

• 数据挖掘与循证医学 •

基于生物信息学和孟德尔随机化方法探索慢性阻塞性肺疾病潜在靶点及干预中药的预测

张文娟¹, 李倩¹, 孙艳丽¹, 李江², 成晓萌¹, 赵本璋¹, 汪睿韬¹, 赵瀚韬¹, 陈雨菲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

摘要: 目的 利用生物信息学和孟德尔随机化 (Mendelian randomization, MR) 分析探索慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 的潜在靶点, 并预测相关干预中药。方法 从基因表达综合数据库 (Gene Expression Omnibus, GEO) 获得 COPD 微阵列数据集, 鉴定差异表达基因 (differentially expressed genes, DEGs)。基于表达数量性状位点数据 (expression quantitative trait locus, eQTL) 和 COPD 全基因组关联研究数据, 采用 MR 分析筛选与 COPD 密切相关的基因, 并与 DEGs 取交集以确定 COPD 的核心靶点。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。利用富集分析方法探寻核心靶点介导 COPD 发生的潜在机制; 采用免疫浸润分析探索核心靶点与免疫细胞之间的联系; 利用验证组对核心靶点的结果进行验证。基于比较毒理基因组学数据库 (Comparative Toxicogenomics Database, CTD) 和 Coremine Medical 平台筛选对核心靶点有干预作用的中药及化学成分, 并对中药特征进行归纳分析。筛选核心中药, 并通过分子对接验证其关键成分与核心靶点的相互作用。结果 生物信息学分析确定了 289 个高表达基因和 1 191 个低表达基因; MR 分析得到了 286 个与 COPD 密切相关的基因。二者取交集后, 得到 5 个核心靶点: Fc 受体样 B (Fc receptor-like B, FCRLB)、锌指蛋白 101 (Zinc finger protein 101, ZNF101)、髓系相关分化标志物 (myeloid associated differentiation marker, MYADM)、甲基转移酶样蛋白 7A (methyltransferase-like protein 7A, METTL7A)、鞘磷脂合酶 2 (sphingomyelin synthase 2, SGMS2)。核心靶点主要富集在 JAK 激酶 (Janus kinase, JAK)-信号传导及转录激活蛋白 (signal transducer and activator of transcription, STAT)、核苷酸结合寡聚化结构域 (nucleotide-binding oligomerization domain, NOD) 样受体及 P53 信号通路等炎症与免疫调节途径; 验证组结果与 MR 分析的结果基本一致。共预测到 42 个化学成分及 135 味中药。预测中药四气以温、寒、平为主, 五味以甘、苦、辛为主, 归经以肺、肝为主, 脾、胃、肾、心经次之, 功效以清热、补虚、化痰止咳平喘为主, 兼以活血、理气及解表等。通过 CytoNCA 插件进行筛选, 将白果、银杏叶、人参、黄芩、黄芪、苦杏仁、冬虫夏草确定为核心中药。分子对接揭示了核心靶点与中药的关键化学成分可形成稳定的相互作用。结论 研究共确定了 5 个 COPD 核心靶点, 这些靶点可能主要通过 NOD 样受体、P53 及 JAK-STAT 等炎症与免疫调节途径介导 COPD 发生, 预测到白果、银杏叶、人参、黄芩、黄芪、苦杏仁、冬虫夏草可能是调控核心靶点的关键中药。

关键词: 慢性阻塞性肺疾病; 生物信息学; 孟德尔随机化; 白果; 银杏叶; 人参; 黄芩; 黄芪; 苦杏仁; 冬虫夏草

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2025)21-7840-19

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.21.017

Exploration of potential targets of chronic obstructive pulmonary disease and prediction of traditional Chinese medicine intervention based on bioinformatics and Mendelian randomization method

ZHANG Wenjuan¹, LI Qian¹, SUN Yanli¹, LI Jiang², CHENG Xiaomeng¹, ZHAO Benzhang¹, WANG Ruitao¹, ZHAO Hantao¹, CHEN Yufei¹, WU Jianjun¹

1. 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: 2025-07-29

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

Abstract: Objective To explore potential therapeutic targets for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) using bioinformatics and Mendelian randomization (MR) analysis and predict related traditional Chinese medicines (TCMs) for intervention. **Methods** Microarray datasets for COPD were obtained from the Gene Expression Omnibus (GEO) database to identify differentially expressed genes (DEGs). Based on expression quantitative trait locus (eQTL) data and COPD genome-wide association study (GWAS) data, MR analysis was employed to screen genes significantly associated with COPD. These were intersected with DEGs to identify core targets. Heterogeneity test, sensitivity analysis, horizontal pleiotropy and outlier test were used to control the quality of the results. Enrichment analysis explored potential mechanisms by which core targets mediate COPD pathogenesis. Immune infiltration analysis investigated links between core targets and immune cells. Validation sets were used to verify core target findings. The Comparative Toxicogenomics Database (CTD) and Coremine Medical platform were utilized to screen TCMs and chemical components targeting the core genes, followed by characterization analysis of TCM properties. Core TCMs were selected, and molecular docking validated interactions between their key components and core targets. **Results** Bioinformatics analysis identified 289 up-regulated and 1 191 down-regulated DEGs. MR analysis identified 286 genes significantly associated with COPD. Intersection yielded five core targets: Fc receptor-like B (FCRLB), Zinc finger protein 101 (ZNF101), myeloid associated differentiation marker (MYADM), methyltransferase-like protein 7A (METTL7A) and sphingomyelin synthase 2 (SGMS2). Core targets were primarily enriched in inflammation and immune regulation pathways, including the Janus kinase (JAK)-signal transducer and activator of transcription (STAT), nucleotide-binding oligomerization domain (NOD) like receptors and P53 signaling pathways. Validation set results largely corroborated the MR findings. A total of 42 chemical components and 135 TCMs were predicted. The analysis predicted that the medicinal properties of the herbs were predominantly warm, cold, and neutral; the flavors were mainly sweet, bitter, and pungent; and the meridian tropisms were primarily directed toward the lung and liver, followed by the spleen, stomach, kidney, and heart meridians. In terms of efficacy, the herbs were found to be primarily effective in clearing heat, tonifying deficiency, and resolving phlegm to relieve cough and asthma, with additional actions such as promoting blood circulation, regulating *qi*, and relieving exterior syndromes. Primary functions included clearing heat, tonifying deficiency, transform phlegm, relieve cough and asthma, supplemented by promoting blood circulation, resolving exterior syndromes, regulating *qi*. Screening by CytoNCA plug-in, Baiguo (*Ginkgo Semen*), Yinxingye (*Ginkgo Folium*), Renshen (*Ginseng Radix et Rhizoma*), Huangqin (*Scutellariae Radix*), Huangqi (*Astragali Radix*), Kuxingren (*Armeniacae Semen Amarum*) and Dongchongxiacao (*Cordyceps*) were identified as core TCMs. Molecular docking revealed stable interactions between core targets and key chemical components of the core TCMs. **Conclusion** This study identified five core targets for COPD. These targets likely mediate COPD pathogenesis primarily through inflammation and immune regulation pathways, such as JAK-STAT, NOD like receptors and P53 signaling pathways. It is predicted that *Ginkgo Semen*, *Ginkgo Folium*, *Ginseng Radix et Rhizoma*, *Scutellariae Radix*, *Astragali Radix*, *Armeniacae Semen Amarum* and *Cordyceps* may be the key traditional Chinese medicines to regulate the core targets.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease; bioinformatics; Mendelian randomization; *Ginkgo Semen*; *Ginkgo Folium*; *Ginseng Radix et Rhizoma*; *Scutellariae Radix*; *Astragali Radix*; *Armeniacae Semen Amarum*; *Cordyceps*

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和慢性呼吸道症状为特征^[1]。COPD 患者常伴有慢性气道和肺实质炎症^[2]。全球每年至少有 2.123 亿人受到影响, 近 330 万人死于 COPD, 给患者和公共卫生服务带来了巨大的负担^[3]。目前, COPD 的治疗方案以支气管扩张剂、激素类药物及黏液调节剂为核心。然而, 这些药物虽能短期缓解症状, 且对肺功能有轻微改善作用, 却难以对疾病的整体进程产生显著影响^[4]。因此, 深入了解 COPD 的分子基础, 探索复杂发病机制, 寻找潜在的治疗靶点, 对控制 COPD 进展具有重要意义。

多项研究表明, COPD 是一种多基因遗传性疾病, 遗传因素在 COPD 的发病中扮演着重要角

色^[5-7]。随着生物信息学的快速发展, 公共数据库如 GEO 数据库提供了海量的基因表达数据, 涵盖不同组织样本和实验条件^[8]。为研究 COPD 的分子机制开辟了新途径。借助生物信息学方法, 整合来自患者气道上皮、肺泡巨噬细胞、外周血等关键组织的转录组数据, 可以系统识别 COPD 相关的差异表达基因 (differentially expressed genes, DEGs), 确定潜在生物标志物, 为个体化治疗提供理论依据。

近年来, 孟德尔随机化 (Mendelian randomization, MR) 在评估遗传因素对疾病发展的因果影响方面展现出的有效性, 在科学界获得了越来越广泛的认可^[9]。MR 分析是一种可靠的流行病学方法, 其将遗传变异作为变量工具 (instrumental variable, IV), 探索基因变量与疾病之间的因果关

系^[10]。由于基因变异是在受孕期间随机分配的，不太可能受到环境和行为等混杂因素及反向因果关联的干扰，因此 MR 分析的方法可以最大限度地克服观察性研究的缺陷，确保因果推断结果的可靠性^[11]。据此，本研究拟利用生物信息学分析联合 MR 分析的方法，探索 COPD 潜在靶点及生物学机制，并预测对潜在靶点有调控作用的中药及化学成分，为 COPD 的中医药防治策略提供新的思路。

1 材料与方法

1.1 研究设计

本研究将孟德尔随机化分析与生物信息学分析结合，系统鉴定 COPD 的 DEGs，并通过 MR 分析筛选与 COPD 发病相关的基因，二者取交集得到 COPD 核心靶点；对核心靶点进行功能富集分析，挖掘核心基因介导 COPD 发生的潜在机制；

通过免疫浸润分析评估核心靶点与免疫细胞的关联；设置外部验证集验证研究结果的可靠性^[12-13]；预测核心靶点相关化学成分及中药，并进行分子对接验证（图 1）。

1.2 数据来源

GEO 数据库 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/GEO/>) 存储了来自各类生物样本及不同实验条件下的基因表达数据，并为这些数据提供开放访问服务^[14]。通过以“chronic obstructive pulmonary disease”“Homo sapiens”等为检索词在该数据库中检索，获取了 GSE76925、GSE20257 的微阵列数据集。GSE76925 数据集包括 40 例对照组（正常）样本和 111 例 COPD 患者样本；GSE20257 包含 112 例对照组样本和 23 例 COPD 患者样本，将其作为外部验证集验证核心靶点结果的可靠性^[15]。

