致肺气肿的形成^[83-85]。

3.3 预测中药是干预 GERD 相关性 COPD 的潜在关键药物

中医药凭借其整体性与多靶点的调节优势, 在 COPD 与 GERD 的治疗中扮演着重要角色。为挖掘对 GERD 相关性 COPD 有潜在干预作用的化学成分及中药, 本研究通过 CTD 及 Coremine Medical 数据库分别获取到 163 种化学成分和 167 味中药。其中化学成分主要有山柰酚、槲皮素等。

山柰酚对 GERD 的治疗作用主要体现在其抗氧化活性, 包括清除自由基、抑制脂质过氧化以及抗组胺作用^[86-87]; 同时, 它还能通过抑制 PI3K/AKT 信号通路来减轻 COPD 的炎症反应和细胞外基质损伤^[88]。槲皮素在 GERD 中展现出治疗潜力, 其作用机制包括抗氧化、减少胃酸与胃蛋白酶分泌、调节食管组织成分以及降低血浆组胺水平, 从而减轻食管炎症严重程度并保护黏膜屏障^[89]。此外, 槲皮素对 COPD 也具有治疗作用, 主要通过抑制细胞凋亡、炎症反应和肺纤维化进程, 并下调转化生长因子- $\beta 1$ (transforming growth factor- $\beta 1$, TGF- $\beta 1$)、 α -平滑肌肌动蛋白 (α -smooth muscle actin, α -SMA) 等关键因子的表达来实现^[90]。

本研究对干预中药的统计分析显示, 其药性分布以寒、温为主, 平性次之; 五味以苦、甘、辛居多; 归经以肺经为主, 脾、胃、肝经次之; 功效类别则以补虚药、化痰止咳平喘药为主, 清热药、解表药和理气药亦占有一定比例。上述结果从药性理论层面系统揭示了 GERD 与 COPD 共病“中虚气逆, 浊邪犯肺”的内在联系及相应治疗逻辑。在归经方面, 药物虽主归肺经以缓解咳喘等肺系标证, 但其兼入脾、胃经的特点, 契合“聚于胃”这一疾病起始环节。脾胃功能失调所致“中虚气逆”构成 GERD 的核心病机, 而归胃、脾经的药物能够和胃降逆以制上逆之胃气, 健脾益气以补中虚之本, 从而从源头上阻遏浊邪上犯于肺。在五味配伍方面, 苦、甘、辛 3 味的运用与此高度对应: 苦味降泄, 既可清肺热, 又可降胃逆; 甘味补益旨在补脾胃之虚以固本培元; 辛味行散既能宣通肺气, 又可助中焦气机运转。从功效来看, 补虚药与理气药的突出地位共同应对 GERD 的“中虚”与“气逆”; 化痰止咳平喘药与清热药的广泛使用, 则直接针对上犯于肺的痰、热等浊邪。由此可见, 本研究分析所提示的中药特性并非单独针对 COPD, 而是构建了一个肺胃同治、标本兼顾的治疗体系: 既通过治肺缓解 COPD 之标, 又借助调治脾胃干预 GERD 之本, 从而在“聚于胃, 关于肺”的理论框架下, 为阐释两病共病关系与治疗提供了具体的用药依据。

本研究筛选出的 12 味核心中药 (麻黄、白果、半夏、陈皮、桑白皮、甘草、干姜、生姜、黄芪、人参、茯苓、白术) 均为临床常用药物。麻黄与桑白皮宣降肺气、止咳平喘, 直接针对“关于肺”之

