



2型气道炎症性疾病潜在分子靶点的孟德尔随机化分析*

蒋子涵^①, 孟娟, 刘世喜^{①△}

四川大学华西医院耳鼻咽喉头颈外科(成都610041)

【摘要】目的 通过孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)及共定位分析,系统探索2型气道炎症性疾病潜在的病理分子和治疗靶点。**方法** 本研究以4302个可用药血浆蛋白作为暴露因素,利用其顺式表达数量性状位点(cis-expression quantitative trait loci, cis-eQTL)作为工具变量,进行转录水平MR分析。疾病结局数据集来源于英国生物银行和芬兰队列,分别用于发现分析和重复验证。对于成功验证的蛋白,进一步使用顺式蛋白质数量性状位点(cis-protein quantitative trait loci, cis-pQTL)进行蛋白水平MR分析。结合共定位分析、反向MR分析及中介分析,探讨这些血浆蛋白与过敏性鼻炎(allergic rhinitis, AR)、哮喘(asthma, AS)和鼻息肉(nasal polyps, NP)的关联。**结果** 对2528个蛋白进行了cis-eQTL MR分析,发现10个与AR相关的蛋白(TLR10、ERBB3、PNMT等),7个与AS相关的蛋白(ERBB3、SLC40A1、PRKCQ等),3个与NP相关的蛋白(IL18RAP、AXL、ERBB3)。cis-pQTL MR分析显示,IL18RAP与较低的NP疾病风险相关,ERBB3与较低的AR、AS和NP疾病风险相关。共定位分析结果支持ERBB3与AR的关联($pp.H4=0.910$)。中介分析显示,ERBB3与AR、AS的关联由嗜酸性粒细胞介导,中介效应比例分别为12.51%和17.64%。**结论** 本研究揭示了2型气道炎症性疾病独有和共有的分子靶点,其中ERBB3可能是AR、AS和NP共有的保护性因素及生物标志物。

【关键词】 鼻炎, 变应性 哮喘 鼻息肉 血蛋白质类 孟德尔随机化分析

Mendelian Randomization Analysis of Potential Molecular Targets for Type 2 Airway Inflammatory Diseases

JIANG Zihan^①, MENG Juan, LIU Shixi^{①△}. Department of Otorhinolaryngology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

△ Corresponding author, E-mail: liusx999@163.com

This study was supported by the Sichuan Science and Technology Program (No. 2024YFFK0244) and the National Key Clinical Specialties Fund (No. TJZ202303).

【Abstract】Objective To systematically identify potential pathological molecular and therapeutic targets for type 2 airway inflammatory diseases using Mendelian randomization (MR) and co-localization analysis. **Methods** This study analyzed 4,302 druggable plasma proteins as exposure factors and performed transcriptional MR analysis using their cis-expression quantitative trait loci (cis-eQTL) as instrumental variables. Disease outcome datasets from the UK Biobank and Finnish Cohort were used for discovery and replication validation, respectively. For proteins successfully validated, cis-protein quantitative trait loci (cis-pQTL) were further used for protein-level MR analysis. By combining co-localization analysis, reverse MR analysis, and mediation analysis, we investigated the association of these plasma proteins with allergic rhinitis (AR), asthma (AS), and nasal polyps (NP). **Results** cis-eQTL MR analysis of 2528 proteins identified 10 proteins associated with AR (TLR10, ERBB3, PNMT, etc.), 7 associated with AS (ERBB3, SLC40A1, PRKCQ, etc.), and 3 associated with NP (IL18RAP, AXL, ERBB3). cis-pQTL MR analysis showed that IL18RAP was associated with lower NP disease risk, while ERBB3 was associated with lower risks of AR, AS, and NP. Co-localization analysis supported the association between ERBB3 and AR ($pp.H4 = 0.910$). Mediation analysis revealed that the associations between ERBB3 and AR/AS were mediated by eosinophils, with mediation effects accounting for 12.51% and 17.64% of the observed associations, respectively. **Conclusion** This study identified unique and shared molecular targets for type 2 airway inflammatory diseases, with ERBB3 potentially serving as a shared protective factor and biomarker for AR, AS, and NP.

