

基于“阳气不足，阴邪弥漫”理论探讨慢性阻塞性肺疾病与脓毒症的关系

——基于GWAS数据库的两样本孟德尔随机化研究

高士鲲，高培阳*

成都中医药大学附属医院重症医学科，四川 成都

收稿日期：2025年7月5日；录用日期：2025年7月28日；发布日期：2025年8月6日

摘 要

基于“阳气不足，阴邪弥漫”理论探讨慢性阻塞性肺疾病(COPD)与脓毒症的因果关联。方法：从全基因组关联分析(GWAS)综合统计数据中获取COPD相关遗传位点作为工具变量，脓毒症作为结局，使用两样本孟德尔随机化分析，通过逆方差加权法、MR-Egger回归、简单模型、加权中位数法、加权模型等回归模型OR值和95% CI评估与脓毒症因果关系。使用Cochran's Q检验评估遗传工具变量异质性，使用MR-Egger截距检验评估多效性，使用“留一法”评估单核苷酸多态性对COPD和脓毒症因果关系影响的敏感性。

关键词

孟德尔随机化，慢性阻塞性肺疾病，脓毒症，“阳气不足，阴邪弥漫”

Exploring the Relationship between Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Sepsis Based on the Theory of “Yang Deficiency and Yin Pathogen Pervasiveness”

—A Two-Sample Mendelian Randomization Study Using GWAS Data

Shikun Gao, Peiyang Gao*

Department of Critical Care Medicine, Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan

Received: Jul. 5th, 2025; accepted: Jul. 28th, 2025; published: Aug. 6th, 2025

*通讯作者。

文章引用：高士鲲，高培阳. 基于“阳气不足，阴邪弥漫”理论探讨慢性阻塞性肺疾病与脓毒症的关系[J]. 临床医学进展, 2025, 15(8): 413-419. DOI: 10.12677/acm.2025.1582249

Abstract

This study explores the causal relationship between chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and sepsis based on the theory of “Yang deficiency and Yin pathogen pervasiveness.” Methods: Genetic loci associated with COPD were obtained from genome-wide association study (GWAS) summary statistics as instrumental variables, with sepsis as the outcome. A two-sample Mendelian randomization analysis was conducted using inverse variance weighting (IVW), MR-Egger regression, simple model, weighted median, and weighted mode regression models to estimate odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs) for the causal association with sepsis. Cochran’s Q test was applied to assess heterogeneity among genetic instruments, MR-Egger intercept test was used to evaluate pleiotropy, and a “leave-one-out” sensitivity analysis was performed to assess the influence of individual single nucleotide polymorphisms (SNPs) on the causal relationship between COPD and sepsis.

Keywords

Mendelian Randomization, Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Sepsis, “Yang Deficiency and Yin Pathogen Pervasiveness”

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

COPD 是以气流受限为特征的常见呼吸系统疾病, 脓毒症是由感染引起的全身炎症反应, 二者均为重大公共卫生问题。既往研究表明, 慢性阻塞性肺疾病与感染相关, 在慢性阻塞性肺疾病(COPD)的情况下, 急性和慢性下呼吸道感染的发生频率增加[1]。而慢性阻塞性肺疾病与脓毒症相互关系现多来自于观察性研究, 中国的一项回顾性研究中 2008~2012 年发现, 研究共纳入脓症患者 6257 例, 其中 COPD 患者 955 例(15.3%)。

“阳气不足, 阴邪弥漫”中医理论, 指患者机体素体阳虚, 气化无力, 则痰饮, 水湿, 瘀血等阴邪弥漫于机体, 从而导致各种病证。慢性阻塞性肺疾病核心病机为阳气虚衰。患者阳气不足, 机体卫外无力, 容易受到外来病邪的侵扰, 且易化生阴邪。同时, 慢性阻塞性肺疾病的长期存在可导致体内气血运行不畅, 进而影响脏腑功能, 使机体更易感受外邪。若感邪未经控制, 则易正退邪进, 进展为脓毒症。而患者处于脓毒症, 脏腑功能虚衰时, 核心病机为“阳气不足, 阴邪弥漫”, 而脓毒症的出现又加重了阳气的消耗, 形成恶性循环, 故二者存在病机关联。