标; 半夏、陈皮、生姜和胃降逆、燥湿化痰, 佐以干姜温中化饮, 共同调治“聚于胃”之痰源, 体现了“肺胃同治”的配伍思路。更为重要的是, 黄芪、人参、白术、茯苓与甘草合用, 共奏健脾益气之功, 旨在固护中焦, 恢复脾胃升降清浊之枢机, 此即“培土生金”治则的具体运用, 从根源上阻断痰浊上犯于肺的路径。白果敛肺定喘, 与麻黄之宣散相配, 一收一散, 调节肺气宣发肃降之功。全方药物多归脾、胃、肺经, 功效涵盖化痰、止咳、平喘、补虚、温中, 高度契合“聚于胃, 关于肺”的核心病机。现代研究亦证实, 黄芪多糖、人参皂苷等成分具有免疫调节、抗炎及改善气道重塑的作用^[91-92], 陈皮所含川陈皮素不仅能促进胃液分泌与胃蛋白酶活性, 助益消化, 还兼具止咳、祛痰、平喘之效^[93-95]。桑白皮中的黄酮类成分表现出镇咳平喘、祛痰及抗炎活性^[96]。茯苓所含茯苓酸与茯苓聚糖则可增强免疫功能, 并抑制炎症信号通路及相关炎症因子生成^[97]。因此, 上述核心中药不仅符合中医“肺胃相关”理论, 能够协同干预 GERD 与 COPD, 其多成分、多靶点的药理学特性也为该治法的科学性与有效性提供了依据。进一步的分子对接分析表明, 核心靶点与中药代表性成分之间具有良好的结合能力, 从分子层面佐证了本预测结果的可靠性, 也凸显了从脾胃论治 COPD 共病的整体观念与临床潜力。

4 结论

本研究基于中医“聚于胃, 关于肺”理论, 利用双向 MR 分析的方法探索 GERD 与 COPD 之间的遗传因果效应, 发现 GERD 与 COPD 的发病风险增加有关。研究进一步揭示了 GERD 可能通过 NF- κ B、IL-17、TNF、PI3K-Akt 等炎症与免疫相关信号通路影响 COPD 的发生发展。同时, 本研究筛选得到对 GERD 相关性 COPD 具有干预作用的化学成分及中药, 丰富了“聚于胃, 关于肺”理论的生物学内涵, 并为从肺胃相关角度探讨中医药防治 COPD 策略提供了新的思路和方法。然而, 本研究仍存在一定局限性。首先, 目前公开的 GWAS 资源以欧洲人群为主, 在考虑人口分层等因素后, 本研究结论的外推需保持谨慎。未来亟需积累更多东亚人群的高质量 GWAS 数据, 为中医药相关机制研究与临床应用提供更可靠的人群遗传学依据。其次, 本研究采用的 GWAS 汇总数据仅涵盖 COPD 的整体患病状态, 未区分稳定期及急性加重期等关键临床阶段。后续研究应整合个体水平遗传数据与临床