【Key words】 Rhinitis, allergic Asthma Nasal polyps Blood proteins Mendelian randomization analysis

* 四川省科技厅重点研发项目(No. 2024YFFK0244)和国家临床重点专科建设项目(No. TJZ202303)资助

△ 通信作者, E-mail: liusx999@163.com

出版日期: 2026-01-20

2型气道炎症性疾病是一类影响上、下气道的慢性非感染性炎症性疾病,包括过敏性鼻炎(allergic rhinitis, AR)、哮喘(asthma, AS)及鼻息肉(nasal polyps, NP)等。这些疾病以Th2免疫反应为主要特征,包括白细胞介素(interleukin,

IL)-4、IL-5、IL-13等细胞因子分泌增加,嗜酸性粒细胞浸润等。临床患者常并发两种以上的疾病。目前针对2型气道炎症性疾病的治疗手段仍较为有限。症状控制不佳、频繁复发和疾病进展不仅严重影响患者生活质量,还可能使患者面临反复手术干预的风险^[1]。靶向IgE、胸腺基质淋巴细胞生成素(thymic stromal lymphopoietin, TSLP)、IL-33、2型细胞因子及其受体的单克隆抗体在特定人群中显示出一定的治疗效果,但在临床实际应用中仍未能完全满足治疗需求^[2-5]。因此,进一步探索疾病的病理生理机制和治疗靶点仍然具有重要的临床意义。

孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)研究利用与暴露因素高度相关的遗传变异,评估其与疾病结局之间的潜在因果关系,从而减少混杂因素和反向因果关系带来的偏倚^[6-7]。该方法可用于识别疾病的病因,深化对其病理机制的理解,并探索新的药物靶点。顺式数量性状位点(cis-quantitative trait loci, cis-QTL)是位于目标基因上游或下游100万碱基对(1Mb)范围内的遗传位

点,可调控基因表达水平(cis-eQTL)或蛋白表达水平(cis-pQTL)^[8]。因其与目标基因座的物理邻近性和调控关系,cis-QTL常被作为MR研究中理想的工具变量。

本研究整合MR分析和共定位分析,使用cis-eQTL和cis-pQTL作为工具变量,系统评估可用药血浆蛋白与疾病结局的关联性,旨在寻找2型气道炎症性疾病的潜在病理因素及治疗靶点。

1 资料与方法

1.1 研究设计

研究设计如图1所示。首先,以4302种血浆蛋白作为暴露因素,以cis-eQTL为工具变量,用MR分析其转录水平与2型气道炎症性疾病(AR、AS和NP)之间的关系。疾病结局数据来自英国生物银行(UK Biobank, UKB)和芬兰队列(FinnGen),分别用于发现分析和重复验证。发现分析显示具有统计学意义的蛋白将进入重复验证。对于通过重复验证的蛋白,进一步采用cis-pQTL进行MR分