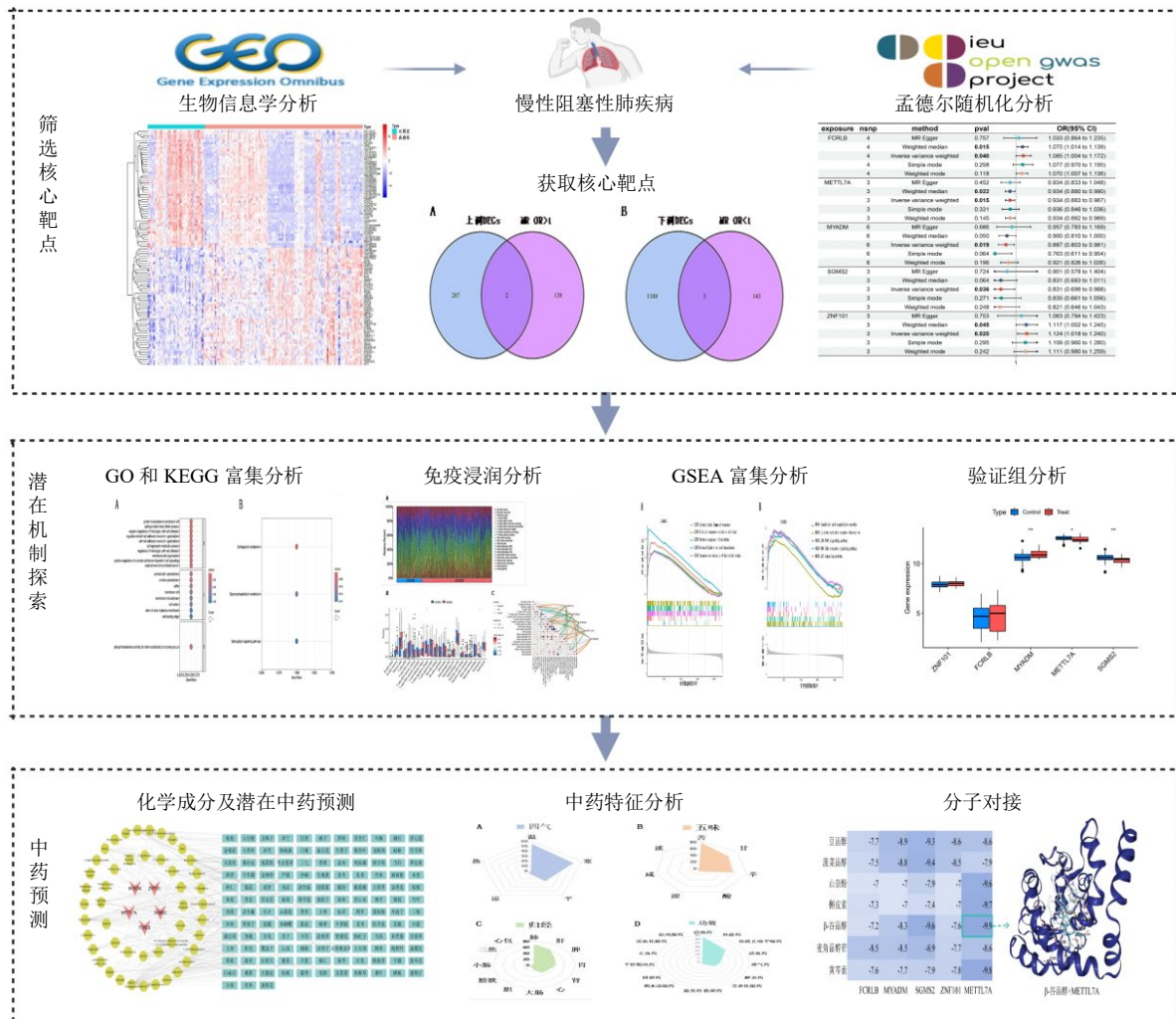


图 1 研究流程图

Fig. 1 Flow chart of study

全基因组关联研究 (Genome-Wide Association Studies, GWAS) 数据库 (<https://gwas.mrcieu.ac.uk/>) 汇集了来自各研究团队的大量数据, 涵盖疾病、身体特征及其他复杂特征的遗传关联信息^[14]。从该数据库中获取了 COPD 的 GWAS 数据集作为 MR 分析的结局数据 (GWAS ID: ebi-a-GCST90018807)。该 GWAS 数据集由 Sakaue 团队^[16]创建, 共涉及 468 475 例欧洲个体受试者 (13 530 例 COPD 患者和 454 945 例对照), 包括 24 180 654 个单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphisms, SNPs)。

1.3 筛选 DEGs

利用 R 软件 (版本 4.4.2) 读取与处理基因集文件, 利用 “limma” 包过滤数据集集中的 DEGs, 过滤条件设置为 $P < 0.05$, $\log_2FC$ [FC 表示差异倍数 (fold change)] > 0.585 。分别利用 “pheatmap” 包 (版本 1.0.12) 和 “ggplot2” 包 (版本 3.5.1) 绘制 DEGs 的热图和火山图。

1.4 孟德尔随机化分析筛选 COPD 相关基因

1.4.1 暴露数据来源及确定工具变量 (instrumental variables, IVs) 从 IEU GWAS 数据库 (<https://gwas.mrcieu.ac.uk/>) 中提取了 Vösa 团队研究的基因表达数量性状位点 (expression quantitative trait locus, eQTL) 汇总数据作为暴露因子^[17]。该数据对纳入 31 684 例个体的 eQTLGen 联盟数据进行了荟萃分析, 且经过了严格的质量控制, 包括基因型与表达数据的标准化处理、人群分层校正以及技术批次和潜在混杂因素控制, 并使用置换检验进行多重比较校正, 是全球范围内最权威的全血 eQTL 资源之一^[17]。

利用 R 软件 (版本 4.4.2) 中的 TwoSampleMR 包 (版本 0.6.2) 筛选 MR 分析 IVs。为了确保 eQTL 暴露数据的 IVs 符合 MR 三大核心假设, 采用以下标准筛选符合条件的 SNPs: ①以 $P < 5 \times 10^{-8}$ 为筛选条件, 提取强相关的 SNPs; ②将连锁不平衡系数设置为 $r^2 < 0.001$, 遗传距离设置为 1×10^4 kb, 以消除连锁不平衡 (linkage disequilibrium, LD); ③计算每个 SNP 的 F 统计量以评估其作为工具变量的强度, 并排除 $F < 10$ 的弱工具变量^[18]。在随后的 MR 分析中, 这些被严格选择的 SNPs 作为 MR 分析的 IVs。

1.4.2 MR 分析 基于 “TwoSampleMR” 包 (版本 0.6.2) 采用 5 种方法进行 MR 分析确定 COPD 相关基因。以逆方差加权法 (inverse variance weighting, IVW) 为主要分析方法, 辅以 MR Egger 回归法、

加权中位数 (weighted median estimator, WME)、简单模型 (simple mode, SM)、加权模型 (weighted mode, WM) 4 种方法^[19]。IVW 分析利用荟萃分析的方法来纳入每个 SNP 的 Wald 比率, 然后综合暴露对结果的因果影响的汇总估计^[20]。IVW 方法被认为是这 5 种方法中 MR 分析的主要方法, 当所有 IVs 有效且没有水平多效性时, 其结果是无偏的^[21]。

1.4.3 质量控制 本研究进行了全面的质量控制检验, 包括水平多效性检验、异质性检验、离群值检验、留一法分析, 以评估结果的稳健性和可靠性。使用 Cochrane's Q 分析来评估 SNPs 之间是否存在异质性^[22], $P > 0.05$ 表示无异质性倾向。使用 MR-Egger 检验来测量多效性, 其中 $P > 0.05$ 提示无多效性倾向^[23]。采用 MR-PRESSO 检验对 SNPs 数量 ≥ 4 的基因进行离群值检验, 而 SNP 数量不足 4 个的基因则视为无需进行离群值校正^[24]。此外, 为检验研究结果是否会因单个 SNP 的存在而发生偏倚, 采用了留一法分析。该方法的原理是依次删除每个 SNP, 并重新分析剩余 SNPs 的 MR 结果, 评估单个 SNPs 对总体结果的影响^[25]。

1.4.4 筛选 COPD 核心靶点 根据 MR 分析的结果, 将符合以下条件的基因确定为 COPD 显著相关的基因: ①IVW 结果具有统计显著性 ($P < 0.05$); ②所有 5 种 MR 分析方法估计的风险比 (odds ratio, OR) 方向一致; ③多效性检验结果不显著 ($P > 0.05$)。利用 “VennDiagram” 包 (版本 1.7.3), 将上述筛选出的显著相关基因分别与 DEGs 中的上调和下调基因进行交集分析, 得到的重叠交集基因即为 COPD 核心靶点^[12-13,15], 并绘制韦恩图展示交集的上调及下调基因。

最后, 进一步利用得到的核心靶点作为暴露数据分别与 COPD 结局数据进行 MR 分析, 评估其与 COPD 之间遗传因果关联, 方法同上。“forestploter” 包 (版本 1.1.2) 用于绘制森林图。“circlize” 包 (版本 0.4.16) 用于绘制基因圈图, 对靶基因在染色体上的位置和表达水平进行可视化。

1.5 COPD 核心靶点的功能富集分析

为了研究核心靶点介导 COPD 发生的潜在生物学机制, 在 R 软件中调用 “clusterProfiler” 包^[26] (版本 4.14.4), 将过滤标准设置为 $P < 0.05$, 进行京都基因与基因组百科全书 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 通路富集及基因本体论 (gene ontology, GO) 功能注释分析。

1.6 免疫细胞浸润分析

CIBERSORT 算法是一种基于反卷积算法的免疫浸润分析工具,能够定量解析复杂组织样本中基因表达谱所包含的特定免疫细胞亚群的丰度分布特征^[27]。本研究使用 CIBERSORT 算法分析对照组与 COPD 样本中免疫细胞浸润的差异,并利用 Spearman 分析探究核心靶点与免疫细胞浸润的相关性, $P<0.05$ 为具有统计学意义。

1.7 基因集富集分析 (gene set enrichment analysis, GSEA)

GSEA 是一种基于预定义功能基因集(如通路注释或基因本体分类)评估目标基因在排序基因列表顶端或末端的富集程度,进而推断相关功能模块与实验表型之间的潜在关联性的生物信息学方法^[28]。采用分子特征数据库(GSEA-MSigDB, <https://www.gsea-msigdb.org/gsea/msigdb>)提供的 GO 功能基因集(c5.go.symbols.gmt)及 KEGG 通路基因集(c2.cp.kegg.Hs.symbols.gmt)作为预定义功能基因集^[13],基于“clusterProfiler”包(版本 4.14.4)对 1 个关键差异基因进行 GSEA 分析,根据 $P<0.05$ 条件过滤,重点探究该关键差异基因在特定基因集中相关功能和通路的活性水平。

1.8 验证组分析

基于“limma”包(版本 3.62.2)分析核心靶点在验证数据集的疾病组和对对照组表达是否存在差异,并比较与 MR 分析结果是否一致^[12-13]。利用“ggpubr”(版本 0.6.0)用于绘制箱线图。

1.9 基于核心靶点预测对 COPD 有干预作用的中药

将上述得到的 COPD 核心基因导入到比较毒理基因组学数据库(comparative toxicogenomics database, CTD, <https://ctdbase.org/>)中,检索对核心靶点具有干预作用的化学成分,筛选出有 ≥ 2 篇文献支持的化学成分^[24,29]。Coremine Medical 平台(<https://coremine.com/medical/>)整合 PubMed、美国国家医学图书馆、中国科学院及奥斯陆大学等权威数据源,通过深度文献解析精准构建“基因-疾病-药物-表型”多维关联网络,为研究者提供潜在作用靶点与治疗中药的智能化预测^[30]。将得到的化学成分上传至 Coremine Medical 平台,以 $P<0.05$ 为过滤条件^[24,31-32],并参考相关文献方法^[33-37]筛选显著的干预中药。借助《中华本草》《中国药典》《全国中草药汇编》等工具查询预测中药特征信息,删除信息不完整的中药后进行统计分析^[38]。

运用 Cytoscape (版本 3.8.2) 软件构建“核心基因-化学成分-中药”网络图,通过 CytoNCA 插件计算介数中心性(betweenness centrality, BC)、紧密中心性(closeness centrality, CC)、度中心性(degree centrality, DC)、特征向量中心性(eigenvector centrality, EC)这 4 项数值,并进行排序,筛选这 4 项数值均需处于前 10 位的中药作为核心中药。

1.10 核心中药活性成分与靶点的分子对接验证

本研究借助 TCMSp 数据库(<https://test.tcmspe.com/tcmsp.php>)检索核心中药的关键化学成分,设置以下筛选标准^[39]: ①类药性(drug-likeness, DL)值大于 0.18, ②口服生物利用度(oral bioavailability, OB)不低于 30%, ③Caco-2 细胞渗透性(Caco-2 permeability, Caco-2) $>1\times 10^{-5}$, ④相对分子质量(molecule weight, M_w)在 500 以内。根据上述标准进行筛选,并结合相关文献证据^[40-46],最终从每味中药中选择 2 个关键化学成分作为配体^[24,39],从 PubChem 数据库获取其 2D 结构的 SDF 文件;选取核心靶点作为受体,从 PDB 数据库下载其 3D 晶体结构。基于 CB-Dock2 在线平台(<https://cadd.labshare.cn/cb-dock2/php/index.Php>)进行分子对接研究,所有参数都设置为默认值^[47]。该工具采用基于曲率的空腔检测算法(CurPocket)预测蛋白质结合区域,精准识别结合位点的空间坐标与尺寸,并整合 AutoDock Vina (版本 1.2.3)实现高精度对接^[48]。靶蛋白与小分子配体经能量优化、加氢及去水预处理后,通过 Vina-Score 评估结合自由能,选取最低分值构象作为最优结合模式^[49]。当受体-配体结合能小于 -5 kcal/mol ($1\text{ kcal}=4.2\text{ kJ}$)时,表明二者可实现稳定对接。每个对接实验在相同条件下重复 3 次^[50]。

