

• 数据挖掘与循证医学 •

基于“肠-肺轴”探讨肠道菌群与支气管哮喘的遗传因果关联及干预中药预测

赵本璋, 赵翰韬, 陈雨菲, 周慧敏, 汪睿韬, 吴建军*

北京中医药大学第三附属医院, 北京 100029

摘要: **目的** 采用孟德尔随机化 (mendelian randomization, MR) 的方法探索与支气管哮喘存在遗传因果关联的肠道菌群, 探析“肠-肺轴”干预哮喘的生物学基础, 预测对其具有调控作用的中药。**方法** 获取肠道菌群和哮喘的全基因组关联研究数据 (genome-wide association study, GWAS)。使用 R 语言以逆方差加权法 (inverse variance weighted, IVW) 为主要方法进行 MR 分析。采用异质性检验、敏感性分析、水平多效性和离群值检验对结果进行质量控制。对单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphisms, SNPs) 邻近基因进行蛋白质-蛋白质互作 (protein-protein interaction, PPI) 分析以筛选核心基因, 对邻近基因进行功能富集分析以探索肠道菌群介导哮喘发生的潜在机制。使用中药系统药理学数据库与分析平台 (Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform, TCMSP) 预测对“肠-肺轴”存在潜在治疗作用的化合物与中药, 并统计分析潜在干预中药特征。筛选核心中药成分, 使用分子对接进行验证。**结果** MR 分析发现 4 种肠道菌群——毛状假黄素发酵菌、粪拟杆菌、布劳特氏菌属 *Blautia obeum*、真细菌属 *Eubacterium ramulus* 和 4 条功能路径——同型乳酸发酵路径、辅酶 A 生物合成路径、葡萄糖和葡萄糖-1-磷酸降解路径、尿囊素降解乙醛酸路径与哮喘具有相对稳定的因果关系。SNPs 间无异质性、水平多效性和离群值, 敏感性良好。获得以胰岛素基因 (insulin, INS)、胰岛素样生长因子 2 (insulin-like growth factor 2, IGF2)、免疫球蛋白 λ 样多肽 5 (immunoglobulin lambda-like polypeptide 5, IGLL5)、胸腺细胞分化抗原 1 (thy-1 cell surface antigen, THY1)、脂联素 (adiponectin, C1Q and collagen domain containing, ADIPOQ) 为核心的 202 个 SNPs 邻近基因, 邻近基因功能主要富集在糖鞘脂生物合成、酪氨酸代谢、苯丙氨酸代谢、环磷酸鸟苷 (cyclic guanosine monophosphate, cGMP)-蛋白激酶 G (protein kinase G, PKG) 信号通路等路径。获得以芹菜素、油酸、芦丁为代表的 15 种化合物和以麻黄、红花、银杏叶为代表的 254 味中药。中药的四气以寒、温为主, 五味以苦、甘、辛为主, 归经以肝、肺经为主, 功效以清热为主。分子对接显示核心中药成分与核心基因具有良好结合效能。**结论** 基于 MR 发现 8 种与哮喘存在因果关联的肠道菌群和功能路径, 其机制可能与糖鞘脂生物合成、酪氨酸和苯丙氨酸代谢等信号通路相关。预测麻黄、红花、银杏叶等中药对肠道菌群介导哮喘发生具有潜在调控作用。

关键词: 支气管哮喘; 肠道菌群; 孟德尔随机化; 麻黄; 银杏叶; 红花; 芹菜素; 油酸; 芦丁

中图分类号: Q811.4; R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2025)14-5119-16

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.14.017

Exploration of genetic causal association between gut microbiota and bronchial asthma based on “gut-lung axis” and prediction of intervening traditional Chinese medicine

ZHAO Benzhang, ZHAO Hantao, CHEN Yufei, ZHOU Huimin, WANG Ruitao, WU Jianjun

Beijing University of Chinese Medicine Third Affiliated Hospital, Beijing 100029, China

Abstract: Objective To explore the gut microbiota causally associated with bronchial asthma by Mendelian randomization (MR), to investigate the biological basis of the “gut-lung axis” in asthma, and to predict the traditional Chinese medicines (TCM) that may have regulatory effects on it. **Methods** The genome-wide association study (GWAS) data were obtained on the association between gut

收稿日期: 2025-04-12

基金项目: 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: 赵本璋 (1999—), 男, 硕士研究生, 研究方向为中医内科肺系疾病。E-mail: 20230931741@bucm.edu.cn

***通信作者:** 吴建军 (1980—), 男, 主任医师, 博士生导师, 研究方向为中医内科肺系疾病。E-mail: awusi59@163.com

microbiota and asthma. MR analysis was performed using R language with inverse variance weighted (IVW) as the main method. Heterogeneity test, sensitivity analysis, horizontal pleiotropy and outlier test were used for quality control of the results. Protein-protein interaction (PPI) analysis was performed on the proximity genes of single nucleotide polymorphisms (SNPs) to screen the core genes, and functional enrichment analysis was performed on the proximity genes to explore the potential mechanisms of asthma mediated by gut microbiota. The TCMSP database was used to predict the potential therapeutic effects of chemical components and Chinese medicines on the “gut-lung axis”, and the characteristics of the potential intervening Chinese medicines were statistically analyzed. The core TCM components were screened and validated using molecular docking. **Results** MR analysis identified four gut microbiota including *Pseudoflavonifractor capillosus*, *Bacteroides coprocola*, *Blautia obeum*, *Eubacterium ramulus*, and four functional pathways including homolactic fermentation pathway, coenzyme A biosynthesis pathway, glucose and glucose-1-phosphate degradation pathway and allantoin degradation to glyoxylate pathway had relatively stable causal relationships with asthma. There was no heterogeneity, horizontal pleiotropy, or outliers among SNPs, and sensitivity was good. A total of 202 SNPs-proximal genes with insulin (INS), insulin-like growth factor 2 (IGF2), immunoglobulin lambda-like polypeptide 5 (IGLL5), thy-1 cell surface antigen (THY1) and adiponectin, C1Q and collagen domain containing (ADIPOQ) as the core genes were obtained, and the functions of the proximal genes were mainly enriched in the glycosphingolipid biosynthesis, tyrosine metabolism, phenylalanine metabolism, and cyclic guanosine monophosphate (cGMP)-protein kinase G (PKG) signaling pathway. Fifteen chemical components represented by apigenin, oleic acid and rutin and 254 herbs of TCM represented by Mahuang (*Ephedrae Herba*), Yinxingye (*Ginkgo Folium*) and Honghua (*Carthami Flos*) were obtained. The four *qi* of the Chinese medicines were mainly cold and warm, the five flavors were mainly bitter, sweet and pungent, the meridian tropism were mainly liver and lung meridians, and the efficacy was mainly heat-clearing. The molecular docking showed that the core TCM components had good binding efficiency with the core genes. **Conclusion** Based on MR, eight gut microbiota and functional pathways were found to be causally associated with asthma, and their mechanisms may be related to glycosphingolipid biosynthesis, tyrosine and phenylalanine metabolism, and cGMP-PKG signaling pathway. It is predicted that the Chinese herbal medicines such as *Ephedrae Herba*, *Ginkgo Folium* and *Carthami Flos* could potentially regulate the gut microbiota-mediated asthma development.

Key words: bronchial asthma; gut microbiota; Mendelian randomization; *Ephedrae Herba*; *Ginkgo Folium*; *Carthami Flos*; apigenin; oleic acid; rutin

支气管哮喘是一种以慢性气道炎症、可逆性气道阻塞和气道重塑为主要病理特征的慢性呼吸系统疾病，临床表现为反复发作的喘息、气急，伴或不伴胸闷或咳嗽等症状^[1-3]。支气管哮喘发病率高、病程长、共患病多，严重影响患者生活质量，给社会造成沉重的经济负担。作为一种常见的慢性呼吸系统疾病，全球范围内约有 3 亿人受其影响，在我国约有 4 570 万成年人罹患哮喘，其中 40% 的哮喘患者未得到控制，对我国居民健康构成严重威胁^[4-5]。如何早期预防和诊治哮喘一直是医学研究的重要内容。

中医药治疗呼吸系统疾病历史悠久，有着独到的优势。在长期诊疗实践的经验总结中逐步认识到了肺与大肠的紧密联系，形成了“肺与大肠相表里”的理论，《灵枢·本输》曰：“肺合大肠”。中医学认为肺与大肠在经络循行互为络属，脏腑关系相互表里，在病理生理上相互影响，并基于此理论进一步形成了“肺肠合治”等治疗肺系疾病的重要治法^[6]。近些年来随着高通量测序技术的快速发展，肠道微生态在肠肺疾病发生发展中的作用日益受到关注。现

代医学认为微生态菌群的变化可能是“肺与大肠相表里”理论的物质基础之一，并提出了与之一致的“肠-肺轴”学说^[7]。有研究发现新生儿肠道菌群失衡可增加哮喘发生风险^[8-9]。亦有研究表明乳酸杆菌、双歧杆菌等特定的肠道菌群可能通过调节气道炎症干预哮喘^[10]。上述证据都提示肠道菌群在哮喘发生发展中扮演着至关重要的角色。

肠-肺轴研究已确定了肠道菌群与哮喘的相关性，然而目前仍缺乏直接证据表明二者间的因果关系。哮喘具有遗传易感性，遗传因素占其中的 60%~80%，哮喘被认为是一种多基因遗传性疾病^[11]。孟德尔随机化 (mendelian randomization, MR) 是遗传因素相关研究方法。其以工具变量 (instrumental variables, IVs) 法为核心原理，以全基因组中的单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphisms, SNPs) 为 IVs，借助全基因组关联研究数据 (genome-wide association study, GWAS)，探索暴露因素与结局之间的遗传因果关联^[12-13]。与传统观察性研究相比，孟德尔随机化不会受到混杂因素与反向因果关系的影响，增加研究结果稳健性^[14]。

本研究拟采用 MR 筛选与哮喘存在遗传因果关系的肠道菌群，并探索肠道菌群介导哮喘的机制及具有潜在调控作用的化学成分和中药，丰富“肠-肺轴”的生物学基础，为哮喘临床预防和诊疗提供新思路。

1 资料与方法

1.1 研究设计

本研究采取 MR 分析方法，对肠道菌群与哮喘的因果关系进行研究。选择肠道菌群作为暴露因素，与肠道菌群相关的 SNPs 作为 IVs，哮喘作

为结局。满足 MR 三大假设^[15]：①IVs 与暴露因素密切相关；②IVs 不能与任何混杂因素相关联；③IVs 仅通过暴露因素影响结局，而不直接对结局产生作用。采用异质性检验、敏感性分析、水平多效性和离群值检验等方法评估分析结果的稳健性和可靠性。获取 SNPs 邻近基因，通过蛋白质-蛋白质互作 (protein-protein interaction, PPI) 及功能富集分析探索肠道菌群介导哮喘发生的关键生物学机制，并预测基因相关化合物及中药。研究流程如图 1 所示。