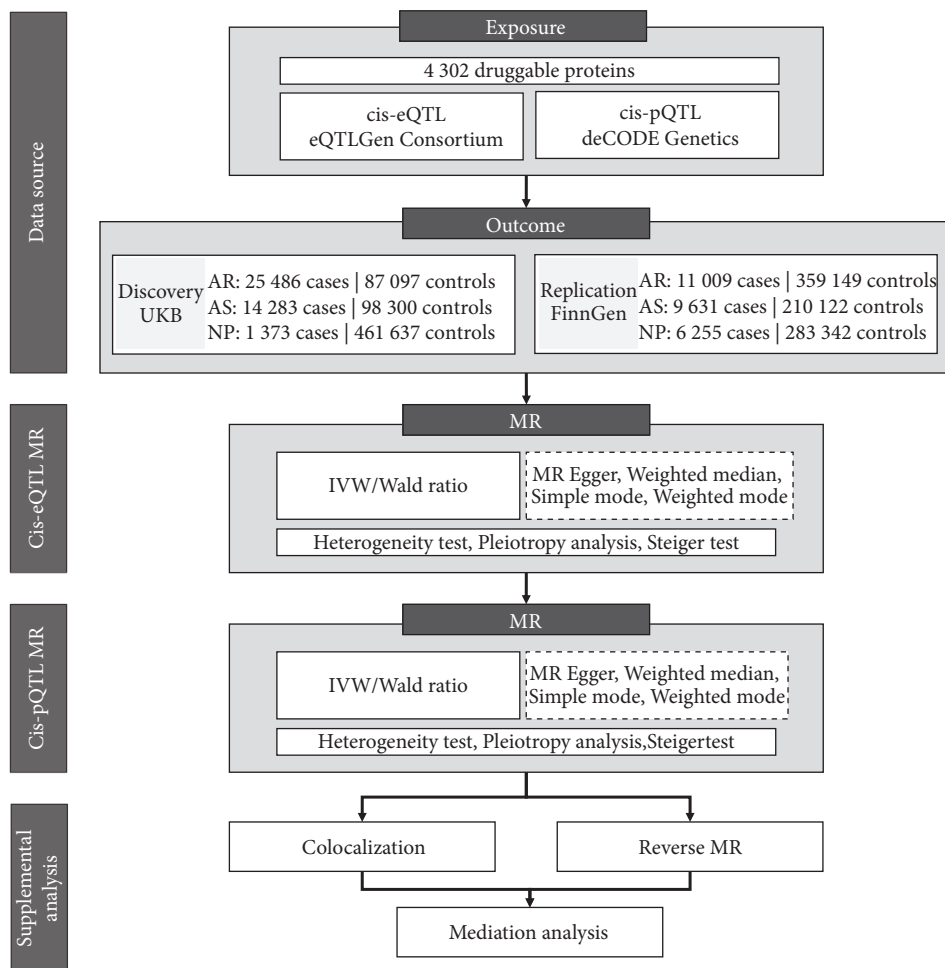


图 1 研究设计示意图

Fig 1 Research design diagram

IVW: inverse-variance weighted.

析,以验证蛋白水平与疾病的关联性。为提高关联的可靠性,本研究进行了反向MR分析和共定位分析。最后,通过中介分析探讨中介因素嗜酸性粒细胞计数在蛋白-疾病关联中的作用。

1.2 暴露因素数据集

本研究的暴露因素包含4 302种可用药的血浆蛋白质^[9]。蛋白质的cis-eQTL数据来源于eQTLGen联盟^[10]。该研究在31 684例血液样本中检测了19960个基因的转录水平。其cis-eQTL的定义为:与目标基因相关性具有统计学意义,即错误发现率(false discovery rate, FDR)多重检验校正后 $P_{FDR}<0.05$;位于基因座 ± 1 Mb范围内^[10]。作为工具变量的cis-eQTL需位于相应基因 ± 100 kb范围内。为避免连锁不平衡(linkage disequilibrium, LD)的影响,基于1000 Genomes计划欧洲人群数据($r^2<0.1$, clump distance=5 000 kb)进行单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)筛选^[11]。对于在cis-eQTL MR分析中具有统计学意义的蛋白,提取其对应的cis-pQTL,并采用相同的方法进行MR分析。cis-pQTL来源于deCODE研究中SMP标准化处理后的数据^[12]。该研究在35 559名冰岛人中检测了2720万个遗传变异与4719种血浆蛋白水平的关联性。此外,为避免因人类白细胞抗原区域的高度LD导致的假阳性,本研究排除了位于该区域的基因。

1.3 疾病结局数据集

发现分析的疾病结局数据来源于UKB的全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS)汇总结果^[13]。其中,AR和AS病例纳入标准为受试者自报的“医生诊断的花粉症或过敏性鼻炎”和“医生诊断的哮喘”病史。NP病例则根据住院记录中的国际疾病分类(International Classification of Diseases, ICD)代码“J33.9”进行筛选。在重复验证阶段,3种疾病的数据均来自FinnGen r9数据库。病例的定义基于出院诊断或死亡记录中的ICD-8(NP: 505)、ICD-9(AR: 477; NP: 471)或ICD-10(AR: J30.10、J30.19、J30.2、J30.3、J30.4; AS: J45.0; NP: J33)代码。关于结局数据集的详细信息见网络资源附件表S1。

1.4 MR分析

本研究采用逆方差加权法(inverse variance weighted, IVW)估算暴露因素与疾病结局之间的MR关联^[14],将MR Egger回归、加权中位数(weighted median)、简单模型(simple mode)和加权模型(weighted mode)4种方法分析的结果作为参考。若不同方法算得结果一致,则表明结果可靠性较高。对于仅有一个工具变量的暴露因素,采用Wald比值法进行分析。在cis-eQTL的发现分析阶段,为了控制多重检验带来的假阳性,所有P值均经过FDR校

正(Benjamini-Hochberg法), $P_{FDR}<0.05$ 被认为差异有统计学意义。在重复验证阶段,cis-pQTL分析、双向MR和中介分析中, $P<0.05$ 亦被视为差异有统计学意义。

采用MR Egger和IVW的Cochrane Q检验评估工具变量间的异质性。若某一暴露因素的工具变量在两种方法中的异质性均有统计学意义($P<0.05$),则在后续分析中将其排除。通过MR-Egger回归截距项评估水平多效性,采用Steiger检验确认暴露与疾病结局之间的因果关联方向。所有MR分析均在R 4.3.1软件中使用“TwoSampleMR”程序包完成。