2 结果

2.1 DEGs 鉴定

对 GSE76925 数据集中 COPD 组和对对照组的差异表达基因进行分析,识别出了 1 480 个 DEGs,包括 289 个上调基因、1 191 个下调基因。前 50 个上调和前 50 个下调的 DEGs 以基因表达热图形式进行展示(图 2)。DEGs 火山图见图 3。

2.2 孟德尔随机化分析筛选 COPD 相关基因

2.2.1 IVs 筛选及 MR 分析结果 基于 MR 三大核心假设去除连锁不平衡、混杂因素及弱 IVs 后,共有 26 152 个 SNPs 被确定为与基因强相关的 IVs。

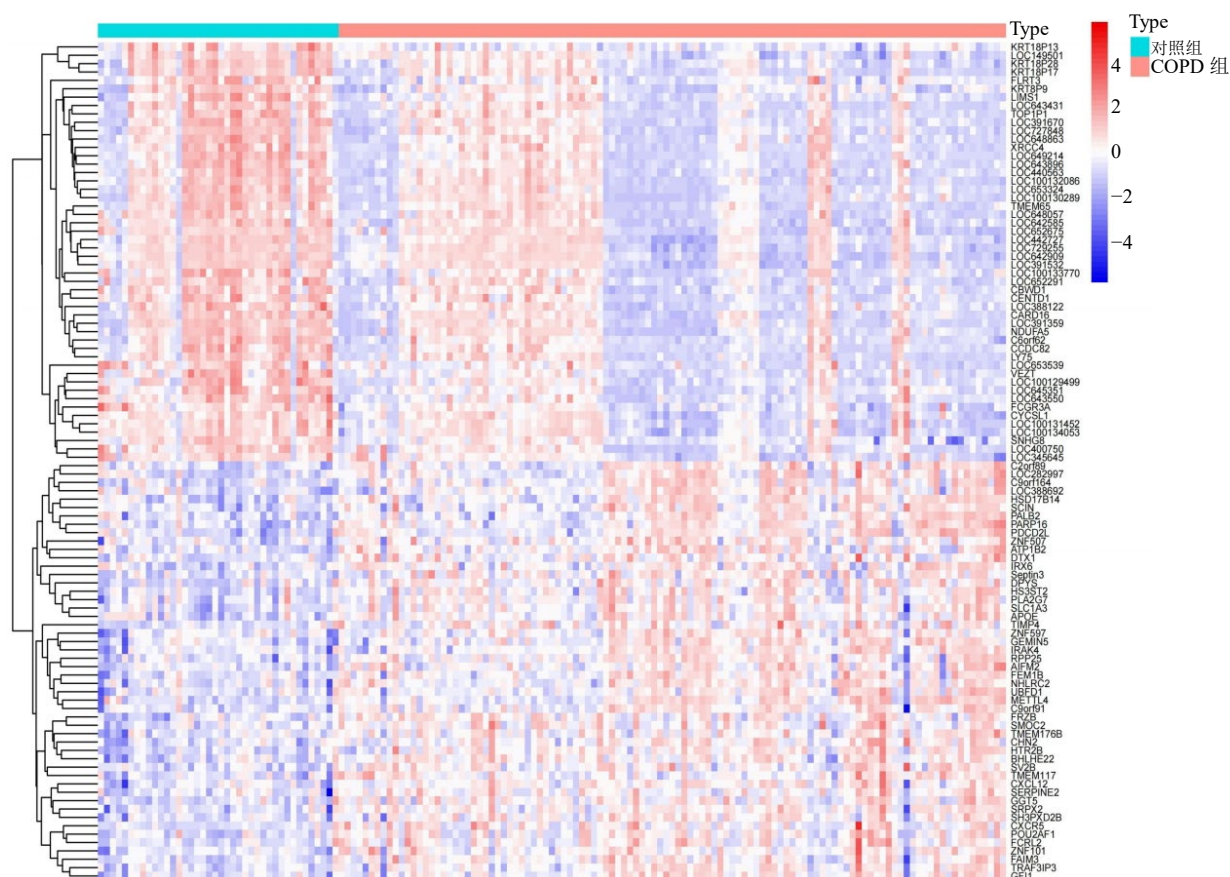


图 2 差异表达基因热图

Fig. 2 Heatmap of differentially expressed genes

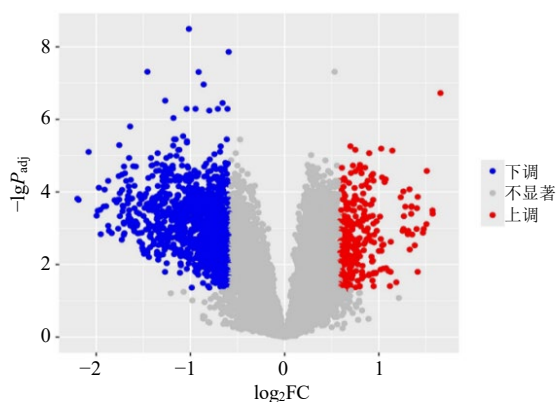


图 3 差异表达基因火山图

Fig. 3 Volcano plot of differentially expressed genes

这些纳入 IVs 的 F 值在 29.761~999.575, 显示无弱 IVs 偏倚。经过 MR 分析, 最终确定了 286 个与 COPD 遗传相关的基因。随后, 将这些基因与 GEO 数据库鉴定出的 DEGs 取交集, 共获得 5 个 COPD 核心靶点, 其中包括了 2 个上调靶点: Fc 受体样 B (Fc receptor-like B, FCRLB)、锌指蛋白 101 (Zinc

finger protein 101, ZNF101); 3 个下调靶点: 髓系相关分化标志物 (myeloid associated differentiation marker, MYADM)、甲基转移酶样蛋白 7A (methyltransferase-like protein 7A, METTL7A) 及鞘磷脂合酶 2 (sphingomyelin synthase 2, SGMS2), 交集基因结果见图 4, 相关 SNPs 信息见表 1。

为确定每个核心靶点对 COPD 的影响, 进一步对获得的靶点分别进行了 MR 分析。IWV 结果表明, 2 个上调靶点 (FCRLB、ZNF101) 与 COPD 呈现出显著的正相关。具体而言, FCRLB ($P=$

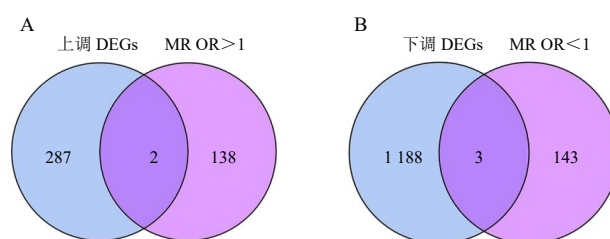


图 4 交集基因韦恩图

Fig. 4 Venn diagram of intersecting genes

表 1 工具变量信息

Table 1 Information of instrumental variable

ID	暴露	SNPs	EA	OA	Beta	SE	P	F
eqtl-a-ENSG00000162746	FCRLB	rs10799917	T	C	-0.430	0.013	1.00×10^{-200}	1 052.294
eqtl-a-ENSG00000162746	FCRLB	rs113002559	G	C	-0.246	0.025	4.20×10^{-23}	97.986
eqtl-a-ENSG00000162746	FCRLB	rs6678239	G	C	-0.120	0.012	3.51×10^{-22}	93.789
eqtl-a-ENSG00000162746	FCRLB	rs2305972	A	G	0.157	0.012	1.69×10^{-38}	168.341
eqtl-a-ENSG00000185432	METTL7A	rs61932928	G	A	0.093	0.012	3.68×10^{-14}	57.327
eqtl-a-ENSG00000185432	METTL7A	rs12582683	C	A	-0.152	0.013	6.94×10^{-34}	147.227
eqtl-a-ENSG00000185432	METTL7A	rs1961622	G	A	-0.415	0.012	1.00×10^{-200}	1 148.800
eqtl-a-ENSG00000179820	MYADM	rs1375493	A	G	0.068	0.012	1.52×10^{-8}	32.019
eqtl-a-ENSG00000179820	MYADM	rs56330463	C	T	0.074	0.012	1.05×10^{-9}	37.230
eqtl-a-ENSG00000179820	MYADM	rs149007767	T	C	0.141	0.017	2.59×10^{-17}	71.632
eqtl-a-ENSG00000179820	MYADM	rs6992333	G	A	0.074	0.012	7.41×10^{-10}	37.907
eqtl-a-ENSG00000179820	MYADM	rs55793580	T	C	-0.251	0.016	1.51×10^{-57}	255.642
eqtl-a-ENSG00000179820	MYADM	rs4766578	A	T	0.163	0.012	2.60×10^{-43}	190.391
eqtl-a-ENSG00000179820	MYADM	rs10405498	T	C	-0.211	0.035	1.39×10^{-9}	36.684
eqtl-a-ENSG00000164023	SGMS2	rs1375493	A	G	0.082	0.012	8.74×10^{-12}	46.587
eqtl-a-ENSG00000164023	SGMS2	rs144423514	C	T	-0.277	0.044	3.41×10^{-10}	39.417
eqtl-a-ENSG00000164023	SGMS2	rs55793580	T	C	-0.089	0.016	2.14×10^{-8}	31.357
eqtl-a-ENSG00000181896	ZNF101	rs79003009	T	C	0.201	0.031	9.56×10^{-11}	41.908
eqtl-a-ENSG00000181896	ZNF101	rs919778	A	G	-0.257	0.015	1.06×10^{-64}	288.476
eqtl-a-ENSG00000181896	ZNF101	rs2335364	A	G	0.120	0.012	3.92×10^{-24}	102.681

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

SNP-single nucleotide polymorphism; EA-effect allele; OA-other allele; beta-effect size; SE-standard error.

0.040; OR=1.085, 95% CI: 1.004~1.172)、ZNF101 ($P=0.020$, OR=1.124, 95% CI: 1.018~1.240) 均提示正向因果关联的存在。3 个下调靶点 (MYADM、METTL7A、SGMS2) 与 COPD 呈显著的负因果关系, 即 MYADM ($P=0.019$, OR=0.887, 95% CI: 0.883~0.987) 和 SGMS2 ($P=0.036$, OR=0.831, 95% CI: 0.699~0.988)。MR 分析结果表明, 2 个上调靶点与 COPD 患病风险增加有关 (OR>1); 3 个下调靶点与 COPD 患病风险降低有关 (OR<1), 具体结果见图 5。基因圈图进一步展示了上述靶基因在染色体上位置 (图 6)。

2.2.2 质量控制结果 Cochrane's Q 检验中 $P>0.05$, 表明无异质性倾向。MR-Egger 检验结果提示 $P>0.05$, 表明无多效性倾向。MR-PRESSO 检验中, 除靶点 METTL7A、ZNF101、SGMS2 的 SNP 个数小于 4, 默认不存在离群值外, 剩余靶点 $P>0.05$, 表明不存在离群 SNP^[24]。留一法分析显示, 依次去除单个 SNPs, 剩余 SNPs 的 IVW 分析结果与全部 SNPs 的结果近似, 表明 MR 结果的稳健性 (表 2)。

2.3 核心靶点功能富集分析

利用 GO 和 KEGG 富集分析进一步探索了 5 个核心靶点介导 COPD 发生的潜在生物学机制。GO 功能富集分析显示, 这些靶基因主要调控鞘磷脂代谢

过程 (sphingomyelin metabolic process)、异型细胞-细胞黏附的调节 (regulation of heterotypic cell-cell adhesion)、内皮屏障的建立 (establishment of endothelial barrier) 及磷酸转移酶活性 (phosphotransferase activity) 等生物学功能, 如图 7-A 所示。KEGG 通路富集分析富集到 3 条通路, 主要涉及鞘脂类代谢 (sphingolipid metabolism)、甘油磷脂代谢 (glycerophospholipid metabolism) 和鞘脂信号通路 (sphingolipid signaling pathway) 等 (图 7-B)。

2.4 免疫浸润分析

由于 COPD 是一种与免疫密切相关的慢性气道炎症性疾病^[51], 因此本研究采用 CIBERSORT 算法对 COPD 与对照组的免疫细胞浸润水平进行分析, 并评估了核心靶点与免疫细胞浸润之间的相关性。如图 8-A 所示, 22 种免疫细胞在每个样本中的比例存在差异。具体而言, COPD 样本中记忆 B 细胞 (B cells memory)、浆细胞 (plasma cells) 显著高于对照组; 而调节性 T 细胞 (T cells regulatory, Tregs)、嗜酸性粒细胞 (eosinophils) 的比例显著低于对照组 (图 8-B)。随后, 进一步分析了核心靶点与免疫细胞的相关性 (图 8-C), 观察到靶点 ZNF101、FCRLB 与浆细胞、调节性 T 细胞呈正相关。MYADM 与调节性 T 细胞呈正相关; 与浆细胞呈负相关。SGMS2