纵向信息,系统阐明 GERD 在 COPD 不同阶段的调控机制。最后,GERD 介导 COPD 发病风险增加的具体发生发展机制,以及中医药干预该共病的效应靶点尚未完全明确。未来需结合多中心临床数据,构建符合临床特征的动物模型,通过实验验证本研究发现的通路及机制,从而深入揭示“聚于胃,关于肺”理论的现代生物学基础。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Agustí A, Celli B R, Criner G J, *et al.* Global initiative for chronic obstructive lung disease 2023 report: GOLD executive summary [J]. *Eur Respir J*, 2023, 61(4): 2300239.
- [2] Lea S, Higham A, Beech A, *et al.* How inhaled corticosteroids target inflammation in COPD [J]. *Eur Respir Rev*, 2023, 32(170): 230084.
- [3] de Oca M M, Perez-Padilla R, Celli B, *et al.* The global burden of COPD: Epidemiology and effect of prevention strategies [J]. *Lancet Respir Med*, 2025, 13(8): 709-724.
- [4] Maret-Ouda J, Markar S R, Lagergren J. Gastroesophageal reflux disease [J]. *Jama*, 2020, 324(24): 2565.
- [5] Scarpignato C, Hongo M, Wu J C Y, *et al.* Pharmacologic treatment of GERD: Where we are now, and where are we going? [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2020, 1482(1): 193-212.
- [6] Fox M, Forgacs I. Gastro-oesophageal reflux disease [J]. *Bmj*, 2006, 332(7533): 88-93.
- [7] Li N, Yang W L, Cai M H, *et al.* Burden of gastroesophageal reflux disease in 204 countries and territories, 1990—2019: A systematic analysis for the Global Burden of disease study 2019 [J]. *BMC Public Health*, 2023, 23(1): 582.
- [8] Zhang D C, Liu S J, Li Z Q, *et al.* Global, regional and national burden of gastroesophageal reflux disease, 1990-2019: Update from the GBD 2019 study [J]. *Ann Med*, 2022, 54(1): 1372-1384.
- [9] Tanimura K, Muro S. Gastroesophageal reflux disease in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Respir Investig*, 2024, 62(5): 746-758.
- [10] Huang C R, Liu Y H, Shi G C. A systematic review with meta-analysis of gastroesophageal reflux disease and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *BMC Pulm Med*, 2020, 20(1): 2.
- [11] Kim J, Lee J H, Kim Y, *et al.* Association between chronic obstructive pulmonary disease and gastroesophageal reflux disease: A national cross-sectional cohort study [J]. *BMC Pulm Med*, 2013, 13: 51.
- [12] Kang H H, Seo M, Lee J, *et al.* Reflux esophagitis in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Medicine*, 2021, 100(34): e27091.
- [13] Lee A L, Goldstein R S. Gastroesophageal reflux disease in COPD: Links and risks [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2015, 10: 1935-1949.
- [14] Yu F, Huang Q H, Ye Y S, *et al.* Effectiveness of proton-pump inhibitors in chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Front Med*, 2022, 9: 841155.
- [15] Larsson S C, Butterworth A S, Burgess S. Mendelian randomization for cardiovascular diseases: Principles and applications [J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(47): 4913-4924.
- [16] Birney E. Mendelian randomization [J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2021: a041302.
- [17] Sekula P, Del Greco M F, Pattaro C, *et al.* Mendelian randomization as an approach to assess causality using observational data [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27(11): 3253-3265.
- [18] Apalowo O E, Walt H K, Alaba T E, *et al.* Exploring the potential roles of SLC39A8 and POC5 missense variants in the association between body composition, beverage consumption, and chronic lung diseases: A two-sample Mendelian randomization study [J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(16): 7799.
- [19] Wang B M, Bai X Y, Yang Y M, *et al.* Possible linking and treatment between Parkinson's disease and inflammatory bowel disease: A study of Mendelian randomization based on gut-brain axis [J]. *J Transl Med*, 2025, 23(1): 45.
- [20] Yang W W, Yang Y J, He L, *et al.* Dietary factors and risk for asthma: A Mendelian randomization analysis [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1126457.
- [21] Kamat M A, Blackshaw J A, Young R, *et al.* PhenoScanner V2: An expanded tool for searching human genotype-phenotype associations [J]. *Bioinformatics*, 2019, 35(22): 4851-4853.
- [22] 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.
- [23] Bi Y R, Liu Y J, Wang H Y, *et al.* The association of alanine aminotransferase and diabetic microvascular complications: A Mendelian randomization study [J]. *Front Endocrinol*, 2023, 14: 1104963.
- [24] Guan X Q, Zhang D, Zhang F Y, *et al.* Causal association of physical activity with low back pain, intervertebral disc degeneration and sciatica: A two-sample Mendelian randomization analysis study [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2023, 11: 1260001.
- [25] Yoshikawa M, Asaba K. Educational attainment decreases