2. 方法

2.1. 数据来源

本研究利用的汇总统计数据均源自英国生物样本库(UK Biobank) IEU OpenGWAS 数据库(<https://gwas.mrcieu.ac.uk/>)。慢性阻塞性肺疾病(COPD)的数据集(ebi-a-GCST90018807)取自 2021 年发表的全基因组关联研究(GWAS)汇总结果, 包含 468,475 个样本和 24,180,654 个单核苷酸多态性(SNP)。脓毒症数据集(ieu-b-4980)同样基于 2021 年公开的 GWAS 汇总数据, 涵盖 486,484 个个体和 12,243,539 个 SNP。所有分析数据均取自公开数据库, 因此无需额外伦理审查。

2.2. 工具变量筛选

从 COPD GWAS 数据中筛选工具变量, 设定显著性阈值为 $P < 5 \times 10^{-6}$ 。为消除连锁不平衡(LD)影响, 设置 LD 区域范围为 10,000 kb, LD 参数 r^2 阈值为 0.001。为排除弱工具变量偏倚, 计算各 SNP 的 F 统计量, 仅保留 $F > 10$ 的强工具变量($F < 10$ 者被剔除)。此外, 剔除了与潜在混杂因素存在关联的遗传位点(来自于 NHGRI-EBI Catalog), 经评估相关混杂因素有: 感染, 吸烟, 长期糖皮质激素使用等, 具体而言, 我们排除了 rs72678864、rs35535570 (与吸烟相关), rs429358 (与感染相关)等 SNPs。

2.3. 孟德尔随机化分析

采用 R 软件(版本 4.3.2)的“TwoSampleMR”包进行孟德尔随机化(MR)分析, 主要评估 COPD 与脓毒症间的因果关系。核心分析方法为逆方差加权法(IVW), 辅以 MR-Egger 回归、加权中位数法、简单模型和加权模型进行补充。统计显著性水平设定为 $P < 0.05$ 。分析过程中, 采用 Cochran's Q 检验评估与 COPD 显著相关的 SNP 之间的异质性。若 Q 检验 $P > 0.05$, 表明无异质性, 使用固定效应模型估计因果效应; 若 $P \leq 0.05$, 则提示存在异质性, 采用随机效应模型。通过 MR-Egger 回归的截距项检验水平多效性, 截距项 $P > 0.05$ 表明不存在显著水平多效性。敏感性分析包括留一法(评估单个 SNP 对总体结果的影响)和漏斗图(探查潜在因素)。

3. 结果

3.1. 工具变量

将慢性阻塞性肺疾病(COPD)作为暴露因素, 本研究筛选出 42 个与 COPD 在全基因组水平显著相关的 SNP 作为遗传工具变量。所有入选 SNP 的 F 统计量均大于 10, 有效避免了弱工具变量偏倚, 确保了分析结果的可靠性。工具变量为纵坐标, 每个工具变量效应值为横坐标绘制森林图, 见图 1。