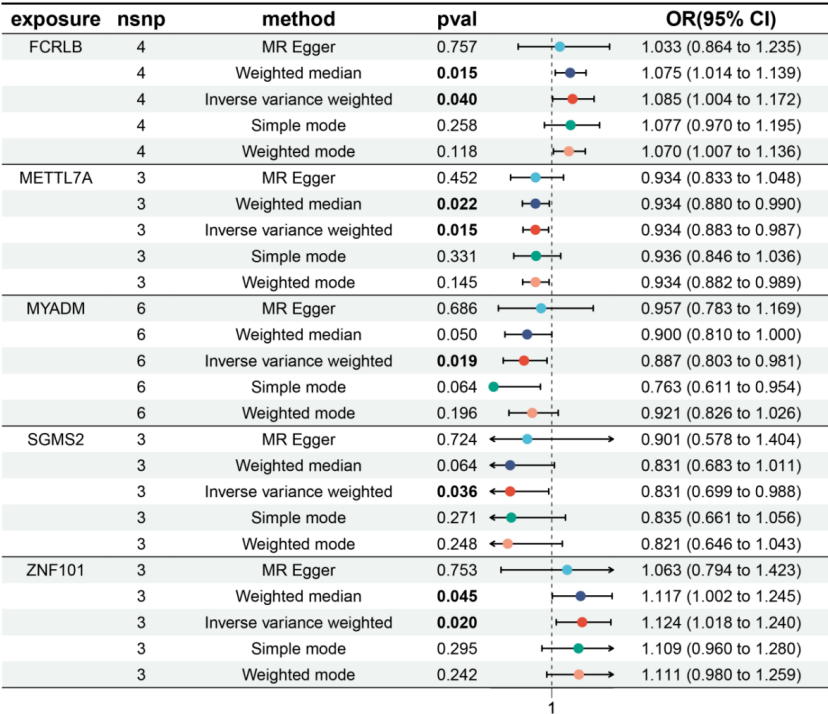


图 5 COPD 潜在靶点 MR 分析森林图

Fig. 5 Forest map of MR analysis of potential targets of COPD

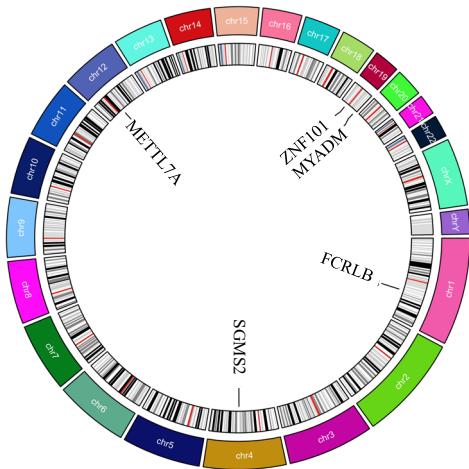


图 6 潜在靶点染色体位置

Fig. 6 Chromosome location of potential targets

与调节性 T 细胞、嗜酸性粒细胞呈正相关。

2.5 GSEA 富集分析结果

结合差异基因表达状态、免疫细胞浸润评估和相关性分析的结果及相关文献证据支持^[52]，将 SGMS2 确定为 COPD 的关键差异基因。本研究进一步利用 GSEA 富集分析探索该基因表达组中相关功能或通路的活性水平。结果显示，SGMS2 涉及的 GO 生物学功能主要有抗菌体液反应（antimicrobial humoral response）、细胞对生物刺激的反应（antimicrobial humoral response）、对细菌的防御反应（defense response to bacterium）、细胞内锌离子稳态（intracellular zinc ion homeostasis）、对细菌来源分子的反应（response to molecule of bacterial origin）等生物学过程。核心靶点涉及的主要 KEGG 生物学

表 2 质量控制结果

Table 2 Results of quality control

靶点	SNPs 数量	Cochrane's Q 检验	MR-Egger 检验	离群值检验
FCRLB	4	0.10	0.60	0.342 9
METTL7A	3	0.99	0.99	
ZNF101	3	0.92	0.76	
MYADM	6	0.27	0.44	0.358 9
SGMS2	3	0.92	0.77	

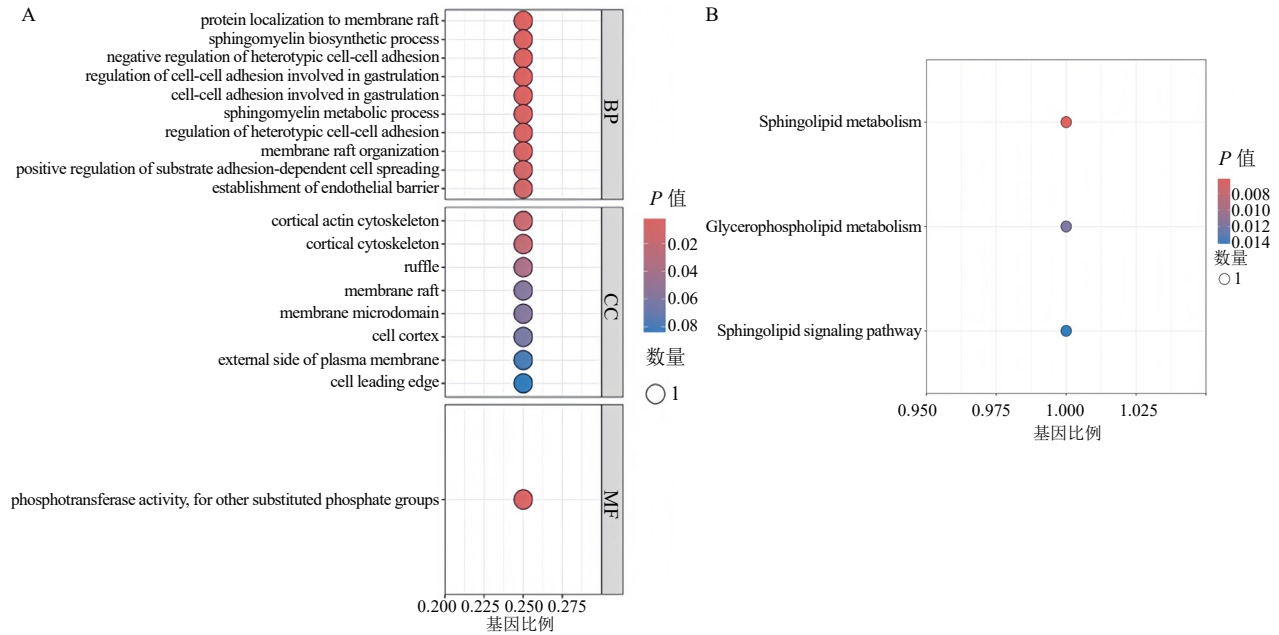
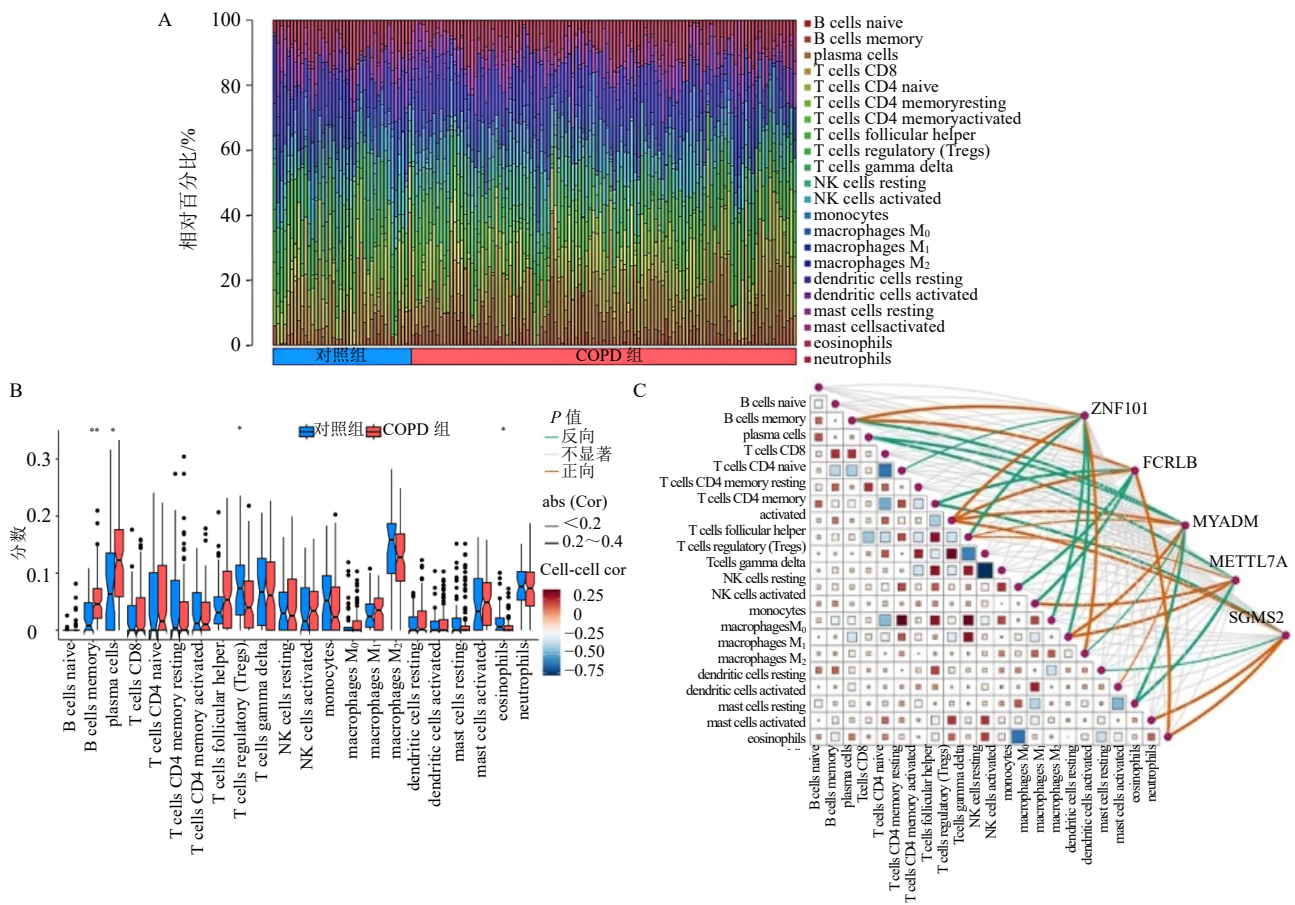


图 7 富集分析的结果

Fig. 7 Visualization of enrichment analysis results



A-bar plots of the proportion of immune cells; B-boxplot of the comparison of immune cells; C-heat maps of potential target and immune cells; * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

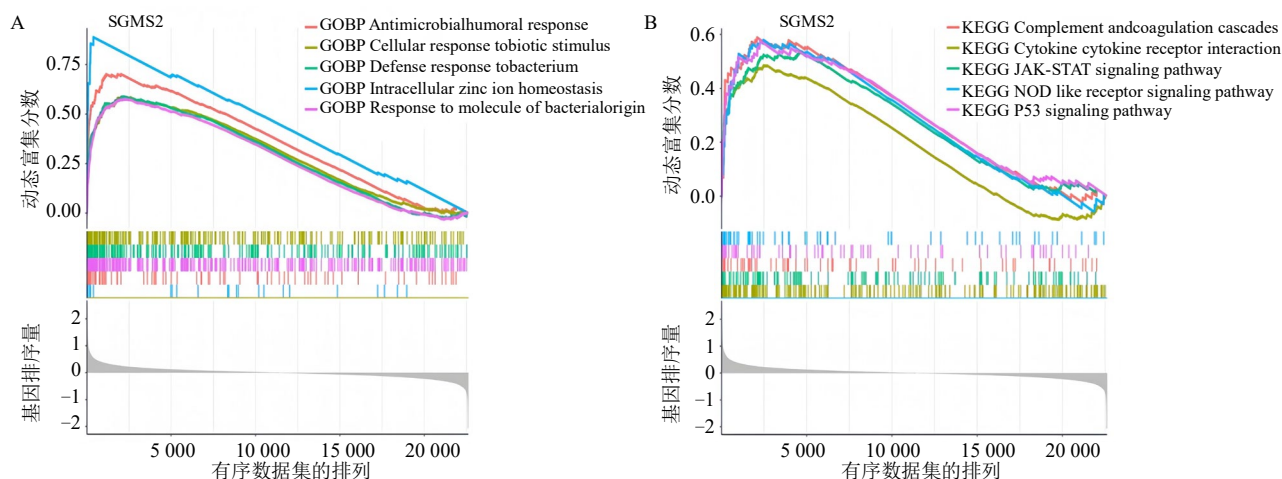
图 8 COPD 核心靶点的免疫浸润分析

Fig. 8 Analysis of immune infiltration of core targets of COPD

通路是补体和凝血级联反应 (complement and coagulation cascades)、细胞因子细胞因子受体相互作用 (cytokine cytokine receptor interaction)、Janus 激酶 (Janus kinase, JAK)-信号转导和转录激活因子 (signal transducer and activator of transcription, STAT) 信号通路、核苷酸结合寡聚化结构域 (nucleotide-binding oligomerization domain) 样受体信号通路、P53 信号通路 (P53 signaling pathway) 等 (图 9)。