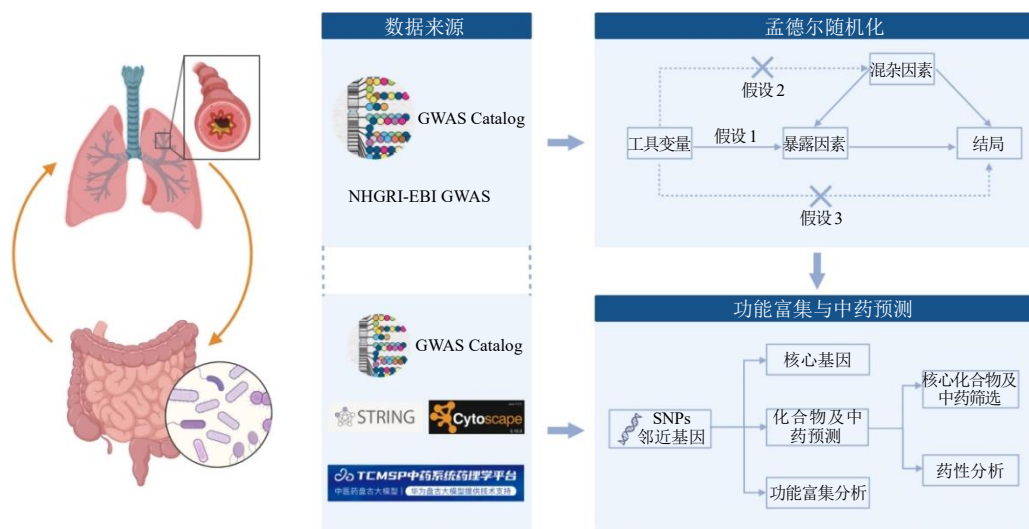


图 1 研究流程 (采用 BioRender.com 制作)

Fig. 1 Research process (created with BioRender.com)

1.2 数据来源

肠道菌群和哮喘的 GWAS 汇总数据均来源于 NHGRI-EBI GWAS 数据库 (<https://www.ebi.ac.uk/gwas/>)。其中肠道菌群的遗传信息 (ID: GCST90027446-GCST90027857) 来源于 Lopera-Maya 等^[16]发表于 2022 年的 1 项研究，涉及 7 738 例参与者，包含 207 个肠道微生物分类群 (5 门、10 纲、13 目、26 科、48 属和 105 种) 及 205 条肠

道菌群功能路径。哮喘的遗传信息 (ID: GCST90038616) 来源于 Dönertaş 等^[17]发表于 2021 年的 1 项研究，包含 484 598 个样本以及 9 587 836 个 SNPs。所有数据均来源于欧洲，暴露人群与结局人群不存在人种差异。具体样本信息见表 1。原始 GWAS 研究已得到相应机构伦理委员会批准，本研究未使用个体水平数据，不需要新的伦理委员会批准。

表 1 孟德尔随机化研究纳入的信息

Table 1 Information included in Mendelian randomization study

样本	数据来源	样本量	种族	性别	年份
肠道菌群	NHGRI-EBI GWAS	7 738	欧洲人	男性和女性	2022
哮喘	NHGRI-EBI GWAS	484 598	欧洲人	男性和女性	2021

1.3 IVs 选择

为确保满足 MR 研究的 3 个核心假设，使结论具有准确性与真实性，通过以下流程选择恰当的

IVs。①筛选与肠道菌群密切相关的 SNPs，筛选阈值设定为 $P < 1 \times 10^{-5}$ ，选择具有显著统计学意义的 SNPs 作为初步筛选的 IVs^[18]。②去除连锁不平衡

(linkage disequilibrium, LD), 设置 LD 系数 $r^2=0.001$, 区域宽度 (kb) = 10 000, 以消除 LD 关系, 保证 SNPs 相互独立^[19]。③剔除弱 IVs, 计算统计值 F 评估 IVs 与暴露因素的相关性, 若 $F < 10$ 提示该 SNPs 为弱 IVs, 需予以剔除^[20]。④在协调暴露和结局数据时, 删除具有中间等位基因频率的回文 SNPs。

1.4 统计学分析

1.4.1 MR 分析 将筛选后得到的 SNPs 作为 IVs 进行 MR 分析。本研究主要采用逆方差加权 (inverse variance weighting, IVW) 法进行遗传因果效应评估。IVW 方法假设所有 SNPs 都是有效的 IVs, 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, 具有最准确的效应估计值, 因此主要使用 IVW 来分析肠道菌群与哮喘之间的相关性^[21-22]。同时采用 MR Egger 回归、简单模式 (simple mode, SM)、加权中位数 (weighted median estimator, WME) 和加权众数 (weighted mode, WM) 等方法作为补充方法。计算结果以比值比 (odds ratio, OR) 和 95% 置信区间 (95% confidence interval, 95% CI) 表示, 当 IVW 的 $P < 0.05$ 时, 认为因果关系显著, 当 5 种方法结果方向相同考虑具有相对稳定的因果关系^[23]。

1.4.2 质量控制 采用 Cochrane's Q 检验结果的异质性, $P > 0.05$ 表示 SNPs 间无异质性。采用孟德尔随机多态性残差和离群值 (Mendelian randomization pleiotropy residual sum and outlier, MR-PRESSO) 法进行离群值检验, $P > 0.05$ 表示没有观察到离群值。采用 MR-Egger 截距试验用于确定是否存在水平多效性, 截距值 < 0.05 、 $P > 0.05$ 表示不存在水平多效性。采用留一 (leave-one-out, LOO) 法逐一剔除 SNP 后计算合并效应量, 检验研究结果的敏感性, $P > 0.05$ 表示研究结果敏感性良好。所有数据分析与可视化均使用 R studio (V4.4.2) TwoSampleMR 和 MR-PRESSO 等软件包进行。

1.5 肠道菌群介导哮喘发生的核心基因筛选

利用 NHGRI-EBI GWAS 数据库 (<https://www.ebi.ac.uk/gwas/>) 和 dbSNP 数据库 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov>) 通过 SNPs 的 rs 编号获得其对应的染色体位点。在 Ensembl 数据库 (<https://www.ensembl.org/index.html>) 中检索 SNPs 位置上下游 100 kb 范围内的基因作为邻近基因。随后, 将上述基因导入 STRING 平台 (<https://string-db.org/>) 进行 PPI

分析, 选择蛋白属种 “Homo Sapiens”, 以最小交互置信度 > 0.300 为筛选条件。将获得的 PPI 网络导入 Cytoscape (V3.10.3) 软件, 利用 CytoNCA 插件进行网络拓扑分析, 筛选分析结果中度中心性 (degree centrality, DC)、介数中心性 (betweenness centrality, BC)、紧密中心性 (closeness centrality, CC)、特征向量中心性 (eigenvector centrality, EC)、局部平均连通性 (local average connectivity, LAC)、网络中心性 (network centrality, NC) 等数值按中位值进行筛选, 作为肠道菌群介导哮喘发生的核心基因。

1.6 IVs 邻近基因功能富集分析

为进一步探究邻近基因的潜在功能, 对 SNPs 邻近基因进行基因本体论 (gene ontology, GO) 功能注释和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, 筛选出具有显著富集意义 ($\text{adjust } P < 0.05$) 的 GO 和 KEGG 条目。GO 结果选取分子功能 (molecular function, MF)、生物过程 (biological process, BP)、细胞成分 (cellular component, CC) 前 10 个条目进行可视化分析; KEGG 结果选取前 20 条目进行可视化分析。上述基因功能富集分析和可视化处理均在 R studio (V4.4.2) 上进行。

1.7 潜在干预中药预测与分析

将得到的邻近基因提交到 TCMSP 数据库 (<https://tcmsp.91medicine.cn>) 检索调控邻近基因化合物及其对应的中药。根据《中国药典》《中华本草》统计纳入中药的四气、五味、归经及功效。通过 Cytoscape (V3.10.3) 软件构建 “基因-化学成分-中药” 网络图, 利用 CytoNCA 插件计算 BC、CC、DC、EC, 筛选 4 项数值均位于前 5 的化合物作为核心化合物, 4 项数值均位于前 10 的中药作为核心中药。

1.8 核心中药活性成分与核心基因的分子对接验证

通过 TCMSP 数据库 (<https://test.tcmsp-e.com/tcmsp.php>) 获取核心中药的药物活性成分。以口服生物利用度 (oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$ 、类药性 (drug-likeness, DL) ≥ 0.18 、相对分子质量 (molecule weight, M_w) ≤ 500 、Caco-2 细胞渗透性 (Caco-2 permeability, Caco-2) $> 1 \times 10^{-5}$ 为条件进行筛选, 并综合参考其他多项指标。最终每种中药筛选确定 2 种关键成分作为配体, 从 PubChem 数据库 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov>) 下载配体 SDF 格式的 3D 结构。将核心基因 (蛋白质) 作为受体。

从 PDB 数据库 (<https://www.rcsb.org>) 下载蛋白质 PDB 格式的 3D 晶体结构。使用 CB-Dock2 进行分子对接并进行可视化处理, Vina Score 计算受体-配体分子之间的结合能。结合能越低, 表示结合效果越好, 以结合能 $< -8 \text{ kcal/mol}$ ($1 \text{ kcal} = 4.2 \text{ kJ}$) 为标准判断二者是否可形成稳定对接。

2 结果

2.1 肠道菌群与哮喘的因果关联

2.1.1 IVs 筛选及 MR 分析结果 将 412 个不同的肠道微生物群 (207 个分类群和 205 个通路) 纳入研究, 通过除 LD、消除弱 IVs 等流程筛选恰当的 IVs。选择与哮喘相关的 SNPs, 以 IVW 方法为主要方法进行 MR 分析。结果显示 4 种肠道菌群——毛状假黄素发酵菌 *Pseudoflavonifractor capillosus*、粪拟杆菌 *Bacteroides coprocola*、布劳特氏菌属 *Blautia obeum*、真细菌属 *Eubacterium ramulus* 和 4 条功能路径——同型乳酸发酵路径 (ANAEROFRUCAT. PWY: homolactic.fermentation)、辅酶 A 生物合成路径 (COA.PWY: coenzyme.A.biosynthesis.I)、葡萄糖