- the risk of COVID-19 severity in the European population: A two-sample Mendelian randomization study [J]. *Front Public Health*, 2021, 9: 673451.
- [26] Xu S H, Liu Y F, Wang Q, *et al.* Mendelian randomization study reveals a causal relationship between coronary artery disease and cognitive impairment [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2023, 10: 1150432.
- [27] Wang Q S, Shi Q Q, Lu J W, *et al.* Causal relationships between inflammatory factors and multiple myeloma: A bidirectional Mendelian randomization study [J]. *Int J Cancer*, 2022, 151(10): 1750-1759.
- [28] Duan L C, Chen D Q, Shi Y, *et al.* Rheumatoid arthritis and hypothyroidism: A bidirectional Mendelian randomization study [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1146261.
- [29] Liao W Z, Zhou Z Y, Lin Z K, *et al.* Coffee consumption and periodontitis: A Mendelian randomization study [J]. *Genes Nutr*, 2023, 18(1): 13.
- [30] Nie X L, Liu Z L, Xie D H, *et al.* Inflammatory arthritis and eye diseases: A Mendelian randomization study [J]. *Front Endocrinol*, 2023, 14: 1251167.
- [31] Jiang M M, Yan W H, Li X J, *et al.* Calcium homeostasis and psychiatric disorders: A Mendelian randomization study [J]. *Nutrients*, 2023, 15(18): 4051.
- [32] 黄洁雅, 郜文辉, 杨仁义, 等. “诸气贲郁, 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.
- [33] Jian C X, Xia J, Wang N S, *et al.* Mendelian randomization analysis with the GEO database: Exploring the molecular mechanism underlying insulin therapy for perioperative neurocognitive disorders [J]. *Eur J Pharmacol*, 2025, 1002: 177843.
- [34] Wu Z L, Zhao Z L, Li Y, *et al.* Identification of key genes and immune infiltration in peripheral blood biomarker analysis of delayed cerebral ischemia: Valproic acid as a potential therapeutic drug [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 137: 112408.
- [35] 田楠楠, 杨茜和, 朱雅萱, 等. 麻黄的化学成分及其药效作用和药代特征 [J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(13): 3409-3424.
- [36] 夏梦雨, 张雪, 王云, 等. 白果的炮制方法、化学成分、药理活性及临床应用的研究进展 [J]. *中国药房*, 2020, 31(1): 123-128.
- [37] 王嘉蕊, 张甜, 蓝鑫, 等. 茯苓化学成分、药理活性、药食同源应用研究进展 [J/OL]. *中成药* (2025-04-18) [2026-01-15]. <https://link.cnki.net/urlid/31.1368.R.20250417.1731.004>.