1.5 共定位分析

在pQTL数据集中,以每个目标蛋白质的P值最小的pQTL为中心,提取 ± 500 kb区域内的所有SNP,进行近似贝叶斯因子共定位分析。共定位分析评估5种互斥假设:H0:该区域与任意变量无遗传关联;H1:仅暴露因素存在遗传关联;H2:仅结局变量存在遗传关联;H3:暴露和结局变量存在关联但由不同的因果变异引起;H4:暴露和结局变量存在关联且共享同一因果变异。采用默认先验概率:H1和H2为 $1e-04$,H4为 $1e-05$ ^[15]。H4后验概率(pp.H4) >0.8 视为共定位的判定标准。共定位分析使用“coloc”程序包完成。

1.6 中介分析

组织和外周血嗜酸性粒细胞增多是2型炎症的主要特征之一^[16]。本研究采用两步法MR计算外周血嗜酸性粒细胞计数在暴露-疾病关联中的潜在中介效应^[17-18]。中介效应比例为中介效应与总效应的比值。外周血嗜酸性粒细胞计数数据集来源于独立的BioVU队列,包含30 322名受试者数据^[19]。

2 结果

2.1 cis-eQTL MR分析结果

在4302个血浆蛋白中,2715个蛋白具有cis-eQTL,2644个蛋白具有 ± 100 kb内的cis-eQTL工具变量。经过LD筛选后,最终保留来源于2528个蛋白的26 722个cis-eQTL作为转录水平MR分析的工具变量(见网络资源附件表S2)。

在cis-eQTL MR分析中,共鉴定出56个蛋白与AR疾病风险相关,其中12个蛋白在FinnGen数据集中得到验证(图2A、图3A)。成功验证的蛋白包括TLR10[比值比(odds ratio, OR):1.072,95%置信区间(confidence interval, CI):1.048~1.096]、ERBB3(OR:0.952,95%CI:0.934~0.970)、PNMT(OR:1.199,95%CI:1.102~1.304)等。其中,EDEM2未通过异质性检验,TAPBPL未通过水平多效性检验,被排除在后续分析之外。