和葡萄糖-1-磷酸降解路径 (GLUCOSE1PMETAB. PWY: glucose.and.glucose.1.phosphate.degradation)、尿囊素降解乙醛酸路径 (PWY.5705: allantoin.degradation.to.glyoxylate.III) 与哮喘具有相对稳定的因果关系。其中粪拟杆菌 (OR=1.005 2, 95% CI: 1.000 0~1.010 4, $P=0.048 5$)、布劳特氏菌属 *Blautia obeum* (OR=1.006 7, 95% CI: 1.002 0~1.011 4, $P=0.005 0$)、同型乳酸发酵路径 (OR=1.014 3, 95% CI: 1.006 9~1.021 7, $P=0.000 1$)、辅酶 A 生物合成路径 (OR=1.006 1, 95% CI: 1.000 3~1.011 9, $P=0.037 8$)、葡萄糖和葡萄糖-1-磷酸降解路径 (OR=1.005 8, 95% CI: 1.001 8~1.009 8, $P=0.004 1$)、尿囊素降解乙醛酸路径 (OR=1.003 2, 95% CI: 1.000 4~1.005 9, $P=0.022 3$) 与哮喘发生风险呈正相关。毛状假黄素发酵菌 (OR=0.994 9, 95% CI: 0.991 1~0.998 6, $P=0.007 4$)、真细菌属 *Eubacterium ramulus* (OR=0.995 9, 95% CI: 0.992 3~0.999 5, $P=0.024 1$) 与哮喘发生风险呈负相关。具体数据见表 2, 结果见图 2。

表 2 工具变量信息

Table 2 Information on instrumental variable

肠道菌群	SNPs	EA	OA	β	SE	P	F	功能路径	SNPs	EA	OA	β	SE	P	F
s_ <i>Pseudoflavonifractor capillosus</i>	rs10236678	A	G	0.13	0.03	1.71×10^{-6}	22.89	ANAEROFRUCAT. PWY	rs11826488	A	G	0.15	0.03	8.77×10^{-6}	19.76
	rs11074766	T	C	0.13	0.03	4.68×10^{-6}	20.96		rs17194003	G	A	-0.10	0.02	9.89×10^{-7}	23.94
	rs1182140	G	A	-0.14	0.03	6.01×10^{-6}	20.48		rs62335789	C	G	-0.10	0.02	8.00×10^{-6}	19.93
	rs4352232	G	C	-0.13	0.03	1.48×10^{-6}	23.16		rs9947104	G	A	-0.08	0.02	5.60×10^{-6}	20.62
	rs4424244	C	T	0.12	0.03	1.66×10^{-6}	22.95		rs9990334	A	G	0.07	0.02	9.17×10^{-6}	19.67
	rs6761789	G	T	0.22	0.05	8.22×10^{-6}	19.88	COA.PWY	rs10831658	A	G	-0.10	0.02	1.98×10^{-6}	22.61
	rs6778836	A	T	-0.13	0.03	2.34×10^{-6}	22.29		rs117300263	A	G	-0.17	0.04	5.95×10^{-6}	20.50
	rs74412941	C	A	-0.23	0.05	8.68×10^{-6}	19.78		rs12495388	G	A	-0.12	0.03	6.37×10^{-6}	20.37
	rs75202637	G	A	0.26	0.06	5.35×10^{-6}	20.70		rs1941024	A	G	-0.07	0.02	9.70×10^{-6}	19.56
	rs7790846	G	A	-0.12	0.03	5.37×10^{-6}	20.70		rs2509667	A	C	-0.12	0.03	4.37×10^{-6}	21.09
s_ <i>Bacteroides coprocola</i>	rs7990301	T	C	0.11	0.02	3.38×10^{-6}	21.58	GLUCOSE1PMETAB. PWY	rs286908	A	G	-0.08	0.02	6.67×10^{-6}	20.28
	rs116667913	T	C	-0.39	0.08	3.20×10^{-6}	21.69		rs60987385	T	G	0.09	0.02	1.01×10^{-6}	23.90
	rs12078845	C	A	-0.20	0.05	6.07×10^{-6}	20.46		rs7251031	G	T	-0.08	0.02	4.00×10^{-6}	21.26
	rs17141635	A	G	-0.41	0.08	1.47×10^{-6}	23.18		rs9599845	C	T	0.10	0.02	2.11×10^{-6}	22.49
	rs274124	G	A	0.27	0.06	7.25×10^{-6}	20.12		rs9931054	C	T	-0.14	0.03	1.45×10^{-6}	23.20
s_ <i>Blautia obeum</i>	rs1005544	G	C	0.16	0.03	5.16×10^{-8}	29.65		rs1250593	A	G	0.11	0.02	6.52×10^{-6}	20.32
	rs11072031	T	C	-0.15	0.03	3.18×10^{-6}	21.70		rs13403023	C	G	-0.13	0.03	2.06×10^{-6}	22.53
	rs12581302	G	T	-0.10	0.02	9.10×10^{-6}	19.69		rs17097518	G	A	0.19	0.04	8.92×10^{-6}	19.73
	rs140443231	T	C	0.18	0.04	5.38×10^{-6}	20.69		rs1757700	T	C	-0.18	0.04	7.45×10^{-6}	20.07
	rs17773250	C	T	-0.19	0.04	6.07×10^{-7}	24.88		rs2449502	T	G	0.15	0.03	4.01×10^{-6}	21.26
	rs28802725	C	T	-0.09	0.02	4.20×10^{-6}	21.17		rs2723521	C	T	0.12	0.02	1.37×10^{-6}	23.31
	rs36122201	C	T	-0.11	0.02	1.02×10^{-7}	28.32		rs4747915	A	T	0.11	0.02	6.00×10^{-6}	20.48

表 2 (续)

肠道菌群	SNPs	EA	OA	β	SE	P	F	功能路径	SNPs	EA	OA	β	SE	P	F
<i>s_Blaustia obeum</i>	rs4445887	T	C	0.09	0.02	1.90×10^{-6}	22.69	GLUCOSE1PMETAB.PWY	rs72700025	A	G	0.17	0.04	3.34×10^{-6}	21.61
	rs4761660	T	G	-0.18	0.04	1.95×10^{-6}	22.64		rs76562182	A	G	-0.20	0.05	6.52×10^{-6}	20.32
	rs6570332	T	C	-0.09	0.02	8.51×10^{-6}	19.81	PWY.5705	rs10937272	G	C	0.17	0.03	3.76×10^{-7}	25.80
	rs708686	T	C	-0.10	0.02	1.58×10^{-6}	23.05		rs12449342	A	G	0.16	0.04	5.73×10^{-6}	20.57
	rs73098536	G	A	0.15	0.03	8.32×10^{-6}	19.86		rs13140123	A	T	-0.26	0.06	8.07×10^{-6}	19.92
	rs7793841	A	G	-0.09	0.02	1.39×10^{-6}	23.29		rs16851172	G	A	-0.19	0.04	1.48×10^{-6}	23.17
<i>s_Eubacterium ramulus</i>	rs10848471	A	C	0.14	0.03	2.62×10^{-6}	22.07		rs16993923	G	A	-0.21	0.05	7.57×10^{-6}	20.04
	rs10961097	T	C	-0.15	0.03	9.31×10^{-6}	19.64		rs28465688	A	C	0.14	0.03	4.59×10^{-6}	20.99
	rs113157937	T	C	0.21	0.05	3.03×10^{-6}	21.79		rs3820904	G	A	-0.16	0.04	7.81×10^{-6}	19.98
	rs12474753	T	C	0.24	0.05	3.92×10^{-6}	21.30		rs4669688	C	T	0.15	0.03	4.93×10^{-6}	20.86
	rs12935244	C	A	-0.12	0.02	2.74×10^{-7}	26.42		rs4683801	G	A	0.17	0.04	6.17×10^{-6}	20.43
	rs2368038	T	A	0.13	0.03	7.52×10^{-6}	20.05		rs7822956	G	A	0.21	0.04	1.68×10^{-7}	27.36
	rs6590368	T	C	0.12	0.03	6.68×10^{-6}	20.28								
	rs6731499	G	A	-0.11	0.03	7.59×10^{-6}	20.03								
	rs75578397	A	T	0.18	0.04	8.43×10^{-6}	19.83								
	rs9804152	C	T	-0.13	0.03	1.06×10^{-6}	23.82								

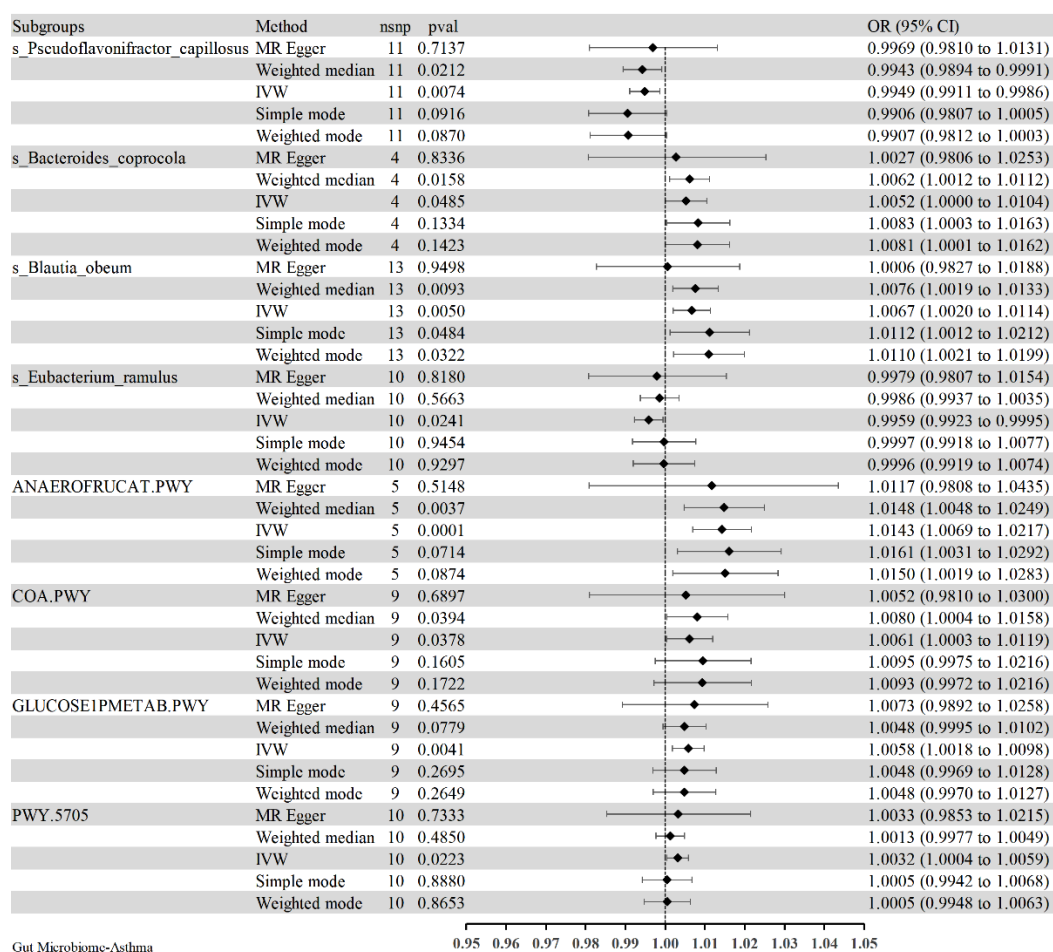
SNPs-单核苷酸多态性; EA-效应等位基因; OA-其他等位基因; β -效应值; SE-标准误差; s-种。SNPs-single nucleotide polymorphisms; EA-effect allele; OA-other allele; β -effect size; SE-standard error; s-species.