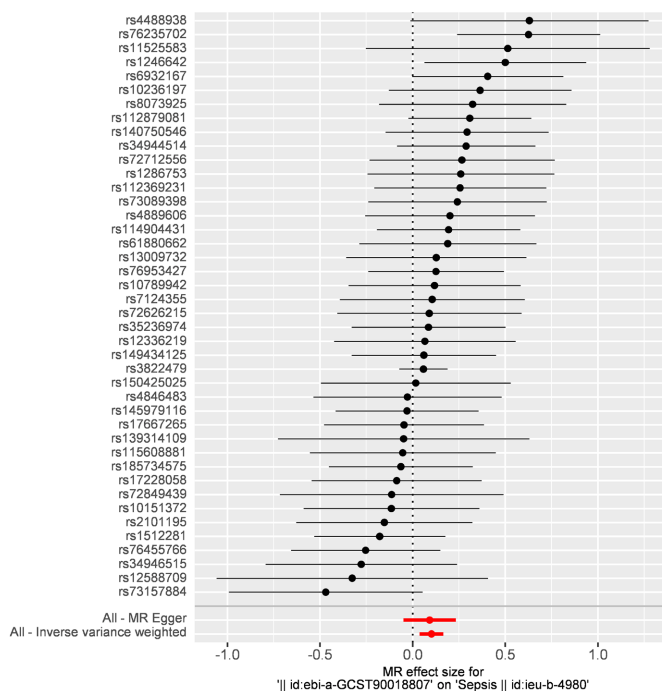


Figure 1. Forest plot of COPD as an exposure factor

图 1. COPD 为暴露因素的森林图

3.2. 孟德尔随机化分析结果

利用“TwosampleMR”软件包进行分析，核心的逆方差加权法(IVW)结果显示，COPD 与脓毒症风险呈正相关($OR = 1.10$, 95% CI: 1.03~1.18, $P < 0.05$)。这表明 COPD 可能增加罹患脓毒症的风险。虽然辅助分析方法(MR-Egger 回归、简单模型、加权中位数法、加权模型)未达到统计学显著性，但鉴于 IVW 分析具有统计学意义且所有方法的效应方向(β 值)与 IVW 结果一致(见表 1)，这进一步支持了 COPD 作为脓毒症危险因素因果推断。

Table 1. Relationship between COPD and sepsis assessed by five regression analyses
表 1. 五种回归分析 COPD 与脓毒症的关系

Method	nsnp	b	se	pval
MR Egger	42	0.091968894	0.072022651	0.20898519
Weighted median	42	0.060207423	0.056869344	0.28973764
Inverse variance weighted	42	0.102213549	0.03248118	0.001650372
Simple mode	42	0.079227156	0.102608148	0.444463663
Weighted mode	42	0.062465081	0.062072415	0.320161240

3.3. 可靠性分析

3.3.1. 异质性检验

IVW 结果 Cochran’s $Q = 42.61984$, $P = 0.40127$, MR-Egger 结果 Cochran’s $Q = 42.59263$, $P = 0.36014$, 异质性检验结果显示，COPD 与脓毒症之间的分析不存在异质性，说明结果稳定。见表 2 及图 2。

Table 2. Heterogeneity test for COPD and sepsis
表 2. COPD 与脓毒症的异质性检验

method	Q	Q df	Q pval
MR Egger	42.59263	40	0.36014
Inverse variance weighted	42.61984	41	0.40127

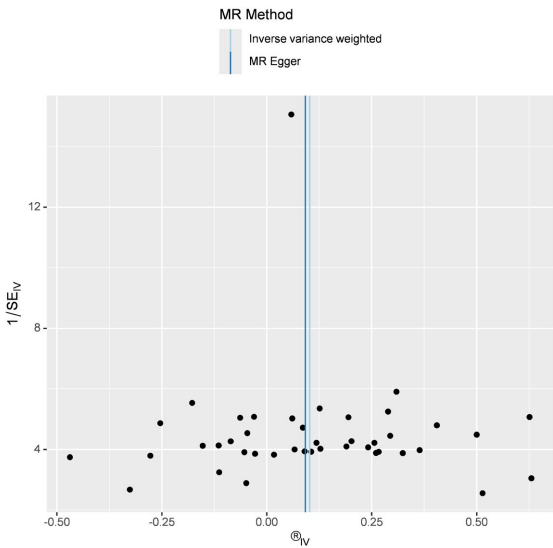


Figure 2. Funnel plot of COPD and sepsis
图 2. COPD 与脓毒症的漏斗图

3.3.2. 多效性分析

MR-Egger 回归分析结果显示, 其截距为 0.001073, $P = 0.873790$, 说明 COPD 与 SEPSIS 之间的分析不存在多效性, 对结果产生影响的可能性较小, 见图 3。