2.6 验证组分析

验证组分析结果显示,核心靶点在验证数据集中的表达水平与 MR 分析结果基本一致。具体而言, COPD 样本中 *FCRLB*、*ZNFI01* 表达量高于对照组;与对照组相比, COPD 样本中的 *METTL7A*、*SGMS2* 基因表达下调 ($P < 0.05, 0.01$)。上述研究发现与 MR 分析结果基本相符,这进一步提升了本研究结果的可信度 (图 10)。

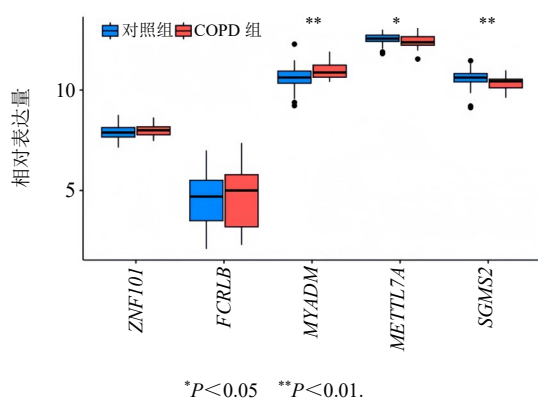


A-SGMS2 GO 富集结果; B-SGMS2 KEGG 富集结果。

A-GO enrichment result of SGMS2; B-KEGG enrichment result of SGMS2.

图 9 GSEA 富集分析

Fig. 9 Enrichment analysis of GSEA



* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$.

图 10 验证组分析的箱线图

Fig. 10 Box plot of analysis of verification group

2.7 潜在干预中药特征分析及核心中药筛选

在 CTD 数据库中分别检索挖掘到的核心靶点,得到以屈大麻酚、丙戊酸为代表的 42 个化学成分。基于 Coremine Medical 数据库检索整理好的化学成分,以 $P < 0.05$ 为条件进行筛选,得到包括冬虫夏草、麻黄、桑白皮及葶苈子等 135 味中药。

归纳并分析上述预测中药的相关特征。如图 11 所示,这些中药的四气以温 (53 次)、寒 (49 次)、平 (26 次) 为主;五味以苦 (76 次)、甘 (59 次)、辛 (54 次) 为主;归经以肺 (69 次)、肝 (60 次) 为主,脾 (46 次)、胃 (42 次)、肾 (32 次)、心 (31 次) 次之;功效以清热 (32 次)、补虚 (25 次)、化痰止咳 (22 次) 为主,兼以活血 (15 次)、理气 (13 次)、解表 (11 次) 等功效。上述特征统计结果与中医药临床治疗 COPD 的组方思路高度吻合。鉴于中药多成分、多靶点的作用特性,本研究预测的潜在中药可为 COPD 的临床诊疗提供理论依据和候选药物参考。

随后,利用 Cytoscape 软件 (版本 3.8.2) 构建“核心靶点-化学物-中药”网络图 (图 12)。利用 CytoNCA 插件计算 BC、CC、DC、EC 值,将这 4 项数值均处于前 10 位的中药确定为核心中药,最终得到以白果、银杏叶、人参、黄芩、黄芪、苦杏仁、冬虫夏草为代表的核心中药。7 种核心中药的具体参数信息见表 3。

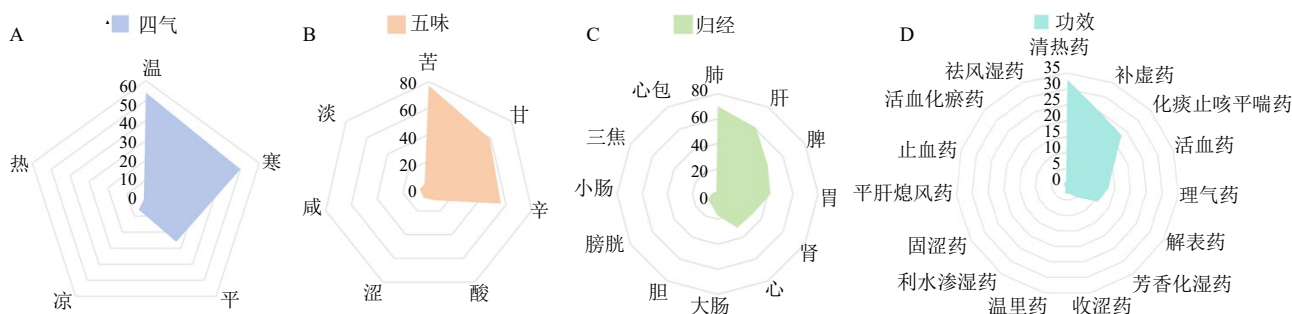


图 11 预测中药信息统计雷达图

Fig. 11 Statistical radar chart of information of predicted traditional Chinese medicines

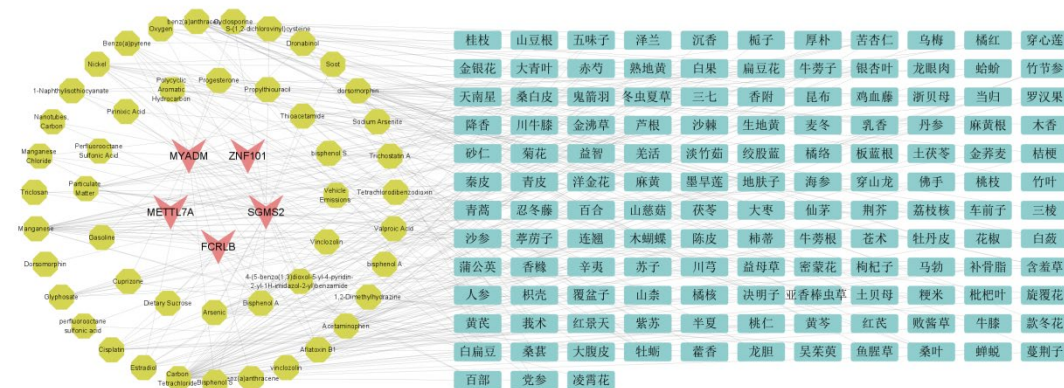


图 12 “核心靶点-化学成分-中药”网络图

Fig. 12 Network diagram of “core target-chemical components-traditional Chinese medicine”

表 3 核心中药拓扑参数

Table 3 Topological parameters of core traditional Chinese medicines

名称	介数中心性	紧密中心性	度中心性	特征向量中心性
白果	590.160 0	0.330 373	6	0.117 959 06
银杏叶	590.160 0	0.330 373	6	0.117 959 06
人参	521.507 8	0.321 244	5	0.109 649 00
黄芩	787.012 8	0.335 135	4	0.101 857 975
黄芪	704.179 8	0.325 744	4	0.098 571 88
苦杏仁	1 484.438 6	0.337 568	6	0.098 471 91
冬虫夏草	394.976 5	0.325 744	4	0.095 584 08

2.8 核心中药活性成分与核心靶点的分子对接验证

基于 TCMSP 数据库, 根据筛选条件和相关文献证据, 最终确定了 7 种核心中药的关键成分: 豆甾醇 (stigmasterol)、 β -谷甾醇 (β -sitosterol)、菠菜甾醇 (spinasterol)、槲皮素 (quercetin)、山柰酚 (kaempferol)、黄芩素 (baicalein)、麦角甾醇 (cervisterol), 关键化学成分的具体信息如表 4 所示。将上述关键成分与 COPD 的核心靶点进行分子

对接, 结果显示 5 个核心靶点 (FCRLB、ZNF101、MYADM、METTL7A、SGMS2) 与预测中药关键成分的分子对接结合能均 < -5 kcal/mol, 结合能平均值为 -8.22 kcal/mol, 表明核心靶点与所预测的核心中药可形成稳定对接。其中对接效果最稳定的是 β -谷甾醇与 METTL7A (图 13)。

3 讨论

COPD 是一种慢性且持续进展的异质性疾病。在过去几年里, 本病仍然是全球死亡率前 3 的疾病, 严重损害患者的生活质量, 加剧社会的医疗和经济负担^[53]。早期检测和干预是 COPD 疾病管理及控制进展的关键策略。因此, 本研究整合生物信息学分析及 MR 分析方法鉴定了 COPD 核心靶点, 并预测干预中药, 以更深入地了解其发病机制, 为探索 COPD 的中医治疗策略提供参考。

3.1 核心靶点在 COPD 发病中的作用

本研究通过生物信息学分析和 MR 分析共鉴定出 5 个 COPD 核心靶点, 其中靶点 FCRLB、ZNF101 的表达升高可能会增加 COPD 发病风险, 而 MYADM、

表 4 关键中药成分

Table 4 Key components in traditional Chinese medicine

成分	来源中药	MoI ID	M _w	AlogP	OB/%	Caco-2	DL	HL
菠菜甾醇	苦杏仁	MOL004355	412.77	7.64	42.98	1.44	0.76	5.32
豆甾醇	苦杏仁、黄芩、白果、银杏叶、人参	MOL000449	412.77	7.64	43.83	1.44	0.76	5.57
β-谷甾醇	黄芩、白果、银杏叶、人参、冬虫夏草	MOL000358	414.79	8.08	36.91	1.32	0.75	5.36
山柰酚	黄芪、白果、银杏叶、人参	MOL000422	286.25	1.77	41.88	0.26	0.24	14.74
槲皮素	黄芪、白果、银杏叶	MOL000098	302.25	1.50	46.43	0.05	0.28	14.40
黄芩素	黄芩	MOL002714	270.25	2.33	33.52	0.63	0.21	16.25
麦角甾醇苷	冬虫夏草	MOL008998	432.76	5.26	39.52	0.35	0.77	5.08

M_w-相对分子质量; AlogP-拓扑极性指数; DL-类药性; OB-口服生物利用度; HL-半衰期。
 M_w-molecule weight; AlogP-topological polar surface area index; DL-drug-likeness; OB-oral bioavailability; HL-half life.