图 2 肠道菌群对哮喘的 MR 分析结果

Fig. 2 Results of MR analysis on gut microbiota to asthma

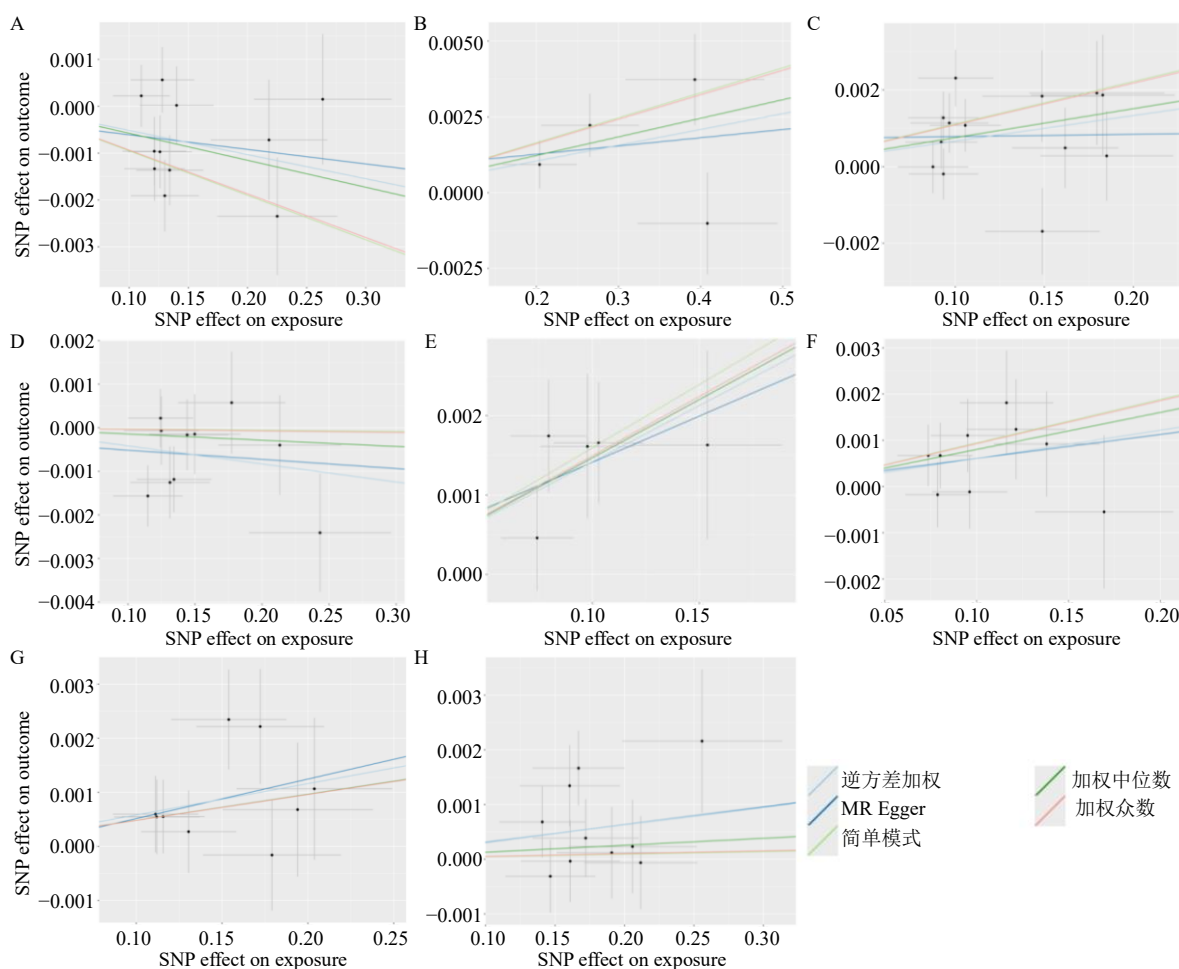
2.1.2 质量控制 Cochrane's Q 异质性检验显示, Q 值在 1.908~12.524, $P>0.05$, 表明结果不存在异质性; MR-PRESSO 离群值检验显示 $P>0.05$, 表明未检测到离群 SNPs; MR-Egger 截距试验显示截距 <

0.05、 $P>0.05$, 表明 MR 分析结果不存在水平多效性; 留一法敏感性分析显示, 逐一剔除 SNP 后分析结果未发生明显变化, 表明因果效应不存在受到某个 SNP 影响的可能。具体数据见表 3 和图 3、4。

表 3 MR 分析质量控制检验结果

Table 3 Results of quality control for MR analysis

名称	异质性检验		离群值检验 P	水平多效性	
	Q	P		截距值	P
s_Pseudoflavonifractor capillosus	12.524	0.252	0.312	-0.000 30	0.803
s_Bacteroides coprocola	5.514	0.138	0.233	0.000 73	0.840
s_Blautia obeum	16.667	0.163	0.179	0.000 72	0.507
s_Eubacterium ramulus	8.559	0.479	0.511	-0.000 30	0.819
ANAEROFRUCAT.PWY	1.908	0.753	0.812	0.000 25	0.880
COA.PWY	4.398	0.820	0.826	0.000 09	0.943
GLUCOSE1PMETAB.PWY	5.815	0.668	0.696	-0.000 22	0.872
PWY.5705	8.600	0.475	0.510	-0.000 02	0.993



A-毛状假黄素发酵菌; B-粪拟杆菌; C-布劳特氏菌属 *Blautia obeum*; D-真细菌属 *Eubacterium ramulus*; E-同型乳酸发酵途径; F-辅酶 A 生物合成途径; G-葡萄糖和葡萄糖-1-磷酸降解途径; H-尿囊素降解乙醛酸途径; 图 4 同。

A-s_Pseudoflavonifractor capillosus; B-s_Bacteroides coprocola; C-s_Blautia obeum; D-s_Eubacterium ramulus; E-ANAEROFRUCAT.PWY; F-COA.PWY; G-GLUCOSE1PMETAB.PWY; H-PWY.5705; same as fig. 4.

图 3 肠道菌群与哮喘的孟德尔随机化散点图

Fig. 3 MR scatter plot of gut microbiota and asthma

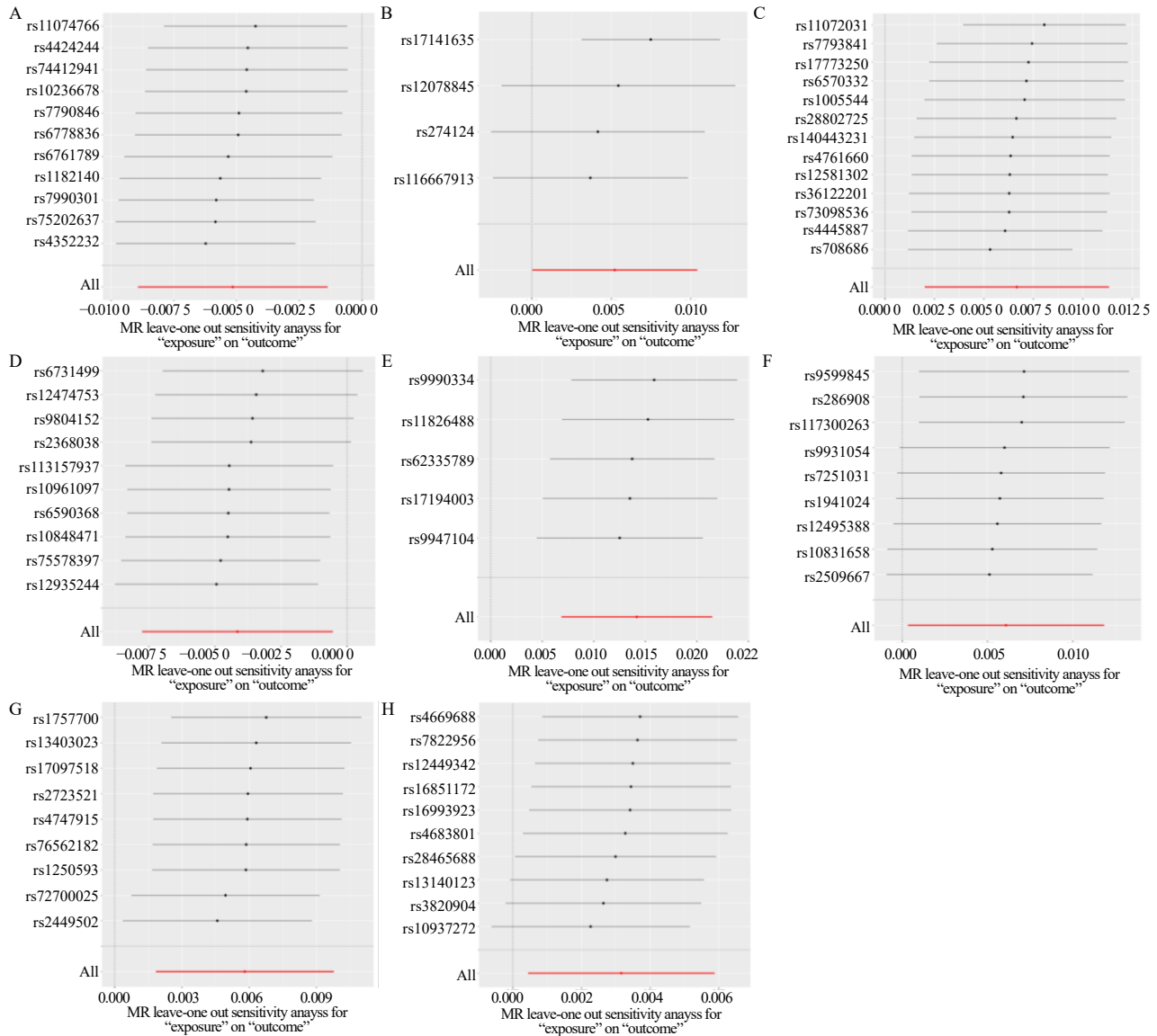


图 4 留一法敏感性分析结果

Fig. 4 Results of leave-one-out sensitivity analysis

2.2 肠道菌群介导哮喘发生的核心基因筛选

根据 SNPs 编号及其所处的染色体序列与位点, 确定了 202 个邻近基因。将上述基因导入 STRING 平台, 删除游离节点后筛选获得由 177 个节点, 270 条边构成的 PPI 网络。利用 Cytoscape (V3.10.3) 软件中 CytoNCA 插件进行网络拓扑分析, 根据筛选条件, 经 2 次筛选后得到胰岛素基因 (insulin, INS)、胰岛素样生长因子 2 (insulin-like growth factor 2, IGF2)、免疫球蛋白 λ 样多肽 5 (immunoglobulin lambda-like polypeptide 5, IGLL5)、胸腺细胞分化抗原 1 (thy-1 cell surface antigen, THY1)、脂联素 (adiponectin, C1Q and collagen domain containing, ADIPOQ) 5 个基因作