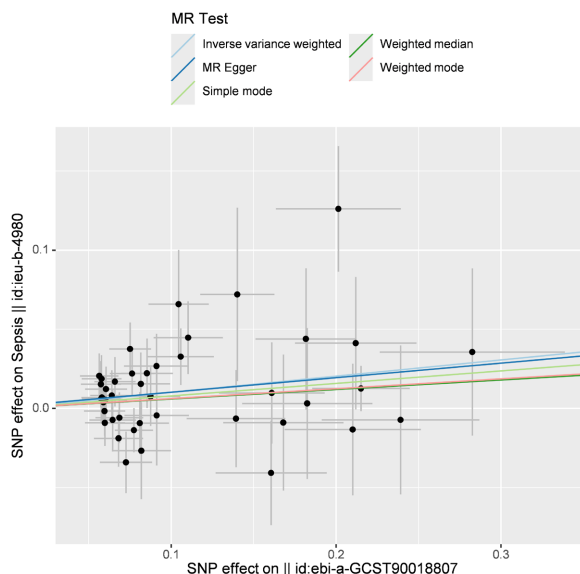


Figure 3. Scatter plots of five regression analyses on the relationship between COPD and sepsis

图 3. 五种回归分析 COPD 与脓毒症的散点图

3.3.3. Leave-One-Out 检验

Leave-one-out 检验未发现异常的对结果有明显影响的单个 SNP, 说明 MR 分析的结果较为稳定, 见图 4。

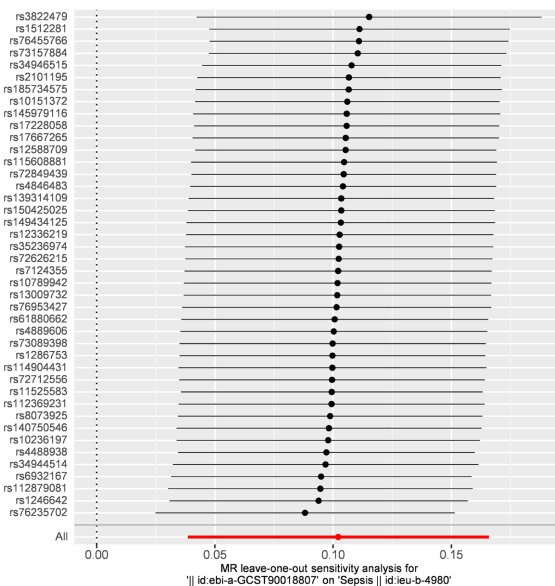


Figure 4. Forest plot of the leave-one test between COPD and sepsis

图 4. COPD 与脓毒症的留一法检验森林图

4. 讨论

本研究基于 GWAS 数据库, 首次使用两样本孟德尔随机化探讨了 COPD 与脓毒症因果关联, 结果显示, COPD 会增加脓毒症发生的风险。因此, 针对 COPD 和脓毒症的病因分析、诊治、预防具有重要意义。慢性阻塞性肺疾病是一种常见的呼吸系统疾病, 其特征是气流受限和呼吸困难。尽管已有研究表明, COPD 患者在感染和炎症反应方面存在一定的易感性, 但为何 COPD 会增加脓毒症的发病风险仍然不清楚。这可能与 COPD 患者肠道菌群失调, 免疫系统的抑制、ICS 治疗以及慢性炎症状态等因素有关。