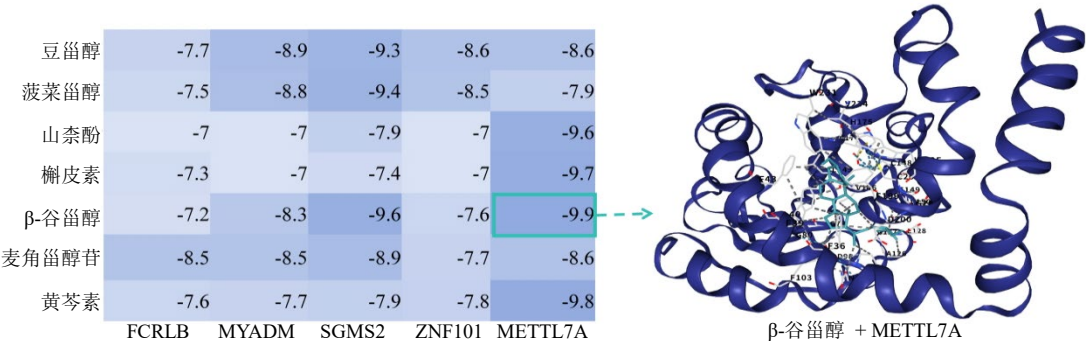


图 13 分子对接结果

Fig. 13 Results of molecular docking

METTL7A、SGMS2 的表达下降可能与疾病风险增加有关。这些发现不仅确认了 SGMS2 等已知基因在 COPD 中的关键作用，也揭示了 FCRLB、ZNF101、MYADM 和 METTL7A 作为潜在新靶点的重要性。本研究结果提示这些靶点可能通过调节炎症、免疫反应和组织稳态等核心病理过程共同促进 COPD 发展。SGMS2 是鞘脂代谢的关键酶，其表达下调会破坏鞘氨醇（ceramide，Cer）与鞘磷脂（sphingomyelin，SM）的稳态^[54-56]。慢性香烟烟雾暴露通过抑制 SGMS2 基因表达，降低 SGMS 活性，进而激活蛋白激酶 B（protein kinase B，Akt）信号通路并增强基质金属蛋白酶的表达。这一级联反应导致肺内炎症加剧、弹性蛋白降解、胶原异常沉积及气道阻力增高，共同破坏肺部稳态，最终促进 COPD 的气道高反应性和组织结构损伤^[57]。MYADM 作为髓鞘和淋巴细胞蛋白家族（myelin and lymphocyte protein family，MAL）成员，在肺部广

泛表达（包括巨噬细胞、内皮及上皮细胞）^[58-59]，通过调控细胞间黏附分子-1（intercellular adhesion molecule-1，ICAM-1）等黏附分子介导内皮炎症反应^[60]。临床研究显示，MYADM 水平与哮喘患者病情恶化频率、嗜酸性粒细胞数量及炎症因子升高显著相关^[61]。动物模型证实，抑制 MYADM 功能会破坏嗜酸性粒细胞清除，加剧气道高反应性与黏液分泌^[62]。METTL7A 是一种 m6A RNA 甲基转移酶^[63]，在先天免疫系统中起着重要作用^[64]。m6A 甲基化修饰过程可通过激活核因子-κB（nuclear factor-κB，NF-κB）通路介导炎症反应，与 COPD 的气道炎症和重塑密切相关^[65-67]。FCRLB 属于 FCRL 家族^[68-69]，主要存在于 B 细胞中^[70]，能有效抑制 T 细胞依赖性 B 细胞活化及自身抗体产生^[71]。既往研究发现^[72]，FCRLB 在重症肺炎支原体肺炎儿童的呼吸道样本中表达水平显著升高，提示其可能通过参与异常的 B 细胞活化或免疫调节过程影响了疾病进

展。ZNF101 作为锌指转录因子,参与基因转录和细胞周期调控^[73],尤其在淋巴细胞中高表达^[74],提示其可能通过调控基因转录参与免疫反应调节,从而影响疾病相关的炎症环境。综上,挖掘的核心靶点可能与 COPD 进展过程中炎症、免疫反应相关,可能为研究 COPD 的分子机制提供新的视角,值得进一步研究。

3.2 核心靶点介导 COPD 发生的可能生物学机制

通过对 5 个核心靶点进行富集分析,发现核心靶点可能通过调控鞘磷脂代谢过程、异型细胞-细胞粘附的调节、内皮屏障的建立及磷酸转移酶活性等途径参与 COPD 的发病过程,同时相关研究也证实了上述生物学功能及途径可能与炎症及免疫过程有关^[75-76]。研究表明,鞘磷脂代谢过程(尤其是神经酰胺及其衍生物神经酰胺-1-磷酸的动态平衡)可通过直接干预免疫细胞功能和上皮细胞炎症应答影响 COPD 进程^[77]。神经酰胺-1-磷酸可通过负向调控中性鞘磷脂酶活性及抑制 NF- κ B 信号通路,显著抑制香烟烟雾诱导的中性粒细胞活化、炎性细胞肺泡浸润及肺气肿形成。异型细胞-细胞黏附的调节已被证实是 COPD 发病的关键环节:ICAM-1、血管细胞黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)、E-选择素(endothelial selectin, E-selectin)、P-选择素(platelet selectin, P-selectin)介导的白细胞-内皮细胞异型黏附,可促进气道免疫细胞浸润及 C-X-C 基序趋化因子配体 10(C-X-C motif chemokine ligand 10, CXCL10)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等促炎因子级联释放,进而导致 COPD 急性加重;而靶向抑制这些黏附分子可阻断炎症级联^[78]。内皮屏障功能破坏可促进炎症细胞浸润、血管渗漏及组织重塑,导致肺部微环境失衡,从而直接促进疾病进展^[79]。

考虑到 COPD 是一种与免疫密切相关的慢性气道炎症性疾病^[51],因此进一步研究 COPD 中免疫细胞浸润特征。免疫浸润分析发现,记忆 B 细胞、浆细胞在 COPD 组中呈高表达,而调节性 T 细胞、嗜酸性粒细胞在 COPD 组中呈低表达。既往研究发现,在 COPD 患者中,肺组织内浆细胞和记忆 B 细胞数量显著增多^[80-83]。浆细胞在人体中主要负责产生免疫球蛋白 G 和自身抗体,介导抗体依赖的细胞毒性,加剧组织损伤^[84]。记忆 B 细胞则针对肺内自身抗原(如 decorin)发生持续活化,在抗原再刺激后

迅速分化为抗体分泌细胞,增强自身免疫应答^[85]。两者功能的异常活化与 B 细胞活化因子(B cell-activating factor, BAFF)等因子介导的生存信号增强密切相关,共同促进 COPD 的慢性炎症及免疫病理损伤^[86]。调节性 T 细胞(Treg)通过分泌 IL-10 和转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)等细胞因子发挥关键的免疫抑制功能,对维持机体免疫稳态及防止过度炎症反应至关重要^[87]。在 COPD 中,Treg 细胞的数量和功能均显著下降,表现为肺内 Treg 细胞减少、叉头框蛋白 P3(forkhead box P3, FoxP3)表达降低及 IL-10 分泌不足,同时伴随 Th17/Treg 比例显著升高^[88-90]。这种 Treg 功能的紊乱破坏了免疫平衡,加剧了气道炎症和肺组织损伤,从而在 COPD 的发病和进展中起到关键作用^[87,90]。在 COPD 中,嗜酸性粒细胞增多的机制可能与 Th2 免疫应答及固有免疫活化有关:气道上皮细胞释放胸腺基质淋巴细胞生成素(thymic stromal lymphopoietin, TSLP)、IL-33 等上游细胞因子^[91-93],可激活 Th2 和 ILC2 细胞^[94-95],进而促进 IL-5、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)及 C-C 基序趋化因子配体 5(C-C motif chemokine ligand 5, CCL5)等因子的分泌^[96-97],这些因子共同调控嗜酸性粒细胞的募集、存活与活化^[93,98]。上述研究均提示炎症与免疫途径可能是 COPD 发病的关键环节,同时也证实了本研究结果的可靠性。

基于上述研究发现,探索了鉴定的 5 个核心靶点 ZNF101、FCRLB、MYADM、METTL7A、SGMS2 与免疫细胞之间的相关性及其调控关系。免疫相关性分析结果表明,靶基因 ZNF101、FCRLB、MYADM、SGMS2 与 COPD 中显著差异浸润的免疫细胞(如记忆 B 细胞、浆细胞、调节性 T 细胞及嗜酸性粒细胞等)密切相关。根据上述差异基因表达状态、免疫细胞浸润评估和相关性分析的结果及相关文献证据^[52],将靶点 SGMS2 确定为 COPD 的关键靶点。基于此,进一步利用 GSEA 富集分析方法聚焦关键靶点 SGMS2 活跃的生物学功能和通路。结果显示,关键靶点 SGMS2 的表达可能通过免疫应答调节、NOD 样受体、P53 及 JAK-STAT 信号通路等途径参与了 COPD 的发病过程。P53 信号途径通过上调纤溶酶原激活物抑制剂-1(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)的表达,促进肺组织纤维化及细胞外基质异常沉积,参与 COPD 气道重构过程;同

时其介导的细胞凋亡途径加剧了肺泡上皮损伤,共同推动 COPD 的疾病进展^[99]。在 COPD 的发病过程中, JAK-STAT 信号通路被 IL-6、 γ -干扰素(interferon- γ , IFN- γ)及 IL-13 等多种促炎细胞因子激活,通过 JAK1、JAK2 和酪氨酸激酶 2 (tyrosine kinase 2, TYK2) 介导 STAT 蛋白磷酸化及核转位,进而调控炎症基因表达,驱动慢性气道炎症^[100-101]。该机制不仅涉及 JAK1/JAK2/TYK2 相关的先天免疫应答,也依赖 JAK1/JAK3 参与的适应性免疫调节,共同促进 COPD 的免疫炎症反应^[102]。NOD 受体通过直接识别病原体及间接调控免疫细胞功能在呼吸系统宿主防御中发挥关键作用,例如肠道菌群来源的 NOD1 配体可经血液循环至骨髓增强中性粒细胞功能,从而促进呼吸道病原体清除^[103];同时 NOD1 与 NOD2 的遗传多态性与结节病、过敏及哮喘等肺部疾病风险相关,其通过调节 Treg/Th2 平衡等机制参与免疫调控^[104]。上述研究发现既凸显了本研究的重要性,也印证了其可靠性,更为后续深入研究提供了依据。

3.3 基于核心靶点预测的中药可能是干预 COPD 的潜在药物

中医药在治疗本病方面积累了丰富的临床经验^[105-107],且优势显著。COPD 是常见的慢性、炎症性疾病,常由肺系疾病长期迁延不愈发展而来。其在中医上属于“肺胀”“喘证”等范畴,基本病机为肺气虚损,而虚、痰、瘀为其核心病理因素^[108]。本病属本虚标实之证,与肺、脾、肾密切相关,其中本虚以肺、脾、肾的气阴虚为主,标实则主要以痰热、瘀血为主^[109]。因此对于本病的治疗,通常多以补益气阴、活血化痰为基本治法,兼以化痰止咳平喘。本研究共预测了 42 种化学成分及 135 味中药。预测中药主要涉及清热药(如桑叶、赤芍、牡丹皮)、补虚药(如人参、冬虫夏草、党参)、活血药(如红花、川牛膝、桃仁)及化痰止咳平喘药(款冬花、白果、枇杷叶)等多种类别,其他如解表药桂枝、紫苏,温里药肉桂、干姜、吴茱萸,理气药枳壳、陈皮、香橼等均是临床治疗常用药。预测中药的功效分类与 COPD 临床常用中药相吻合,契合本病的基本病机。对预测中药的四气五味归经及功效等信息进行统计,发现预测中药的四气以寒、温、平为主。其中,温里药的使用符合中医“病痰饮者,当以温药和之”的基本思想。痰瘀为本病的核心病理因素,因此温里药(如肉桂、干姜等)在 COPD 的

临床诊疗中起着关键作用。同时。本病是一种慢性肺系疾病,痰瘀内阻,日久易化热,因此诊疗过程中应注意运用黄芩、芦根、浙贝母、赤芍等寒凉之品清热化痰。预测中药的五味以甘、苦、辛为主。从预测中药的五味角度来看,苦、辛与甘在统计中频次较高,3 种药味看似是对立的实则在本病的中医治疗中相辅相成,各有所长。具体而言,中药药味中苦以燥湿清热化痰,辛以行气活血,可去除痰饮瘀血等病理因素;而甘可补虚和中,可补气阴虚损。由此可见,预测中药的五味契合本病的病机,同时也符合中医标本同治的思路。预测药物归经以肝、肺为主,脾、胃、肾、心次之。中医认为本病的主要病变部位在肺脏,肺气虚损则咳嗽、喘息、短气。肺脏宣降失司,金虚木侮,进一步累及肝脏影响气机的升降,因此治疗上常需调理肝肺。肺脏气虚,子病及母,则脾胃气虚。而脾胃为生痰之源、气机升降之枢,因此脾胃气虚易导致痰多、倦怠乏力;本病迁延不愈,病久及肾。肾为气之根,肾虚摄纳无权可出现动则喘甚、气短等表现,因此治疗上还需兼顾补益脾胃与肾。

筛选到的 7 种核心中药(白果、银杏叶、人参、黄芩、黄芪、苦杏仁、冬虫夏草)均为中医临床治疗的常用药,这些核心中药可能通过多种途径干预 COPD。白果内酯可通过抑制 AKT/NF- κ B/Cyclin D1 信号通路,降低炎症因子表达并抑制气道平滑肌细胞增殖、促进其凋亡,从而发挥缓解气道重塑的作用^[110]。银杏叶提取物能通过抑制磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路,增强肺泡巨噬细胞的自噬功能,从而减轻气道炎症和肺泡结构破坏^[111];同时,它还能通过抑制 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4)/NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor pyrin domain containing 3, NLRP3) 信号通路,降低 TNF- α 、IL-1 β 等炎症因子的表达,多靶点协同发挥改善 COPD 气道炎症和重塑的保护作用^[112]。人参皂苷 Rh₂ 可通过抑制 IL-1 β 、TNF- α 等促炎因子,提升超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活性增强抗氧化能力,降低肺血管与气道 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)表达抑制肺组织重塑 3 条关键途径改善 COPD 肺损伤^[113]。黄芩的主要成分黄芩素可通过抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路的