- [38] 张艳霞, 刘海龙, 王瑞琼, 等. 黄芪化学成分和药理作用及 Q-marker 预测分析 [J]. *中国新药杂志*, 2023, 32(4): 410-419.
- [39] 顾思浩, 孔维崧, 张彤, 等. 白术的化学成分与药理作用及复方临床应用进展 [J]. *中华中医药学刊*, 2020, 38(1): 69-73.
- [40] 刘伟, 刘永博, 王梓, 等. 人参的化学成分与转化机理研究进展 [J]. *吉林农业大学学报*, 2023, 45(6): 664-673.
- [41] 刘龙婵, 王星宇, 李林楠, 等. 青皮与陈皮化学成分及分析方法研究进展 [J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(11): 2866-2879.
- [42] 张嘉欣, 朱珠, 孙念霞, 等. 桑白皮化学成分、药理作用研究进展及其质量标志物预测 [J]. *中草药*, 2025, 56(9): 3340-3353.
- [43] 刘怡妙, 凌悦, 徐旭, 等. 生姜的研究进展及其质量标志物的预测分析 [J]. *中草药*, 2022, 53(9): 2912-2928.
- [44] 周亚丽, 杨萍, 李喜香, 等. 半夏化学成分与药理作用研究进展及其质量标志物 (Q-Marker) 预测 [J]. *中草药*, 2024, 55(14): 4939-4952.
- [45] 王苗苗. 甘草的化学成分及生物活性研究 [D]. 济南: 山东大学, 2020.
- [46] Liu Y, Yang X C, Gan J H, *et al.* CB-Dock2: Improved protein-ligand blind docking by integrating cavity detection, docking and homologous template fitting [J]. *Nucleic Acids Res*, 2022, 50(W1): W159-W164.
- [47] Antypenko L, Shabelnyk K, Antypenko O, *et al.* In silico identification and characterization of spiro [1, 2, 4] triazolo [1, 5-c] quinazolines as diacylglycerol kinase α modulators [J]. *Molecules*, 2025, 30(11): 2324.
- [48] 卫亚丽. 基于“聚于胃, 关于肺”理论探讨从肺胃论治慢性荨麻疹 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2022.
- [49] 姚菲, 唐春回, 梁飞红. 基于“聚于胃关于肺”理论从调“谷道”通“气道”治疗肺系疾病 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2019, 26(6): 116-118.
- [50] Iov D E, Bărboi O B, Floria M, *et al.* Pepsin and the lung: Exploring the relationship between micro-aspiration and respiratory manifestations of gastroesophageal reflux disease [J]. *J Pers Med*, 2022, 12(8): 1296.
- [51] Broers C, Tack J, Pauwels A. Review article: Gastro-oesophageal reflux disease in asthma and chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2018, 47(2): 176-191.
- [52] Durazzo M, Lupi G, Cicerchia F, *et al.* Extra-esophageal presentation of gastroesophageal reflux disease: 2020 update [J]. *J Clin Med*, 2020, 9(8): 2559.
- [53] Ali Imanifooladi A, Yazdani S, Nourani M R. The role of nuclear factor-kappaB in inflammatory lung disease [J]. *Inflamm Allergy Drug Targets*, 2010, 9(3): 197-205.
- [54] Gilmore T D. Introduction to NF-kappaB: Players, pathways, perspectives [J]. *Oncogene*, 2006, 25(51): 6680-