为肠道菌群介导哮喘发生的核心基因。筛选过程如图 5 所示。

2.3 IVs 邻近基因功能富集分析

利用 R studio (V4.4.2) 软件对 202 个 SNPs 邻近基因进行功能和通路富集分析, 结果如图 6 所示。GO 富集结果显示, 基因主要富集在眼形态发生 (eye morphogenesis)、胚胎胎盘发育 (embryonic placenta development) 等 BP; 免疫球蛋白复合物 (immunoglobulin complex)、高尔基体亚区室 (Golgi apparatus subcompartment) 等 CC; 抗原结合 (antigen binding)、激素活性 (hormone activity) 等 MF。KEGG 分析结果显示, 基因主要富集在糖鞘脂生物合成-乳糖和新乳糖系列 (glycosphingolipid biosynthesis-

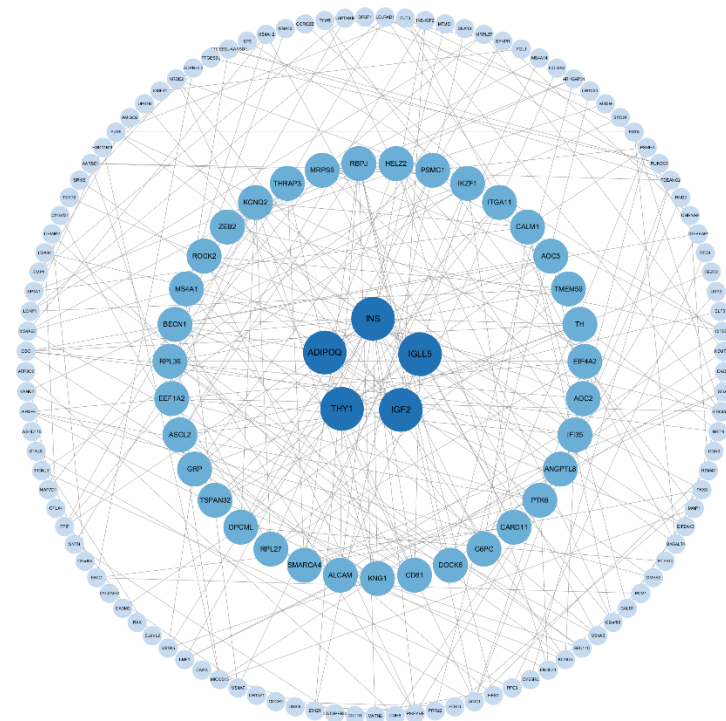


图 5 肠道菌群介导哮喘发生的核心基因
From outside to inside, they are all genes, genes obtained after the first screening, and core genes obtained after the second screening.

图 5 肠道菌群介导哮喘发生的核心基因
Fig. 5 Core genes of gut microbiota mediating asthma onset

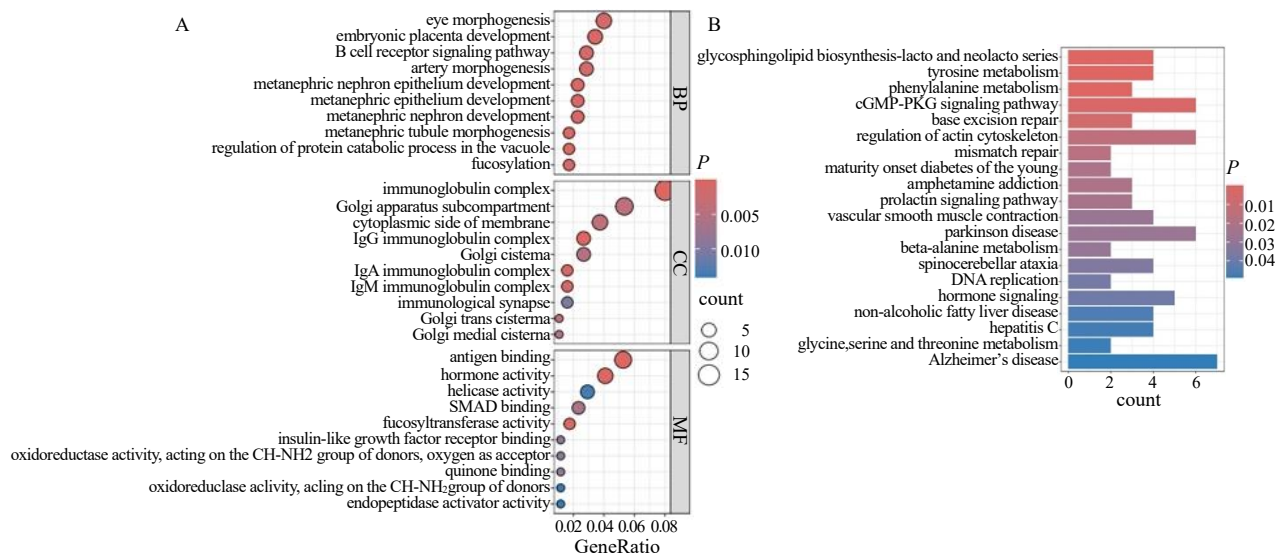


图 6 基因 GO 功能 (A) 和 KEGG 通路 (B) 富集分析
Fig. 6 Enrichment analysis of GO functional (A) and KEGG pathway (B) of genes

lacto and neolacto series)、酪氨酸代谢 (tyrosine metabolism)、苯丙氨酸代谢 (phenylalanine metabolism)、环磷酸鸟苷 (cyclic guanosine monophosphate, cGMP)-蛋白激酶 G (protein kinase G, PKG) 信号通路等路径。

2.4 潜在干预中药预测及分析

将 202 个 SNPs 邻近基因导入 TCMSP 数据库, 得到 15 种化合物和 254 味中药。根据出现频次对潜在干预中药的四气、五味、归经及功效进行统计分析, 结果如图 7 所示。中药的四气以

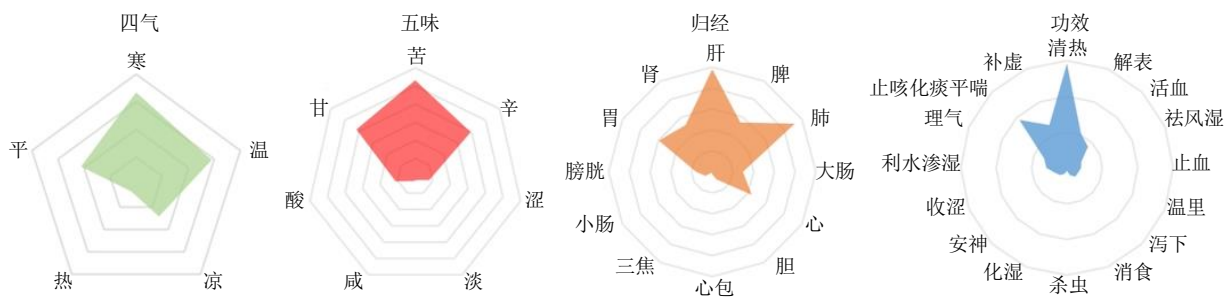


图 7 预测中药的四气、五味、归经、功效统计雷达图

Fig. 7 Statistical radar maps of four *qi*, five flavours, meridian tropism and efficacy of predicted traditional Chinese medicines

寒 (167 次)、温 (145 次) 为主, 五味以苦 (266 次)、甘 (209 次)、辛 (197 次) 为主, 归经以肝经 (245 次)、肺经 (230 次) 为主, 胃经 (149 次)、脾经 (136 次)、肾经 (129 次) 次之, 功效以清热 (146 次) 为主, 化痰止咳平喘 (95 次)、补虚 (65 次)、解表 (52 次)、活血 (42 次) 等次之。

如图 8 所示, 使用 Cytoscape (V3.10.3) 软件构建“基因-化学成分-中药”网络图。根据筛选条件, 得到以芹菜素 (apigenin)、油酸 (oleic acid)、芦丁 (rutin) 为代表的核心化合物以及以麻黄、红花、银杏叶为代表的核心中药。核心化合物和核心中药具体参数见表 4、5。

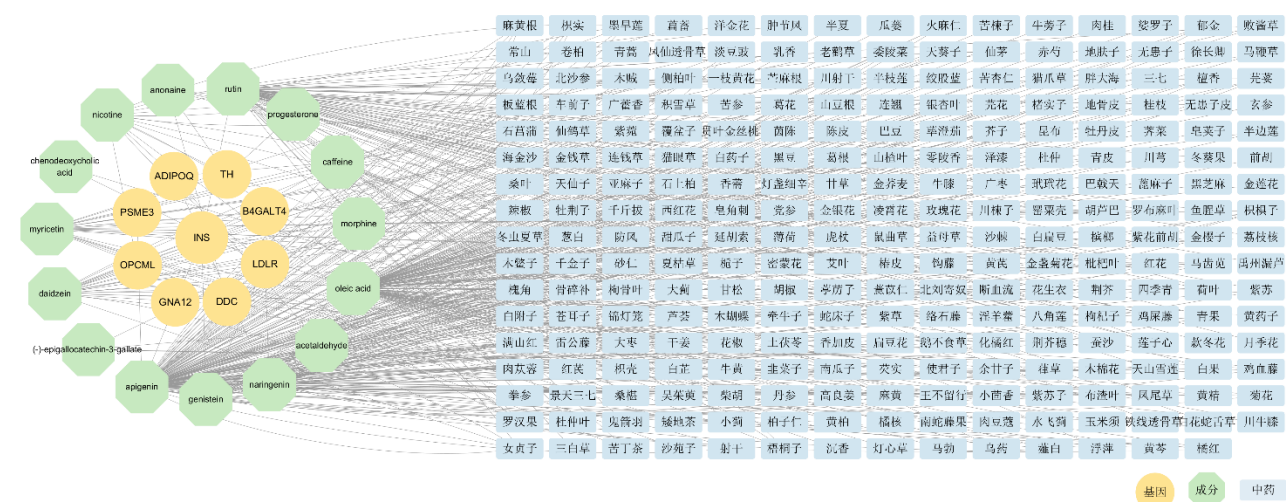


图 8 “基因-化合物-中药”网络图

Fig. 8 Network diagram of “genes-chemical components-traditional Chinese medicines”