慢性支气管感染是复发性细菌加重的重要因素。CBI 被定义为稳定期 COPD 患者下气道中存在潜在致病微生物, 并与局部和全身炎症反应相关。GOLD 文件和 GesEPOC 指南都指出, 肺部炎症是该病的重要组成部分。炎症不仅发生在呼吸道, 也可发生在全身, 并可能伴有并发症, 使预后恶化。COPD 引起的慢性炎症状态可能导致全身性炎症反应, 增加脓毒症的发生几率[2]-[4]。COPD 患者肠道菌群易失调。而肠道菌群失调影响 SCFAs 的产生。SCFAs 是小肠菌组的重要代谢物质, 其中最丰富的产物是醋酸、丙酸和丁酸。而肠道菌群失调, SCFAs 生成减少, 免疫和炎症反应失调, 且 SCFAs 作为大结肠蛋白质的主要能源, 降低了对上皮屏障的防卫作用及其所必需基因的正常表达。且肠道菌群失调易引起脓毒症的机制, 还包括肠道通透性增加, 免疫应答异常等有关[5] [6]。ICS 治疗与 COPD 患者肺炎风险显著增加相关。ICS 对人肺宿主防御的作用, 通过几种生物学途径起作用, 如对巨噬细胞功能的抑制作用, 细胞因子产生和一氧化氮表达的减少, 这可能导致无法控制感染。同样, ICS 也增加了严重肺炎的风险[7]。在老年 COPD 患者中, 吸入皮质类固醇的使用与肺炎住院和肺炎住院后 30 天内死亡的过度风险相关[8]。

肺胀的基本病机多为正气亏虚, 邪气阻滞, 肺失宣肃, 发为喘促。目前国内中医界对本病的病因病机、辨证论治已达成共识: 本虚标实为 COPD 的主要病理变化, 正虚积损为 COPD 的主要病机[9]。而阳气亏虚作为肺胀的基本病机屡见报道。肺卫阳气不足, 肺易生痰饮等阴邪; 本病另一个关键因素即为阴邪。肺胀起病之初, 多因肺气失于宣肃, 气机不畅, 化而生痰, 且由前文所述, 肺胀之人, 机体阳气不足, 阳虚生饮, 痰饮阻肺, 肺气不畅, 则发为咳喘。后肺病日久, 病邪入络, 则为瘀血, 痰饮、瘀血互为影响, 此则为肺胀之阴邪。杨仁旭教授认为[10], 本病病机多为久病肺虚, 痰瘀潴留, 肺不敛降, 以致气机壅滞于肺, 指出痰瘀是本病的关键病理产物, 在临床诊治实践中尤其重视痰浊和瘀血在肺胀病势发展过程中的作用。而脓毒症以阳虚阴盛为核心病机。脓毒症进展到脏腑功能虚损阶段, 此时多为阳气不足, 阴邪弥漫, 正邪交争, 阴邪弥漫盛于内, 阳气耗损浮于外, 脏腑虚损, 从而呈现邪毒内侵, 脏腑亏虚。丁鹏[11]等根据伤寒六经辨证体系认识到感染性疾病进展到“三阴病”阶段, 即脏腑功能障碍时, 则是为脓毒症, 此时主要病机为阳气不足, 阴邪弥漫。因此两病之间病机相合, 肺胀之人, 阳气亏虚, 机体素有阴邪, 且易感外界之阴邪, 内外邪气相合, 则阴邪内盛。伤寒六经辨证中, 素体阳虚之人, 感邪后则易直中三阴, 发为三阴之病, 若进一步邪盛正虚, 出现脏腑功能虚损等情况, 则为脓毒症[12] [13]。且肺胀之人, 素有肺气亏虚, 而据肺的生理结构和功能, 肺为华盖, 且为娇脏, 故肺相较于其他脏腑, 更易感邪。

本研究存在一些局限性。首先, 我们的 GWAS 数据主要来源于欧洲人群(UK Biobank), 这可能导致结果在其他人群(如亚洲或非洲人群)中的普适性受限。其次, 虽然我们使用了严格的工具变量筛选标准, 但仍可能存在未被识别的残留混杂。第三, GWAS 数据的样本量虽然较大, 但对于某些亚组分析可能仍显不足。未来研究应当纳入更多样化的人群数据, 以验证本研究发现是否具有跨人群的普遍性。