激活,减轻 COPD 大鼠的气道炎症反应并改善其肺功能^[114]。黄芪甲苷可特异性激活核因子红系 2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)/血红素氧合酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1) 信号轴,显著抑制氧化应激并减轻细胞损伤,从而发挥对 COPD 的保护作用^[115]。苦杏仁苷通过调控 TGF- β 1/Smad 通路抑制上皮间充质转化,抑制 I、II 型胶原表达,缓解小鼠气道重塑,减轻纤维化^[116]。冬虫夏草通过抑制蛋白激酶 R 样内质网激酶 (protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase, PERK)-真核起始因子 2 α (eukaryotic initiation factor 2 α , eIF2 α) 信号通路减轻内质网应激,下调 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2-associated X protein, Bax)/B 细胞淋巴瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 比值,从而减少肺泡上皮细胞凋亡,发挥对 COPD 的保护作用^[117]。上述研究表明,预测中药在 COPD 诊疗中的潜在应用价值,也体现了中药治疗 COPD 的多角度、多靶点的优势,为后续 COPD 的中医药诊疗策略的探索提供一定参考。

4 结论

综上,本研究通过 MR 分析联合生物信息学分析,筛选了 5 个 COPD 核心靶点,这些核心靶点可能通过 NOD 样受体、P53 及 JAK-STAT 信号通路等介导炎症与免疫途径参与了 COPD 的发病过程,强调了遗传因素及免疫细胞在 COPD 发病和进展中关键作用,为 COPD 的分子机制提供了新的见解。同时,预测到白果、银杏叶、人参、黄芩、黄芪、苦杏仁、冬虫夏草可能是调控核心靶点的关键中药。研究结果为后续中医药防治 COPD 策略提供了新的视角。但本研究仍存在一定局限性:由于当前公开可用的 GWAS 汇总数据主要源自欧洲人群,由于不同种族间遗传结构存在潜在差异,本研究结果的普适性有待进一步验证。其次,受限于 GWAS 原始数据信息较笼统,本研究尚不能实现对年龄、性别及病程等因素进行分层分析。后续还需借助更为深入的临床及实验研究,探究并验证核心靶点介导 COPD 的生物学机制,以及中药在这一过程中所发挥的调控作用。

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] Barnes P J. Cellular and molecular mechanisms of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Clin Chest Med*, 2014, 35(1): 71-86.
- [3] Safiri S, Carson-Chahhoud K, Noori M, *et al.* Burden of chronic obstructive pulmonary disease and its attributable risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: Results from the Global Burden of Disease Study 2019 [J]. *BMJ*, 2022, 378: e069679.
- [4] Wang Z H, Li S Q, Cai G N, *et al.* Mendelian randomization analysis identifies druggable genes and drugs repurposing for chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2024, 14: 1386506.
- [5] Hall R, Hall I P, Sayers I. Genetic risk factors for the development of pulmonary disease identified by genome-wide association [J]. *Respirology*, 2019, 24(3): 204-214.
- [6] Chen Q, Heijink I H, de Vries M. Connecting GWAS susceptibility genes in COPD Do we need to consider TGF- β 2? [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2021, 65(5): 468-470.
- [7] Silverman E K. Applying functional genomics to chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2018, 15(suppl 4): S239-S242.
- [8] Clough E, Barrett T, Wilhite S E, *et al.* NCBI GEO Archive for gene expression and epigenomics data sets: 23-year update [J]. *Nucleic Acids Res*, 2024, 52(D1): D138-D144.
- [9] Ma Y, Ji J, Liu X T, *et al.* Integrative analysis by mendelian randomization and large-scale single-cell transcriptomics reveals causal links between B cell subtypes and diabetic kidney disease [J]. *Kidney Dis*, 2024, 10(5): 327-345.
- [10] Emdin C A, Khera A V, Kathiresan S. Mendelian randomization [J]. *Jama*, 2017, 318(19): 1925.
- [11] Yang H, Xia Q, Shen Y, *et al.* Gender-specific impact of metabolic obesity phenotypes on the risk of Hashimoto's thyroiditis: A retrospective data analysis using a health check-up database [J]. *J Inflamm Res*, 2022, 15: 827-837.
- [12] Liao Z C, Jia P C, Li Y F, *et al.* Exploring potential therapeutic targets for small cell lung cancer based on transcriptomics combined with Mendelian randomization analysis [J]. *Front Immunol*, 2025, 15: 1464259.
- [13] 蒋先伟, 王明航, 李慧茹, 等. 基于孟德尔随机化和 GEO 数据库识别支气管哮喘的潜在靶点及干预中药预测 [J]. *中草药*, 2025, 56(3): 919-932.
- [14] Cheng F, Li M Y, Hua H T, *et al.* Identification of biomarkers and potential drug targets in osteoarthritis based on bioinformatics analysis and mendelian randomization [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1439289.

- [15] Hu W Z, Xu Y. Transcriptomics in idiopathic pulmonary fibrosis unveiled: A new perspective from differentially expressed genes to therapeutic targets [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1375171.
- [16] Sakaue S, Kanai M, Tanigawa Y, *et al.* A cross-population atlas of genetic associations for 220 human phenotypes [J]. *Nat Genet*, 2021, 53(10): 1415-1424.
- [17] Vösa U, Claringbould A, Westra H J, *et al.* Large-scale *Cis*- and *trans*-eQTL analyses identify thousands of genetic loci and polygenic scores that regulate blood gene expression [J]. *Nat Genet*, 2021, 53(9): 1300-1310.
- [18] Burgess S, Thompson S G, CHD Genetics Collaboration C R P. Avoiding bias from weak instruments in Mendelian randomization studies [J]. *Int J Epidemiol*, 2011, 40(3): 755-764.
- [19] Birney E. Mendelian randomization [J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2022, 12(4): a041302.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] 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.
- [24] 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.
- [25] 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.
- [26] Wu T Z, Hu E Q, Xu S B, *et al.* clusterProfiler 4.0: A universal enrichment tool for interpreting omics data [J]. *Innovation*, 2021, 2(3): 100141.
- [27] Newman A M, Liu C L, Green M R, *et al.* Robust enumeration of cell subsets from tissue expression profiles [J]. *Nat Methods*, 2015, 12(5): 453-457.
- [28] He X, Zhang J Q, Gong M L, *et al.* Identification of potential ferroptosis-associated biomarkers in rheumatoid arthritis [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1197275.
- [29] 肖祥, 吴宣谕, 韩洁榕, 等. “肺与大肠相表里”视角下探索肠道菌群与肺癌因果关联及潜在干预中药预测 [J]. *中草药*, 2024, 55(12): 4108-4120.
- [30] Zhuang Q S, Zhang R Q, Li X B, *et al.* Identification of the shared molecular mechanisms between major depressive disorder and COVID-19 from postmortem brain transcriptome analysis [J]. *J Affect Disord*, 2024, 346: 273-284.
- [31] Wang T, Zhang X L, Liu W X, *et al.* Identification of diagnostic molecules and potential traditional Chinese medicine components for Alzheimer's disease by single cell RNA sequencing combined with a systematic framework for network pharmacology [J]. *Front Med*, 2024, 10: 1335512.
- [32] Ding M R, Qu Y J, Hu B, *et al.* Signal pathways in the treatment of Alzheimer's disease with traditional Chinese medicine [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 152: 113208.
- [33] 曹乃芹. 基于数据挖掘的晁恩祥教授治疗慢性阻塞性肺疾病经验探究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2018.
- [34] 吴建军, 张莹雪, 赵妍, 等. 姜良铎治疗慢性阻塞性肺疾病用药规律的聚类分析 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2019, 25(7): 988-990.
- [35] 叶晓滨, 罗芳涛. 基于生物信息学探讨原发性干燥综合征和特发性肺间质纤维化的共病机制及潜在中药预测 [J/OL]. *中华中医药学刊*, [2025-11-02]. <https://link.cnki.net/urlid/21.1546.r.20250715.1338.004>.
- [36] 吴建军, 李欣, 秦丰. 基于关联规则的慢性阻塞性肺疾病稳定期组方规律探讨 [J]. *中国中医急症*, 2015, 24(10): 1731-1734.
- [37] 吴建军, 李欣, 秦阳. 基于聚类分析的慢性阻塞性肺疾病急性加重期用药规律探讨 [J]. *中国中医急症*, 2014, 23(8): 1436-1437.
- [38] 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.
- [39] 赵本璋, 赵翰韬, 陈雨菲, 等. 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 [J]. *中草药*, 2025, 56(14): 5119-5134.
- [40] 柏寒, 贺梦媛, 徐洋, 等. 中药苦杏仁研究进展及质量标志物的预测分析 [J]. *中华中医药学刊*, 2024, 42(9): 199-209.
- [41] 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.
- [42] 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.
- [43] 张晶. 银杏叶和银杏枝的化学成分研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2023.
- [44] 秦伟瀚, 花雷, 郭延垒, 等. UPLC-Q-TOF-MS 结合代

- 谢组学分析冬虫夏草不同部位的差异性 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(21): 69-76.
- [45] 林川, 韩迪, 王姗姗, 等. 黄芪桂枝五物汤基准样品 UPLC 指纹图谱建立及质量标志物 (Q-Marker) 定量测定 [J]. 中草药, 2025, 56 (12): 4238-4249.
- [46] 张梅儂, 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.
- [47] Yin Z L, Tao J F, Liu Y Y, *et al.* In silico analysis uncovers FOXA1 as a potential biomarker for predicting neoadjuvant chemotherapy response in fine-needle aspiration biopsies [J]. *J Cancer*, 2024, 15(18): 6052-6072.
- [48] 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.
- [49] Wang Z Y, Wang J, Fu Q, *et al.* Efficient evaluation of osteotoxicity and mechanisms of endocrine disrupting chemicals using network toxicology and molecular docking approaches: Triclosan as a model compound [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2025, 293: 118030.
- [50] Liu C, Chen Q, Yan F, *et al.* Using network toxicology and molecular docking to identify core targets and pathways underlying tacrolimus-induced tremor in organ transplant recipients [J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 22817.
- [51] Polverino F, Sin D D. Type 2 airway inflammation in COPD [J]. *Eur Respir J*, 2024, 63(5): 2400150.
- [52] Feitosa M F, Wojczynski M K, Anema J A, *et al.* Genetic pleiotropy between pulmonary function and age-related traits: the long life family study [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2022, 79(3): glac046.
- [53] Terzikhan N, Verhamme K M C, Hofman A, *et al.* Prevalence and incidence of COPD in smokers and non-smokers: The Rotterdam study [J]. *Eur J Epidemiol*, 2016, 31(8): 785-792.
- [54] Vacaru A M, van den Dikkenberg J, Ternes P, *et al.* Ceramide phosphoethanolamine biosynthesis in *Drosophila* is mediated by a unique ethanolamine phosphotransferase in the Golgi lumen [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(16): 11520-11530.
- [55] Adada M, Luberto C, Canals D. Inhibitors of the sphingomyelin cycle: Sphingomyelin synthases and sphingomyelinases [J]. *Chem Phys Lipids*, 2016, 197: 45-59.
- [56] Tafesse F G, Huitema K, Hermansson M, *et al.* Both sphingomyelin synthases SMS1 and SMS2 are required for sphingomyelin homeostasis and growth in human HeLa cells [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(24): 17537-17547.
- [57] Gupta G, Baumlin N, Poon J, *et al.* Airway resistance caused by sphingomyelin synthase 2 insufficiency in response to cigarette smoke [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2020, 62(3): 342-353.
- [58] Dannaeus K, Bessonova M, Jönsson JI. Characterization of the mouse myeloid-associated differentiation marker (myadm) gene: promoter analysis and protein localization [J]. *Mol Biol Rep*, 2005, 32(3): 149-157.
- [59] Aranda J F, Reglero-Real N, Kremer L, *et al.* MYADM regulates Rac1 targeting to ordered membranes required for cell spreading and migration [J]. *Mol Biol Cell*, 2011, 22(8): 1252-1262.
- [60] Aranda J F, Reglero-Real N, Marcos-Ramiro B, *et al.* MYADM controls endothelial barrier function through ERM-dependent regulation of ICAM-1 expression [J]. *Mol Biol Cell*, 2013, 24(4): 483-494.
- [61] Tanyaratsrisakul S, Dy A B C, Polverino F, *et al.* Myeloid-associated differentiation marker is associated with type 2 asthma and is upregulated by human rhinovirus infection [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1237683.
- [62] Dy A B C, Langlais P R, Barker N K, *et al.* Myeloid-associated differentiation marker is a novel SP-A-associated transmembrane protein whose expression on airway epithelial cells correlates with asthma severity [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 23392.
- [63] Zhou S S, Shen Y H, Zheng M, *et al.* DNA methylation of METTL7A gene body regulates its transcriptional level in thyroid cancer [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(21): 34652-34660.
- [64] Pan Y Q, Xiao Y, Li Z H, *et al.* Comprehensive analysis of the significance of METTL7A gene in the prognosis of lung adenocarcinoma [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 1071100.
- [65] Hu T T, Xu L J, Jiang M, *et al.* N6-methyladenosine-methylomic landscape of lung tissues of mice with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1137195.
- [66] Huang X W, Lv D J, Yang X, *et al.* m6A RNA methylation regulators could contribute to the occurrence of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(21): 12706-12715.
- [67] Zhang P G, Gao N, Li X N, *et al.* Role of m6A methylation regulators in the diagnosis and subtype classification of COPD based on the GEO database [J]. *J Cell Mol Med*, 2024, 28(22): e70226.
- [68] Chikaev N A, Bykova E A, Najakshin A M, *et al.* Cloning and characterization of the human FCRL2 gene [J]. *Genomics*, 2005, 85(2): 264-272.
- [69] Ehrhardt G R A, Cooper M D. Immunoregulatory roles for fc receptor-like molecules [J]. *Curr Top Microbiol*