表 4 核心化合物拓扑参数

Table 4 Topological parameters of core chemical components

化合物	BC	CC	DC	EC
芹菜素 (apigenin)	30 107.937	0.410	164	0.294
油酸 (oleic acid)	41 329.200	0.464	118	0.563
芦丁 (rutin)	23 961.879	0.407	77	0.288

表 5 核心中药拓扑参数

Table 5 Topological parameters of core traditional Chinese medicines

中药	BC	CC	DC	EC
麻黄	2 243.526	0.443	6	0.102
红花	2 033.016	0.446	5	0.104
银杏叶	2 033.016	0.446	5	0.104

2.5 分子对接

利用 TCMSP 数据库筛选出柳穿鱼黄素

(pectolinarigenin)、木脂素 (lignan)、芝麻素 (sesamin)、豆甾醇 (stigmasterol) 4 种核心中药的关键活性成分, 见表 6。将上文 PPI 分析中得到的

5 个核心基因(蛋白质): INS、IGF2、IGLL5、THY1、ADIPOQ 与关键成分进行分子对接以验证结合能。分子对接预测结果如图 9 所示,所有成分与蛋

白质的分子对接结合能均<-8 kcal/mol, 平均结合能为-36.46 kcal/mol, 表示所预测的关键中药与核心基因(蛋白质)亲和力较好, 结合稳定。选取部

表 6 核心中药的关键成分

Table 6 Key ingredients in core traditional Chinese medicines

成分	来源中药	MoI ID	M _w	AlogP	Hdon	Hacc	OB/%	Caco-2	DL	FASA-	HL
柳穿鱼黄素	麻黄	MOL005842	314.31	2.56	2	6	41.16	0.7	0.30	89.12	16.55
木脂素	红花	MOL002695	458.55	3.77	0	8	43.31	0.41	0.65	89.51	14.87
芝麻素	银杏叶	MOL001558	354.38	2.23	0	6	56.54	0.75	0.82	55.38	13.43
豆甾醇	麻黄、红花、银杏叶	MOL000449	412.77	7.64	1	1	43.82	1.44	0.75	20.22	5.57

AlogP-拓扑极性指数; Hdon-氢键供体; Hacc-氢键受体; FASA--负表面积; HL-半衰期。

AlogP-aliphatic and aromatic log P; Hdon-hydrogen bond donor; Hacc-hydrogen bond acceptor; FASA--fractional absorption surface area; HL-half life.

柳穿鱼黄素	-88.3	-59.6	-8.3	-8.6	-7.0
木脂素	-82.2	-59.3	-9.3	-7.8	-7.6
芝麻素	-85.9	-74.2	-10.0	-9.4	-8.2
豆甾醇	-98.9	-77.9	-8.5	-10.0	-8.1
	INS	IGF2	IGLL5	THY1	ADIPOQ

图 9 核心中药关键成分与核心基因(蛋白质)的分子对接结果

Fig. 9 Molecular docking results between core traditional Chinese medicines and key genes (proteins)

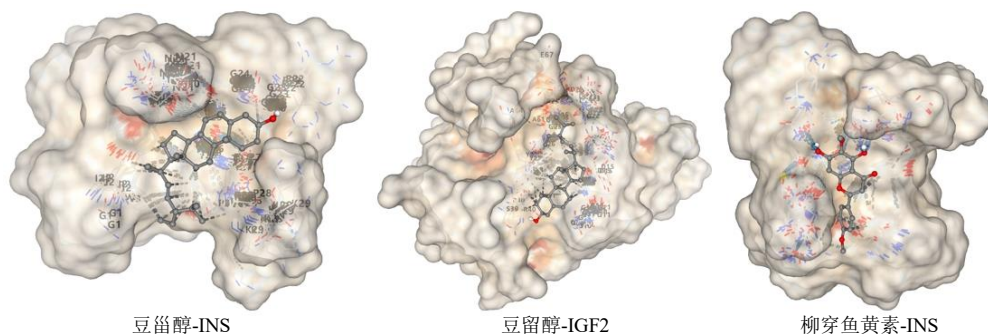


图 10 部分分子对接图

Fig. 10 Partial molecular docking diagrams

胚胎起源和高度结构相似性使肺与肠在病理生理上紧密相关,在功能上互相影响^[24]。越来越多的研究发现,肠道菌群及其相关的肠道功能路径可通过参与的免疫、炎症和代谢等人体生理反应影响包括哮喘在内的多种呼吸系统疾病的发生、发展及预后^[25-27]。

本研究采用 MR 分析评估肠道菌群与哮喘之间的遗传因果关联,发现粪拟杆菌、布劳特氏菌属 *Blautia obeum*、同型乳酸发酵路径、辅酶 A 生物合成路径、葡萄糖和葡萄糖-1-磷酸降解路径、尿囊素

分子对接图如图 10 所示。

3 讨论

现代研究表明,肺与肠之间存在密切联系。根据组织胚胎学的基本理论,结肠上皮组织和呼吸道上皮组织均来源于原始前肠,其细胞形态基本相同,增殖及凋亡没有明显差异。在免疫学中,肺和肠均含有黏膜相关淋巴组织,并且具有相似的黏液和分泌型免疫球蛋白 A (SIg A) 的结构。相同的

降解乙醛酸路径与哮喘发生风险呈正相关;毛状假黄素发酵菌、真细菌属 *Eubacterium ramulus* 与哮喘发生风险呈负相关。拟杆菌属是肠道菌群中的优势菌属之一,该菌属可通过产生短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)调节细胞因子的生成,参与哮喘发病过程。在哮喘患者支气管肺泡灌洗液和粪便样本中均发现拟杆菌属丰度增加,同时发现其与白细胞介素-4(interleukin-4, IL-4)产生呈正相关,通过激活 TH2 细胞及其效应机制增加 T2 型哮喘风险^[27-28]。布劳特氏菌属同样被发现在哮喘患者

肠道微生物群落中丰度升高,通过“肠-肺轴”微生物串扰增加了过敏性气道疾病的易感性^[29-30]。同时中药平喘方可通过减少肠道中布劳特氏菌属的数量,缓解卵清蛋白(ovalbumin, OVA)诱导的小鼠哮喘症状,并减轻肺部炎症浸润^[31]。同型乳酸发酵是一种厌氧发酵过程,通过糖酵解途径将糖类(如葡萄糖、果糖和蔗糖)代谢为丙酮酸,最终在乳酸脱氢酶的作用下还原为乳酸。葡萄糖和葡萄糖-1-磷酸是生物体内能量来源之一,主要通过糖酵解、磷酸戊糖途径等进行代谢。糖酵解作为细胞能量代谢的关键途径,在哮喘的病理生理机制中发挥着重要的作用。最新研究表明,糖酵解不仅与中性粒细胞、嗜酸性粒细胞和巨噬细胞等多种免疫及非免疫细胞功能密切相关,还在哮喘炎症表型的形成与发展中发挥核心作用,并显著影响患者对糖皮质激素等药物的治疗反应^[32-33]。同时另有研究发现链格孢属真菌 *Alternaria* 可通过 M2 型丙酮酸激酶介导的糖酵解重编程影响肺抗原呈递细胞的活化,从而促进急性气道炎症的发生^[34]。辅酶 A 是细胞内活化酰基的重要载体,由半胱氨酸、三磷酸腺苷(ATP)及维生素 B5(又称泛酸)合成而成。作为多种代谢反应的重要底物和辅助因子,辅酶 A 及其代谢衍生物深入参与了脂肪与酮体代谢以及蛋白质修饰等各类生理过程,被认为与癌症、神经退行性疾病等疾病的发生进展密切相关^[35-36]。其中乙酰辅酶 A 在丁酸盐的合成中发挥着重要作用^[37]。丁酸盐可激活氧化酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator activated receptor γ , PPAR γ), 抑制核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路以及 γ 干扰素(interferon- γ , IFN- γ) 信号传导,是肠道菌群发挥抗炎作用的重要途径^[38]。尿囊素是嘌呤代谢的中间产物,在人体内可在尿囊素氧化酶等催化下降解生成乙醛酸。通过对哮喘患者痰液及尿液代谢组学分析发现尿囊素与哮喘控制水平和发作风险相关,可作为哮喘的特异性生物标志物^[39-40]。毛状假黄素发酵菌属在得到较好控制的哮喘患者鼻腔微生物中占主导地位^[41],可通过产生丁酸盐减弱嗜酸性粒细胞的迁移和存活,从而起到预防过敏性气道炎症的作用^[42-43]。*Eubacterium ramulus* 以其降解多种芹菜素、芦丁等膳食类黄酮的能力而闻名,并可在这一过程中产生丁酸盐等物质^[44-45]。

对 IVs 邻近基因进行功能富集分析发现主要在糖鞘脂生物合成、酪氨酸代谢、苯丙氨酸代谢、

cGMP-PKG 信号通路等路径显著富集,提示肠道菌群可能通过参与上述路径介导哮喘的发生。糖鞘脂是一类含有鞘氨醇骨架的糖脂,广泛表达于哺乳动物细胞表面,在细胞识别、细胞分化、细胞凋亡、信号转导等方面发挥重要作用^[46]。神经酰胺作为糖鞘脂生物合成前体和鞘脂代谢的核心,在动物和人体实验中均已证实肠道菌群的紊乱可导致其水平的升高^[47-48]。同时神经酰胺还被认为与哮喘的发生密切相关。研究发现,气管内输送神经酰胺会引起肺部炎症、组织重塑和气道阻塞^[49]。神经酰胺还可作为生物活性信号分子在气道上皮细胞凋亡、氧化应激和中性粒细胞浸润等多种可能导致哮喘的生物过程起着关键作用^[50]。在严重哮喘患者呼出的气冷凝物、血清中发现神经酰胺及其他鞘脂代谢衍生物水平有明显升高,有学者据此认为鞘脂可作为过敏性哮喘的潜在生物标志物^[50-51]。酪氨酸和苯丙氨酸是 2 种重要的芳香族氨基酸,其中酪氨酸可由苯丙氨酸羟化生成。一系列研究发现以产气荚膜梭菌 *Clostridium sporogenes* 为代表的肠道菌群深入参与了酪氨酸、苯丙氨酸在人体内的代谢,并在代谢过程中产生了苯乙酸、苯乙酰甘氨酸、吲哚丙酸、对甲酚等与过敏性气道反应、心血管疾病等密切相关的代谢产物^[52-54]。cGMP-PKG 是介导哮喘发生发展的关键信号通路之一。cGMP 是细胞内的第 2 信使,可由一氧化氮(nitric oxide, NO)或利钠肽(natriuretic peptides, NP)等配体激活鸟苷酸环化酶(guanylate cyclase, GC)生成。cGMP 生成后,可激活其依赖性蛋白激酶即 PKG,激活的 PKG 通过磷酸化多种靶蛋白发挥调节钙稳态、舒张平滑肌等功能^[55]。在肺部中这一通路主要由 NO 敏感的 GC(NO-GC)介导。当信号通路表达出现异常时,人气道平滑肌细胞(human airway smooth muscle cells, HASMC)将无法放松以驱动气道支气管扩张进而可能导致严重的气道阻塞和超敏反应^[56-57]。