- 6684.
- [55] Adcock I M, Caramori G, Barnes P J. Chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer: New molecular insights [J]. *Respiration*, 2011, 81(4): 265-284.
- [56] Schuliga M. NF-kappaB signaling in chronic inflammatory airway disease [J]. *Biomolecules*, 2015, 5(3): 1266-1283.
- [57] Sadikot R T, Zeng H, Joo M, *et al.* Targeted immunomodulation of the NF-kappaB pathway in airway epithelium impacts host defense against *Pseudomonas aeruginosa* [J]. *J Immunol*, 2006, 176(8): 4923-4930.
- [58] Jiang H H, Abel P W, Toews M L, *et al.* Phosphoinositide 3-kinase gamma regulates airway smooth muscle contraction by modulating calcium oscillations [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2010, 334(3): 703-709.
- [59] Stockley J A, Walton G M, Lord J M, *et al.* Aberrant neutrophil functions in stable chronic obstructive pulmonary disease: The neutrophil as an immunotherapeutic target [J]. *Int Immunopharmacol*, 2013, 17(4): 1211-1217.
- [60] Lu J, Xie L, Liu C, *et al.* PTEN/PI3k/AKT regulates macrophage polarization in emphysematous mice [J]. *Scand J Immunol*, 2017, 85(6): 395-405.
- [61] Wang Z Y, Li R, Zhong R. Extracellular matrix promotes proliferation, migration and adhesion of airway smooth muscle cells in a rat model of chronic obstructive pulmonary disease *via* upregulation of the PI3K/AKT signaling pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(3): 3143-3152.
- [62] Yao H W, Rahman I. Current concepts on oxidative/carbonyl stress, inflammation and epigenetics in pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2011, 254(2): 72-85.
- [63] Marwick J A, Adcock I M, Chung K F. Overcoming reduced glucocorticoid sensitivity in airway disease: Molecular mechanisms and therapeutic approaches [J]. *Drugs*, 2010, 70(8): 929-948.
- [64] Antczak A, Ciebiada M, Pietras T, *et al.* Exhaled eicosanoids and biomarkers of oxidative stress in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Arch Med Sci*, 2012, 8(2): 277-285.
- [65] Liu T. miR-937 serves as an inflammatory inhibitor in cigarette smoke extract-induced human bronchial epithelial cells by targeting IL1B and regulating TNF- α /IL-17 signaling pathway [J]. *Tob Induc Dis*, 2021, 19: 55.
- [66] Hodge G, Mukaro V, Holmes M, *et al.* Enhanced cytotoxic function of natural killer and natural killer T-like cells associated with decreased CD94 (Kp43) in the chronic obstructive pulmonary disease airway [J]. *Respirology*, 2013, 18(2): 369-376.
- [67] Cordeiro Q, Cappi C, Santos Sampaio A, *et al.* Association study between the -62A/T NFKBIL1 polymorphism and obsessive-compulsive disorder [J]. *Braz J Psychiatry*, 2009, 31(2): 131-135.
- [68] Allcock R J, de la Concha E G, Fernandez-Arquero M, *et al.* Susceptibility to multiple sclerosis mediated by HLA-DRB1 is influenced by a second gene telomeric of the TNF cluster [J]. *Hum Immunol*, 1999, 60(12): 1266-1273.
- [69] Okamoto K, Makino S, Yoshikawa Y, *et al.* Identification of IkBL as the second major histocompatibility complex-linked susceptibility locus for rheumatoid arthritis [J]. *Am J Hum Genet*, 2003, 72(2): 303-312.
- [70] Yamashita T, Hamaguchi K, Kusuda Y, *et al.* IKBL promoter polymorphism is strongly associated with resistance to type 1 diabetes in Japanese [J]. *Tissue Antigens*, 2004, 63(3): 223-230.
- [71] Shibata H, Yasunami M, Obuchi N, *et al.* Direct determination of single nucleotide polymorphism haplotype of NFKBIL1 promoter polymorphism by DNA conformation analysis and its application to association study of chronic inflammatory diseases [J]. *Hum Immunol*, 2006, 67(4/5): 363-373.
- [72] Kominami S, Tanabe N, Ota M, *et al.* HLA-DPB1 and NFKBIL1 may confer the susceptibility to chronic thromboembolic pulmonary hypertension in the absence of deep vein thrombosis [J]. *J Hum Genet*, 2009, 54(2): 108-114.
- [73] Allcock R J N, Williams J H, Price P. The central MHC gene, *BAT1* may encode a protein that down-regulates cytokine production [J]. *Genes Cells*, 2001, 6(5): 487-494.
- [74] Szymura S J, Bernal G M, Wu L T, *et al.* DDX39B interacts with the pattern recognition receptor pathway to inhibit NF- κ B and sensitize to alkylating chemotherapy [J]. *BMC Biol*, 2020, 18(1): 32.
- [75] Hirano M, Galarza-Muñoz G, Nagasawa C, *et al.* The RNA helicase DDX39B activates FOXP3 RNA splicing to control T regulatory cell fate [J]. *Elife*, 2023, doi: 10.7554/eLife.76927.
- [76] Jackson D M, Simpson W T. The effect of dopamine on the rapidly adapting receptors in the dog lung [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2000, 13(1): 39-42.
- [77] Birrell M A, Crispino N, Hele D J, *et al.* Effect of dopamine receptor agonists on sensory nerve activity: Possible therapeutic targets for the treatment of asthma and COPD [J]. *Br J Pharmacol*, 2002, 136(4): 620-628.
- [78] Bonnert R V, Brown R C, Chapman D, *et al.* Dual D2-