- Immunol*, 2011, 350: 89-104.
- [70] Rostamzadeh D, Kazemi T, Amirghofran Z, *et al*. Update on fc receptor-like (FCRL) family: New immunoregulatory players in health and diseases [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2018, 22(6): 487-502.
- [71] Koral G, Ulusoy C, Cossins J, *et al*. Silencing of FCRLB by shRNA ameliorates MuSK-induced EAMG in mice [J]. *J Neuroimmunol*, 2023, 383: 578195.
- [72] Wang K, Gao M, Yang M Y, *et al*. Transcriptome analysis of bronchoalveolar lavage fluid from children with severe *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia reveals novel gene expression and immunodeficiency [J]. *Hum Genomics*, 2017, 11(1): 4.
- [73] Cassandri M, Smirnov A, Novelli F, *et al*. Zinc-finger proteins in health and disease [J]. *Cell Death Discov*, 2017, 3: 17071.
- [74] Bellefroid E J, Marine J C, Ried T, *et al*. Clustered organization of homologous KRAB zinc-finger genes with enhanced expression in human T lymphoid cells [J]. *EMBO J*, 1993, 12(4): 1363-1374.
- [75] Jiang J, Gao Y Q, Wang J, *et al*. Hepatic sphingomyelin phosphodiesterase 3 promotes steatohepatitis by disrupting membrane sphingolipid metabolism [J]. *Cell Metab*, 2025, 37(5): 1119-1136.
- [76] Arshad H, Alfonso J C L, Franke R, *et al*. Decreased plasma phospholipid concentrations and increased acid sphingomyelinase activity are accurate biomarkers for community-acquired pneumonia [J]. *J Transl Med*, 2019, 17(1): 365.
- [77] Baudiß K, Ayata C K, Lazar Z, *et al*. Ceramide-1-phosphate inhibits cigarette smoke-induced airway inflammation [J]. *Eur Respir J*, 2015, 45(6): 1669-1680.
- [78] Hu L F, Yamamoto M, Chen J L, *et al*. Integrating network pharmacology and experimental verification to decipher the immunomodulatory effect of Bu-Zhong-Yi-Qi-Tang against poly (I: C)-induced pulmonary inflammation [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1015486.
- [79] Tran T T V, Jeong Y, Kim S, *et al*. PRMT1 ablation in endothelial cells causes endothelial dysfunction and aggravates COPD attributable to dysregulated NF-κB signaling [J]. *Adv Sci*, 2025, 12(19): e2411514.
- [80] Cao Z H, Wu T, Fang Y K, *et al*. Dissecting causal relationships between immune cells, plasma metabolites, and COPD: A mediating Mendelian randomization study [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1406234.
- [81] Xu J, Zeng Q Y, Li S Q, *et al*. Inflammation mechanism and research progress of COPD [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1404615.
- [82] Madissoon E, Oliver A J, Kleshchevnikov V, *et al*. A spatially resolved atlas of the human lung characterizes a gland-associated immune niche [J]. *Nat Genet*, 2023, 55(1): 66-77.
- [83] Wechsler M E, Michael Wells J. What every clinician should know about inflammation in COPD [J]. *ERJ Open Res*, 2024, 10(5): 00177-02024.
- [84] Ladjemi M Z, Lecocq M, Weynand B, *et al*. Increased IgA production by B-cells in COPD via lung epithelial interleukin-6 and TACI pathways [J]. *Eur Respir J*, 2015, 45(4): 980-993.
- [85] Brandsma C A, Kerstjens H A M, van Geffen W H, *et al*. Differential switching to IgG and IgA in active smoking COPD patients and healthy controls[J]. *Eur Respir J*, 2012, 40(2): 313-321.
- [86] Seys L J M, Verhamme F M, Schinwald A, *et al*. Role of B cell-activating factor in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 192(6): 706-718.
- [87] Zong Y, Deng K H, Chong W P. Regulation of Treg cells by cytokine signaling and co-stimulatory molecules [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1387975.
- [88] Longhi M S, Zhang L N, Mieli-Vergani G, *et al*. B and T cells: (Still) the dominant orchestrators in autoimmune hepatitis [J]. *Autoimmun Rev*, 2024, 23(7/8): 103591.
- [89] Sileikiene V, Laurinaviciene A, Lesciute-Krilaviciene D, *et al*. Levels of CD4⁺ CD25⁺ T regulatory cells in bronchial mucosa and peripheral blood of chronic obstructive pulmonary disease indicate involvement of autoimmunity mechanisms [J]. *Adv Respir Med*, 2019, 87(3): 159-166.
- [90] Zheng X R, Zhang L Y, Chen J, *et al*. Dendritic cells and Th17/Treg ratio play critical roles in pathogenic process of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 108: 1141-1151.
- [91] Ying S, O'Connor B, Ratoff J, *et al*. Expression and cellular provenance of thymic stromal lymphopoietin and chemokines in patients with severe asthma and chronic obstructive pulmonary disease [J]. *J Immunol*, 2008, 181(4): 2790-2798.
- [92] Tworek D, Majewski S, Szewczyk K, *et al*. The association between airway eosinophilic inflammation and IL-33 in stable non-atopic COPD [J]. *Respir Res*, 2018, 19(1): 108.
- [93] Kearley J, Silver J S, Sanden C, *et al*. Cigarette smoke silences innate lymphoid cell function and facilitates an exacerbated type I interleukin-33-dependent response to infection [J]. *Immunity*, 2015, 42(3): 566-579.
- [94] De Grove K C, Provoost S, Verhamme F M, *et al*. Characterization and quantification of innate lymphoid

- cell subsets in human lung [J]. *PLoS One*, 2016, 11(1): e0145961.
- [95] Barczyk A, Pierzchała W, Kon O M, *et al*. Cytokine production by bronchoalveolar lavage T lymphocytes in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2006, 117(6): 1484-1492.
- [96] Costa C, Rufino R, Traves S L, *et al*. CXCR3 and CCR5 chemokines in induced sputum from patients with COPD [J]. *Chest*, 2008, 133(1): 26-33.
- [97] Bafadhel M, Saha S, Siva R, *et al*. Sputum IL-5 concentration is associated with a sputum eosinophilia and attenuated by corticosteroid therapy in COPD [J]. *Respiration*, 2009, 78(3): 256-262.
- [98] Landis S, Suruki R, Maskell J, *et al*. Demographic and clinical characteristics of COPD patients at different blood eosinophil levels in the UK clinical practice research datalink [J]. *COPD*, 2018, 15(2): 177-184.
- [99] Gouda M M, Shaikh S B, Chengappa D, *et al*. Changes in the expression level of IL-17A and p53-fibrinolytic system in smokers with or without COPD [J]. *Mol Biol Rep*, 2018, 45(6): 2835-2841.
- [100] Rane S G, Reddy E P. Janus kinases: Components of multiple signaling pathways [J]. *Oncogene*, 2000, 19(49): 5662-5679.
- [101] Murray P J. The JAK-STAT signaling pathway: Input and output integration [J]. *J Immunol*, 2007, 178(5): 2623-2629.
- [102] Suzuki K, Nakajima H, Saito Y, *et al*. Janus kinase 3 (JAK3) is essential for common cytokine receptor gamma chain (gamma(c))-dependent signaling: Comparative analysis of gamma(c), JAK3, and gamma(c) and JAK3 double-deficient mice [J]. *Int Immunol*, 2000, 12(2): 123-132.
- [103] Clarke T B, Davis K M, Lysenko E S, *et al*. Recognition of peptidoglycan from the microbiota by Nod1 enhances systemic innate immunity [J]. *Nat Med*, 2010, 16(2): 228-231.
- [104] Chaput C, Sander L E, Suttorp N, *et al*. NOD-like receptors in lung diseases [J]. *Front Immunol*, 2013, 4: 393.
- [105] 高振, 徐一喆, 董竞成. 基于现代中医辨病论治思想的补肾中药治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期随机对照试验的系统评价 [J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(4): 1661-1667.
- [106] 杨娇, 易沁钰, 李德华, 等. 梁繁荣运用温阳化饮法针灸治疗慢性阻塞性肺疾病临床经验 [J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(8): 4711-4713.
- [107] 李可可, 肖航, 熊少斌, 等. 国医大师洪广祥“治肺须活血”治疗慢性阻塞性肺疾病经验 [J]. 中华中医药杂志, 2024, 39(1): 192-195.
- [108] 丁健, 陶慧, 程刚, 等. 韩明向分期分证治疗慢性阻塞性肺疾病经验 [J]. 中医杂志, 2025, 66(8): 780-785.
- [109] 吴建军, 张沂, 杜维莎, 等. 基于贝叶斯网络探讨姜良铎教授从状态论治慢性阻塞性肺疾病的用药规律 [J]. 中医药导报, 2025, 31(2): 145-151.
- [110] 邓鸿杰, 谭娟, 陈绍平. 白果内酯对组胺诱导的气道平滑肌细胞 AKT/NF- κ B/cyclin D1 信号通路及凋亡的影响 [J]. 河北医药, 2022, 44(1): 59-63.
- [111] 郭栋伟, 张鹏飞, 任明君, 等. 银杏叶提取物防治慢性阻塞性肺疾病的机制研究: 基于 PI3K/Akt/mTOR 信号通路调控肺泡巨噬细胞自噬 [J]. 中国全科医学, 2023, 26(3): 293-303.
- [112] 刘磊, 卫昊, 陈丹丹, 等. 银杏叶提取物调控 TLR4/NF- κ B 通路减轻急性脑缺血小鼠脑皮质缺血研究 [J]. 中草药, 2019, 50(21): 5282-5288.
- [113] 孙冰雪, 徐彩云, 黄可欣. 人参皂苷 Rh₂ 对香烟烟雾致慢性阻塞性肺疾病小鼠肺损伤的拮抗作用 [J]. 环境与健康杂志, 2024, 41(1): 9-14.
- [114] 张林, 徐厚平, 刘代群, 等. 黄芩素调控 TLR4/NF- κ B 通路对慢性阻塞性肺疾病大鼠气道炎症的影响 [J]. 中国免疫学杂志, 2025, 41(4): 903-907.
- [115] 沈三英, 谈小琴. 黄芪甲苷对慢性阻塞性肺疾病氧化应激的作用及其机制研究 [J]. 中药材, 2022, 45(12): 2975-2981.
- [116] Wang Z Y, Fang K Y, Wang G Q, *et al*. Protective effect of amygdalin on epithelial-mesenchymal transformation in experimental chronic obstructive pulmonary disease mice [J]. *Phytother Res*, 2019, 33(3): 808-817.
- [117] 刘玉, 谢伟, 祝庆华, 等. 冬虫夏草调控 PERK-eIF2 α 信号通路抑制香烟烟雾提取物刺激下的人支气管上皮细胞凋亡研究 [J]. 中国中医急症, 2021, 30(10): 1696-1700.

[责任编辑 潘明佳]