为探索对肠道菌群介导哮喘发生过程具有潜在调控作用的中药,本研究通过 TCMSP 数据库筛选得到了以芹菜素、油酸、芦丁为核心的 15 种化合物和以麻黄、红花、银杏叶为核心的 254 味中药。3 种核心化合物芹菜素、油酸、芦丁均已被研究证实对肠道菌群具有较好的调控作用,可通过调节肠道菌群失调并增加有益菌群丰度进而对相关疾病起到治疗作用^[58-62]。其中芹菜素是一种重要的黄酮类化合物,油酸是一种单不饱和和长链脂肪酸,二者均具有抗细胞

凋亡和抗炎等生物学效应,可以通过调节 p38/丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen activated protein kinases, MAPK)、磷脂酰肌醇-3-羟激酶 (phosphatidylinositol-3-hydroxykinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 以及 NF- κ B 通路介导抗炎反应,并在哮喘动物模型中表现出对炎症细胞因子 (包括 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β) 水平的抑制作用^[63-67]。

中医学很早便认识到了肺与大肠的密切联系,并逐步总结形成了“肺与大肠相表里”“肺肠合治”等重要思想理论,在肺系疾病的治疗上取得了较好的疗效。哮喘在中医学中主要属于“哮病”“上气”的范畴。中医学认为哮喘病理因素以痰为主,核心病机为痰阻气道、肺失宣降。因此其治法当以清热宣肺、健脾化痰、补肺纳肾等为主^[6,68-69]。对筛选得到的中药进行统计分析,中药四气以寒、温为主^[70]。寒可清泻,温主温养,对应了哮病寒哮和热哮 2 种辨证论治思路,同时还符合张仲景“病痰饮者,当以温药和之”治疗大法。五味以苦、甘、辛为主,苦以清热化痰,辛以行气解表,甘以滋阴补益、和中健脾,诸药配伍既可于哮病发作期豁痰利气,又可于缓解期扶正固本,共奏化痰平喘之功。预测中药归经以肝、肺经为主,胃、脾、肾经次之。肝、肺、胃、脾、肾均与哮喘的发生密切相关。哮喘病位在肺,肺主气,司呼吸,同时主通调水道,输布津液于四方。若肺虚不能主气,气不布津,则痰浊内蕴。“肝生于左,肺藏于右”,肝气主升、肺气主降,两脏功能协调,金木关系制约有度,则气机畅达^[71]。“脾为生痰之源,肺为储痰之器”,若脾虚运化无力,则易聚湿成痰,上储于肺,以致肺失宣降而喘息。肾为生之本气之根,主纳气又主水液代谢。值得一提的是,在中医藏象理论体系中,肠道的生理功能属于广义的脾胃范畴,如《灵枢·本输》言“大肠小肠皆属于胃”^[72]。本研究预测中药归经多归于脾胃,侧面印证了其对肠道功能的调节作用。预测中药功效以清热为主,化痰止咳平喘、补虚、解表、活血等次之,与中医治疗哮喘的辨证论治思路相符。筛选得到的 3 种核心中药麻黄、银杏叶、红花均为中医治疗哮喘的常用药物。其中麻黄既有发汗解表之功,又有宣肺平喘之效。《本草正义》言麻黄“轻清上浮,专疏肺郁,宣泄气机……虽曰解表,实为开肺,虽曰散寒,实为泄邪”。在哮喘的治疗上麻黄常与石膏、杏仁等相配伍,多用于哮喘发作期肺气郁闭、胸闷喘咳,在射干麻黄汤、定喘汤、麻

杏石甘汤等中医治喘名方中广泛应用。银杏叶性平味甘苦而涩,《本草纲目》记载银杏叶可“敛肺气、平喘咳”。现代研究发现银杏叶提取物可减轻小鼠哮喘模型中除平滑肌厚度以外其他所有肺组织的病理学改变,同时还发现其药理作用与糖皮质激素具有一定的互补性,可作为一种糖皮质激素补充用药治疗哮喘^[73]。红花性温,味辛,有活血通经、散瘀止痛之功,常用于哮喘迁延不愈,“久病入络”,痰瘀互结时的治疗^[74]。其有效成分羟基红花黄色素已被证实可通过抑制 Th1/Th2 细胞失衡和抑制 MAPK 信号通路的激活等途径,对 OVA 诱导的哮喘起到保护作用^[75-76]。本研究还提示了 3 种药物对肺肠轴的潜在调控作用,进一步的分子对接结果表明核心中药与核心基因 (蛋白质) 具有良好的结合效能,印证了研究结果的准确性。

本研究仍存在一定局限性:纳入的 GWAS 数据均来自欧洲人群且缺少受试者个人信息,如基础疾病、年龄、烟酒史等,研究结果无法保证完全避免偏倚,缺乏进一步的亚组分析研究;肠道菌群分类分辨率有限,以及 MR 分析可能存在的固有缺陷,如弱 IVs 偏倚或潜在水平多效性,可能会对研究结论的准确性产生一定影响。肠道菌群介导哮喘发生的生物学机制以及预测中药在该过程中的作用机理尚未完全明确,有待进一步研究探索完善。

4 结论

本研究采用 MR 方法,对肠道菌群与哮喘的 GAWs 数据进行分析,发现了 8 种与哮喘存在因果关联的肠道菌群及功能通路。邻近基因功能富集分析发现肠道菌群可能通过糖鞘脂生物合成、酪氨酸代谢、苯丙氨酸代谢、cGMP-PKG 信号通路等路径介导哮喘的发生;预测得到麻黄、红花、银杏叶等对肠道菌群介导哮喘发生具有潜在调控作用的中药。研究丰富了“肠-肺轴”生物学基础,深化了支气管哮喘的病因学认识,并为中医药治疗支气管哮喘提供了新的方向。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention [EB/OL]. (2024-05-22) [2025-04-12]. <http://www.ginasthma.org>.
- [2] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南 (2020 年版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2020, 43(12): 1023-1048.

- [3] 王婷, 叶贝, 蔡贝贝, 等. 失巢凋亡调控重症哮喘患者不同炎症表型的气道重塑机制及其潜在靶向中药化合物的预测 [J]. 中草药, 2025, 56(1): 203-215.
- [4] Dharmage S C, Perret J L, Custovic A. Epidemiology of asthma in children and adults [J]. *Front Pediatr*, 2019, 7: 246.
- [5] 柏海蓉, 柴培培, 赵燕, 等. 1990—2021 年我国哮喘疾病负担变化及趋势分析 [J]. 中国卫生经济, 2024, 43(12): 43-46.
- [6] 刘瑶, 杨蕴, 田建辉. 基于肺与大肠相表里理论探讨肠道菌群与肺癌免疫治疗 [J]. 辽宁中医杂志, 2025, 52(3): 1-4.
- [7] 李玉平, 翟海英, 杨长福. “肺与大肠相表里”理论的研究 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2024, 30(2): 336-341.
- [8] van Nimwegen F A, Penders J, Stobberingh E E, *et al.* Mode and place of delivery, gastrointestinal microbiota, and their influence on asthma and atopy [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 128(5): 948-955.
- [9] Johnson C C, Ownby D R, Alford S H, *et al.* Antibiotic exposure in early infancy and risk for childhood atopy [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2005, 115(6): 1218-1224.
- [10] Kim Y C, Sohn K H, Kang H R. Gut microbiota dysbiosis and its impact on asthma and other lung diseases: Potential therapeutic approaches [J]. *Korean J Intern Med*, 2024, 39(5): 746-758.
- [11] Sun Y D, Kersten E T G, Qi C C, *et al.* Asthma susceptibility: Learning from genetic diversity [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2023, 151(4): 904-906.
- [12] Emdin C A, Khera A V, Kathiresan S. Mendelian randomization [J]. *Jama*, 2017, 318(19): 1925.
- [13] 王怡文, 王思维, 卫博文, 等. 基于“肠-关节”轴探究肠道菌群与类风湿关节炎的因果关系及潜在干预中药预测 [J]. 中草药, 2025, 56(2): 585-597.
- [14] 谢朝荣, 陶庆峰, 胡缤予, 等. 孟德尔随机化研究及其在中医药领域的应用展望 [J]. 中医杂志, 2023, 64(5): 438-442.
- [15] Hemani G, Zheng J, Elsworth B, *et al.* The MR-Base platform supports systematic causal inference across the human phenome [J]. *eLife*, 2018, 7: e34408.
- [16] Lopera-Maya E A, Kurilshikov A, van der Graaf A, *et al.* Effect of host genetics on the gut microbiome in 7, 738 participants of the Dutch Microbiome Project [J]. *Nat Genet*, 2022, 54(2): 143-151.
- [17] Dönertaş H M, Fabian D K, Valenzuela M F, *et al.* Common genetic associations between age-related diseases [J]. *Nat Aging*, 2021, 1(4): 400-412.
- [18] Sanna S, van Zuydam N R, Mahajan A, *et al.* Causal relationships among the gut microbiome, short-chain fatty acids and metabolic diseases [J]. *Nat Genet*, 2019, 51(4): 600-605.
- [19] Myers T A, Chanock S J, Machiela M J. LDlinkR: An R package for rapidly calculating linkage disequilibrium statistics in diverse populations [J]. *Front Genet*, 2020, 11: 157.
- [20] Burgess S, Small D S, Thompson S G. A review of instrumental variable estimators for Mendelian randomization [J]. *Stat Methods Med Res*, 2017, 26(5): 2333-2355.
- [21] Chen W Q, Cai X L, Yan H Y, *et al.* Causal effect of obstructive sleep apnea on atrial fibrillation: A mendelian randomization study [J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(23): e022560.
- [22] Burgess S, Davey Smith G, Davies N M, *et al.* Guidelines for performing mendelian randomization investigations: Update for summer 2023 [J]. *Wellcome Open Res*, 2023, 4: 186.
- [23] Zhang L L, Zi L L, Kuang T R, *et al.* Investigating causal associations among gut microbiota, metabolites, and liver diseases: A mendelian randomization study [J]. *Front Endocrinol*, 2023, 14: 1159148.
- [24] Zhao Y, Liu Y X, Li S, *et al.* Role of lung and gut microbiota on lung cancer pathogenesis [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2021, 147(8): 2177-2186.
- [25] Feng Q Q, Chen W D, Wang Y D. Gut microbiota: An integral moderator in health and disease [J]. *Front Microbiol*, 2018, 9: 151.
- [26] Anand S, Mande S S. Diet, microbiota and gut-lung connection [J]. *Front Microbiol*, 2018, 9: 2147.
- [27] Valverde-Molina J, García-Marcos L. Microbiome and asthma: Microbial dysbiosis and the origins, phenotypes, persistence, and severity of asthma [J]. *Nutrients*, 2023, 15(3): 486.
- [28] Sampaio Dotto Fiuza B, Machado de Andrade C, Meirelles P M, *et al.* Gut microbiome signature and nasal lavage inflammatory markers in young people with asthma [J]. *J Allergy Clin Immunol Glob*, 2024, 3(2): 100242.
- [29] Chiu C Y, Chan Y L, Tsai M H, *et al.* Cross-talk between airway and gut microbiome links to IgE responses to house dust mites in childhood airway allergies [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 13449.
- [30] Wan J Y, Song J J, Lv Q Q, *et al.* Alterations in the gut microbiome of young children with airway allergic disease revealed by next-generation sequencing [J]. *J Asthma Allergy*, 2023, 16: 961-972.
- [31] Liu F, Duan W H, Guan T Y, *et al.* Water extract of