- receptor and beta2-adrenoceptor agonists for the treatment of airway diseases. 1. Discovery and biological evaluation of some 7-(2-aminoethyl)-4-hydroxybenzothiazol-2(3H)-one analogues [J]. *J Med Chem*, 1998, 41(25): 4915-4917.
- [79] Bruzzone P, D'Andrea V, Motta C, *et al.* Occurrence of dopaminergic (D(2)) receptors within the rabbit pulmonary circulation [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2002, 15(4): 393-398.
- [80] Xie G X, Jones K, Peroutka S J, *et al.* Detection of mRNAs and alternatively spliced transcripts of dopamine receptors in rat peripheral sensory and sympathetic ganglia [J]. *Brain Res*, 1998, 785(1): 129-135.
- [81] Konings G F J, Reynaert N L, Delvoux B, *et al.* Increased levels of enzymes involved in local estradiol synthesis in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2017, 443: 23-31.
- [82] van Loo G, Bertrand M J M. Death by TNF: A road to inflammation [J]. *Nat Rev Immunol*, 2023, 23(5): 289-303.
- [83] Barnes P J. The cytokine network in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2009, 41(6): 631-638.
- [84] Aaron S D, Angel J B, Lunau M, *et al.* Granulocyte inflammatory markers and airway infection during acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 163(2): 349-355.
- [85] Lundblad L K A, Thompson-Figueroa J, Leclair T, *et al.* Tumor necrosis factor-alpha overexpression in lung disease: A single cause behind a complex phenotype [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 171(12): 1363-1370.
- [86] Nagaya H, Satoh H, Maki Y. Actions of antisecretory agents on proton transport in hog gastric microsomes [J]. *Biochem Pharmacol*, 1987, 36(4): 513-519.
- [87] Singh R, Singh B, Singh S, *et al.* Anti-free radical activities of kaempferol isolated from *Acacia nilotica* (L.) Willd. Ex. Del [J]. *Toxicol In Vitro*, 2008, 22(8): 1965-1970.
- [88] 丁敏, 甄海宁, 王倩, 等. 山柰酚通过抑制 PI3K/AKT 信号通路抑制 COPD 模型细胞炎症反应和细胞外基质损伤 [J]. *中药材*, 2024, 47(8): 2063-2066.
- [89] Rao C V, Vijayakumar M. Effect of quercetin, flavonoids and alpha-tocopherol, an antioxidant vitamin, on experimental reflux oesophagitis in rats [J]. *Eur J Pharmacol*, 2008, 589(1/2/3): 233-238.
- [90] 魏萍, 陈志斌, 王春娥, 等. 槲皮素对慢性阻塞性肺疾病大鼠的保护作用 [J]. *中国免疫学杂志*, 2019, 35(21): 2570-2575.
- [91] Ding L, Qi H Y, Wang Y S, *et al.* Recent advances in ginsenosides against respiratory diseases: Therapeutic targets and potential mechanisms [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 158: 114096.
- [92] 刘力维, 赵霞. 基于黄芪多糖的药理学研究探讨其在哮喘缓解期的作用 [J]. *辽宁中医杂志*, 2016, 43(8): 1780-1783.
- [93] 陈家亮, 李琪, 周向东, 等. 川陈皮素对慢性阻塞性肺疾病模型大鼠气道黏液高分泌的抑制作用及其分子机制 [J]. *吉林大学学报: 医学版*, 2024, 50(2): 295-302.
- [94] 廖一羲, 邱志广, 王搏, 等. 基于网络药理学及分子对接探究川陈皮素止咳、祛痰、平喘作用机制 [J]. *中国老年学杂志*, 2025, 45(9): 2136-2144.
- [95] 徐健, 曾万祥, 王晓东, 等. 陈皮的化学成分与药理学作用研究进展 [J]. *中国野生植物资源*, 2022, 41(10): 72-76.
- [96] 杨昱斌, 范欣生, 周丽萍, 等. 桑白皮及其相关方剂治疗呼吸系统疾病的研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(19): 241-249.
- [97] 路平, 史汶龙, 杨思雨, 等. 茯苓化学成分及药理作用研究进展 [J]. *中成药*, 2024, 46(4): 1246-1254.

[责任编辑 潘明佳]