5. 结语

在本研究中, 我们通过两样本孟德尔随机化方法, 分析显示慢性阻塞性肺疾病易于导致脓毒症, 且笔者认为“阳气不足, 阴邪弥漫”的理论能够解释这一关联。我们的研究结果提示, COPD 患者感染后, 更易发生发展为脓毒症。这一发现为临床实践提供了新的视角, 强调了在 COPD 患者中加强对脓毒症的

预防和早期识别的重要性。未来的研究应进一步探讨 COPD 与脓毒症之间的潜在生物机制, 并考虑其他可能的影响因素, 如环境因素和遗传易感性, 以便为制定更有效的干预措施提供依据。同时, 基于中医学理论的研究方法也值得在现代医学研究中进一步探索, 以期对慢性疾病的综合管理提供新的思路。

参考文献

- [1] Sethi, S. (2010) Infection as a Comorbidity of COPD. *European Respiratory Journal*, **35**, 1209-1215. <https://doi.org/10.1183/09031936.00081409>
- [2] Matkovic, Z. and Miravitlles, M. (2013) Chronic Bronchial Infection in COPD. Is There an Infective Phenotype? *Respiratory Medicine*, **107**, 10-22. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2012.10.024>
- [3] Decramer, M., Janssens, W. and Miravitlles, M. (2012) Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *The Lancet*, **379**, 1341-1351. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(11\)60968-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(11)60968-9)
- [4] Vestbo, J., Hurd, S.S., Agustí, A.G., Jones, P.W., Vogelmeier, C., Anzueto, A., et al. (2013) Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **187**, 347-365. <https://doi.org/10.1164/rccm.201204-0596pp>
- [5] Zeng, X., Yang, H., Yang, Y., Gu, X., Ma, X. and Zhu, T. (2021) Associations of Clinical Characteristics and Intestinal Flora Imbalance in Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients and the Construction of an Early Warning Model. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **16**, 3417-3428. <https://doi.org/10.2147/copd.s330976>
- [6] 彭海英, 刘宇鹏. 肠道菌群失调与脓毒症关系研究进展[J]. 创伤与急危重病医学, 2022, 10(4): 310-312.
- [7] Yang, M., Du, Y., Chen, H., Jiang, D. and Xu, Z. (2019) Inhaled Corticosteroids and Risk of Pneumonia in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *International Immunopharmacology*, **77**, Article 105950. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.105950>
- [8] Ernst, P., Gonzalez, A.V., Brassard, P. and Suissa, S. (2007) Inhaled Corticosteroid Use in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and the Risk of Hospitalization for Pneumonia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **176**, 162-166. <https://doi.org/10.1164/rccm.200611-1630oc>
- [9] 张春, 吴文笛, 杨秀美, 等. 温阳固本宣肺化痰汤治疗稳定期慢性阻塞性肺疾病阳虚证临床研究[J]. 云南中医中药杂志, 2022, 43(8): 35-38.
- [10] 张玉龙, 刘震东, 姚小青, 等. 杨仁旭教授辨治肺胀经验[J]. 四川中医, 2024, 42(4): 1-3.
- [11] 丁鹏, 龙坤兰, 张楷晨, 等. 基于“阳气不足、阴邪弥漫”为核心病机的脓毒症理论探讨[J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(1): 99-102.
- [12] 贺玉姣. 补气温阳法治疗慢性阻塞性肺疾病的临床观察[D]: [硕士学位论文]. 武汉: 湖北中医药大学, 2016.
- [13] 张敬宜, 张强, 袁玉丰. 温阳法论治脓毒症研究进展[J]. 内蒙古中医药, 2023, 42(9): 161-163.