- Pingchuan formula ameliorated murine asthma through modulating metabolites and gut microbiota [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2023, 236: 115728.
- [32] Lv X J, Wang W R, Dong H N, *et al.* Glycolysis in asthma: Its role and potential as a diagnostic or therapeutic target [J]. *Int Immunopharmacol*, 2025, 148: 114143.
- [33] Kim Y H, Nakayama T, Nayak J. Glycolysis and the hexosamine biosynthetic pathway as novel targets for upper and lower airway inflammation [J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2018, 10(1): 6-11.
- [34] Jaiswal A K, Makhija S, Stahr N, *et al.* Pyruvate kinase M2 in lung APCs regulates *Alternaria*-induced airway inflammation [J]. *Immunobiology*, 2020, 225(4): 151956.
- [35] Barritt S A, DuBois-Coyne S E, Dibble C C. Coenzyme A biosynthesis: Mechanisms of regulation, function and disease [J]. *Nat Metab*, 2024, 6(6): 1008-1023.
- [36] Xie J M, Chen X Y, Zheng M, *et al.* The metabolism of coenzyme A and its derivatives plays a crucial role in diseases [J]. *Front Biosci*, 2024, 29(4): 143.
- [37] Vital M, Howe A C, Tiedje J M. Revealing the bacterial butyrate synthesis pathways by analyzing (Meta)genomic data [J]. *mBio*, 2014, 5(2): e00889.
- [38] Liu H, Wang J, He T, *et al.* Butyrate: A double-edged sword for health? [J]. *Adv Nutr*, 2018, 9(1): 21-29.
- [39] Liu Y, Zhang X, Zhang L, *et al.* Sputum metabolomic profiling reveals metabolic pathways and signatures associated with inflammatory phenotypes in patients with asthma [J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2022, 14(4): 393-411.
- [40] Chiu C Y, Lin G, Cheng M L, *et al.* Longitudinal urinary metabolomic profiling reveals metabolites for asthma development in early childhood [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2018, 29(5): 496-503.
- [41] Chen M P, He S Y, Miles P, *et al.* Nasal bacterial microbiome differs between healthy controls and those with asthma and allergic rhinitis [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 841995.
- [42] Alam M S, Gangiredla J, Hasan N A, *et al.* Aging-induced dysbiosis of gut microbiota as a risk factor for increased *Listeria monocytogenes* infection [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 672353.
- [43] Theiler A, Bärnthaler T, Platzer W, *et al.* Butyrate ameliorates allergic airway inflammation by limiting eosinophil trafficking and survival [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2019, 144(3): 764-776.
- [44] Braune A, Gütschow M, Blaut M. An NADH-dependent reductase from *Eubacterium ramulus* catalyzes the stereospecific heteroring cleavage of flavanones and flavanonols [J]. *Appl Environ Microbiol*, 2019, 85(19): e01233-19.
- [45] Rodriguez-Castaño G P, Dorris M R, Liu X B, *et al.* *Bacteroides thetaiotaomicron* starch utilization promotes quercetin degradation and butyrate production by *Eubacterium ramulus* [J]. *Front Microbiol*, 2019, 10: 1145.
- [46] 阴梦琪, 阳佳君, 于汉杰, 等. 糖鞘脂介导细胞凋亡及其在肿瘤治疗中的研究进展 [J]. *生物工程学报*, 2022, 38(10): 3659-3673.
- [47] Wang G H, Cao L N, Li S Q, *et al.* Gut microbiota dysbiosis-mediated ceramides elevation contributes to corticosterone-induced depression by impairing mitochondrial function [J]. *NPJ Biofilms Microbiomes*, 2024, 10(1): 111.
- [48] Kayser B D, Prifti E, Lhomme M, *et al.* Elevated serum ceramides are linked with obesity-associated gut dysbiosis and impaired glucose metabolism [J]. *Metabolomics*, 2019, 15(11): 140.
- [49] Petrache I, Petrusca D N. The involvement of sphingolipids in chronic obstructive pulmonary diseases [J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2013(216): 247-264.
- [50] James B N, Oyeniran C, Sturgill J L, *et al.* Ceramide in apoptosis and oxidative stress in allergic inflammation and asthma [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2021, 147(5): 1936-1948.e9.
- [51] James B, Milstien S, Spiegel S. ORMDL3 and allergic asthma: From physiology to pathology [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2019, 144(3): 634-640.
- [52] Dodd D, Spitzer M H, Van Treuren W, *et al.* A gut bacterial pathway metabolizes aromatic amino acids into nine circulating metabolites [J]. *Nature*, 2017, 551(7682): 648-652.
- [53] Wypych T P, Pattaroni C, Perdijk O, *et al.* Microbial metabolism of L-tyrosine protects against allergic airway inflammation [J]. *Nat Immunol*, 2021, 22(3): 279-286.
- [54] Nemet I, Li X S, Haghikia A, *et al.* Atlas of gut microbe-derived products from aromatic amino acids and risk of cardiovascular morbidity and mortality [J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(32): 3085-3096.
- [55] Francis S H, Busch J L, Corbin J D, *et al.* cGMP-dependent protein kinases and cGMP phosphodiesterases in nitric oxide and cGMP action [J]. *Pharmacol Rev*, 2010, 62(3): 525-563.
- [56] Ghosh A, Koziol-White C J, Jester W F Jr, *et al.* An inherent dysfunction in soluble guanylyl cyclase is present in the airway of severe asthmatics and is associated with aberrant redox enzyme expression and compromised NO-cGMP signaling [J]. *Redox Biol*, 2021, 39: 101832.

- [57] Friebe A, Englert N. NO-sensitive guanylyl cyclase in the lung [J]. *Br J Pharmacol*, 2022, 179(11): 2328-2343.
- [58] Xia Y, Peng S, Lin M J, *et al.* Apigenin attenuates visceral hypersensitivity in water avoidance stress rats by modulating the microbiota-gut-brain axis and inhibiting mast cell activation [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 167: 115562.
- [59] Wang M Q, Firman J, Zhang L Q, *et al.* Apigenin impacts the growth of the gut microbiota and alters the gene expression of *Enterococcus* [J]. *Molecules*, 2017, 22(8): 1292.
- [60] Fu R R, Wang L C, Meng Y, *et al.* Apigenin remodels the gut microbiota to ameliorate ulcerative colitis [J]. *Front Nutr*, 2022, 9: 1062961.
- [61] Anavi-Cohen S, Tsybina-Shimshilashvili N, Zandani G, *et al.* Effects of high oleic acid peanuts on mice's liver and adipose tissue metabolic parameters and gut microbiota composition [J]. *Front Nutr*, 2023, 10: 1205377.
- [62] Cai C F, Cheng W W, Shi T T, *et al.* Rutin alleviates colon lesions and regulates gut microbiota in diabetic mice [J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 4897.
- [63] Thomas S D, Jha N K, Jha S K, *et al.* Pharmacological and molecular insight on the cardioprotective role of apigenin [J]. *Nutrients*, 2023, 15(2): 385.
- [64] Salehi B, Venditti A, Sharifi-Rad M, *et al.* The therapeutic potential of apigenin [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(6): 1305.
- [65] Li J M, Zhang B F. Apigenin protects ovalbumin-induced asthma through the regulation of Th17 cells [J]. *Fitoterapia*, 2013, 91: 298-304.
- [66] Lee S Y, Le D D, Bae C S, *et al.* Oleic acid attenuates asthma pathogenesis via Th1/Th2 immune cell modulation, TLR3/4-NF- κ B-related inflammation suppression, and intrinsic apoptotic pathway induction [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1429591.
- [67] Lee S Y, Bae C S, Seo N S, *et al.* *Camellia japonica* oil suppressed asthma occurrence via GATA-3 & IL-4 pathway and its effective and major component is oleic acid [J]. *Phytomedicine*, 2019, 57: 84-94.
- [68] 中国中西医结合学会呼吸病专业委员会. 支气管哮喘中西医结合诊疗中国专家共识 [J]. 中国中西医结合杂志, 2023, 43(1): 12-20.
- [69] 张伯礼, 薛博瑜. 中医内科学 [M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 39-45.
- [70] Su W Q, Yang Y N, Zhao X H, *et al.* Potential efficacy and mechanism of eight mild-natured and bitter-flavored TCMs based on gut microbiota: A review [J]. *Chin Herb Med*, 2024, 16(1): 42-55.
- [71] 郑齐, 杜松, 于峥, 等. “肝生于左, 肺藏于右” 内涵探析 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2023, 29(5): 695-698.
- [72] 杜浩, 李平. 基于“肺肠轴” 理论探讨健脾方剂治疗慢性阻塞性肺疾病 [J]. 中医药临床杂志, 2022, 34(10): 1815-1819.
- [73] 李思佳, 耿剑亮, 张悦, 等. 银杏药理作用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2017, 40(6): 731-741.
- [74] 郝秀梅, 张钟, 郑志攀, 等. 徐立然应用红花治疗肺系疾病经验举隅 [J]. 辽宁中医杂志, 2009, 36(4): 631.
- [75] Zheng M, Guo X J, Pan R Y, *et al.* Hydroxysafflor yellow A alleviates ovalbumin-induced asthma in a guinea pig model by attenuating the expression of inflammatory cytokines and signal transduction [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 328.
- [76] Guo X J, Zheng M, Pan R Y, *et al.* Hydroxysafflor yellow A suppresses platelet activating factor-induced activation of human small airway epithelial cells [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 859.

[责任编辑 潘明佳]