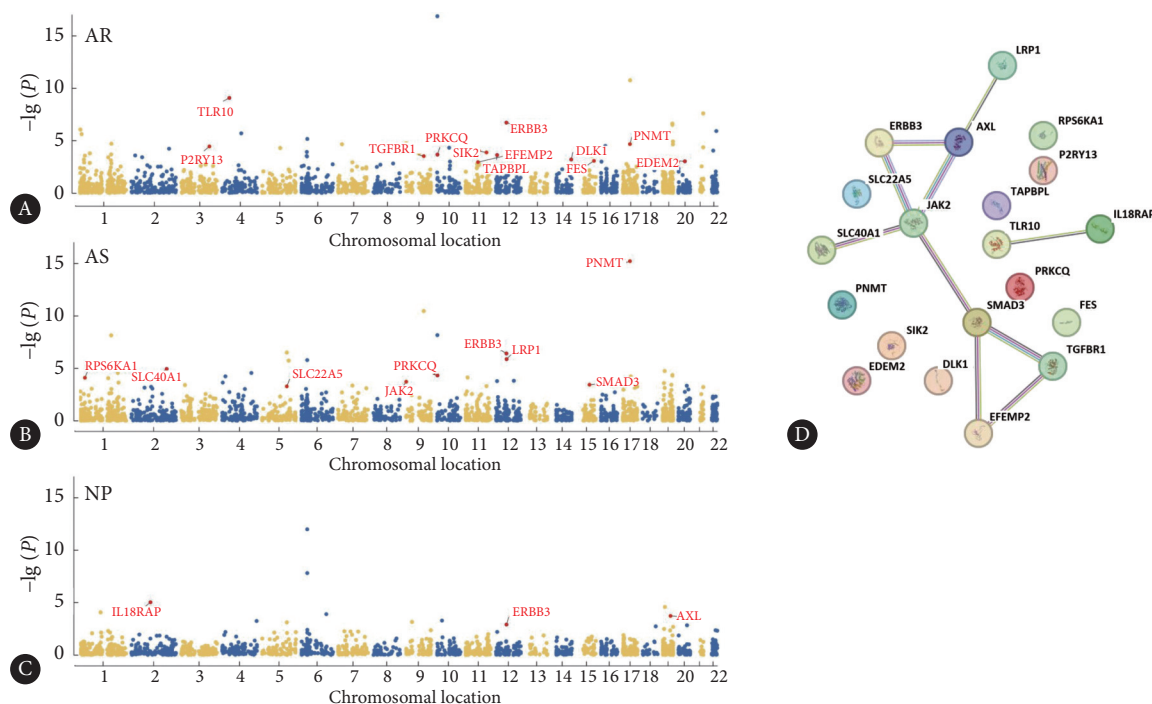


图 2 cis-eQTL MR分析结果示意图

Fig 2 Schematic diagram of cis-eQTL MR analysis results

P2RY13: purinergic receptor P2Y13; TLR10: toll like receptor 10; TGFBRI: transforming growth factor beta receptor 1; PRKCQ: protein kinase C theta; SIK2: salt inducible kinase 2; TAPBPL: TAP binding protein like; EFEMP2: EGF containing fibulin extracellular matrix protein 2; ERBB3: erb-b2 receptor tyrosine kinase 3; DLK1: delta like non-canonical Notch ligand 1; FES: FES proto-oncogene, tyrosine kinase; PNMT: phenylethanolamine N-methyltransferase; EDEM2: ER degradation enhancing alpha-mannosidase like protein 2; RPS6KA1: ribosomal protein S6 kinase A1; SLC40A1: solute carrier family 40 member 1; SLC22A5: solute carrier family 22 member 5; JAK2: Janus kinase 2; LRP1: LDL receptor related protein 1; SMAD3: SMAD family member 3; IL18RAP: interleukin 18 receptor accessory protein; AXL: AXL receptor tyrosine kinase. Manhattan plots illustrate the associations between gene expression levels and outcomes, including AR (A), AS (B), and NP (C), in the discovery analyses. The horizontal axis indicates the chromosome where each gene is located, and the vertical axis shows the associated $-\lg(P)$. Each dot represents a single gene. Genes labeled in red were successfully replicated. D, The protein interactions between significant genes of AR, AS, and NP.

在AS的分析中, 51个蛋白在发现分析中达到检验阈值。其中, 9个蛋白得到成功验证(图2B、图3B), 包括PNMT(OR: 1.317, 95%CI: 1.232 ~ 1.408)、LRP1(OR: 1.200, 95%CI: 1.115 ~ 1.292)、ERBB3(OR: 0.963, 95%CI: 0.949 ~ 0.977)等。SLC22A5和SMAD3的工具变量未通过异质性检验, 后者还存在水平多效性。此外, Steiger检验提示LRP1和PNMT可能存在因果方向倒置。

发现分析共识别出5个蛋白与NP相关, 包括IL18RAP、AXL、ALDH8A1、CARM1和CD53。仅IL18RAP和AXL得到验证。考虑到上述结果显示ERBB3和PRKCQ的表达水平同时与AR和AS相关, 本研究额外探讨了二者在NP中的作用。在UKB数据集中, ERBB3仅有1个可用的工具变量, Wald比率法计算的OR为0.998(95%CI: 0.997 ~ 0.999, 见图2C和图3C)。在FinnGen数据集中, ERBB3具有6个工具变量, IVW结果具有统计学意义(OR: 0.634, 95%CI: 0.529 ~ 0.759)。ERBB3与3种疾病关联的详细结果见表1。PRKCQ与NP的关联在UKB数据集中不具有统计学意义, 但在FinnGen数据集中具有统计学意义。不同

MR模型的计算结果详见网络资源附件表S3。STRING数据库分析显示, 这些蛋白质之间存在相互作用(图2D)。

2.2 cis-pQTL MR分析结果

对于AR, 仅ERBB3和DLK1具有可用的cis-pQTL工具变量。ERBB3蛋白水平与AR的关联在UKB数据集中得到了进一步验证(OR: 0.909, 95%CI: 0.874 ~ 0.944)(图4A)。

对于AS, ERBB3和RPS6KA1具有cis-pQTL工具变量。ERBB3在UKB(OR: 0.940, 95%CI: 0.911 ~ 0.969)和FinnGen(OR: 0.680, 95%CI: 0.490 ~ 0.944)数据集中与AS的关联均具有统计学意义(图4B)。

对于NP, IL18RAP与NP之间仍然保持负相关(OR: 0.998, 95%CI: 0.996 ~ 0.999)。ERBB3蛋白水平在UKB和FinnGen数据集中均与NP低风险相关(图4C)。cis-pQTLs工具变量和详细的MR结果见网络资源附件表S4和表S5。

2.3 共定位分析与反向MR分析

基于上述结果, 本研究对ERBB3进行了共定位分析。ERBB3与AR的共定位分析显示 $pp.H4$ 为0.910, 支持两者共享同一因果变异(表2)。rs2292238是最可能的因

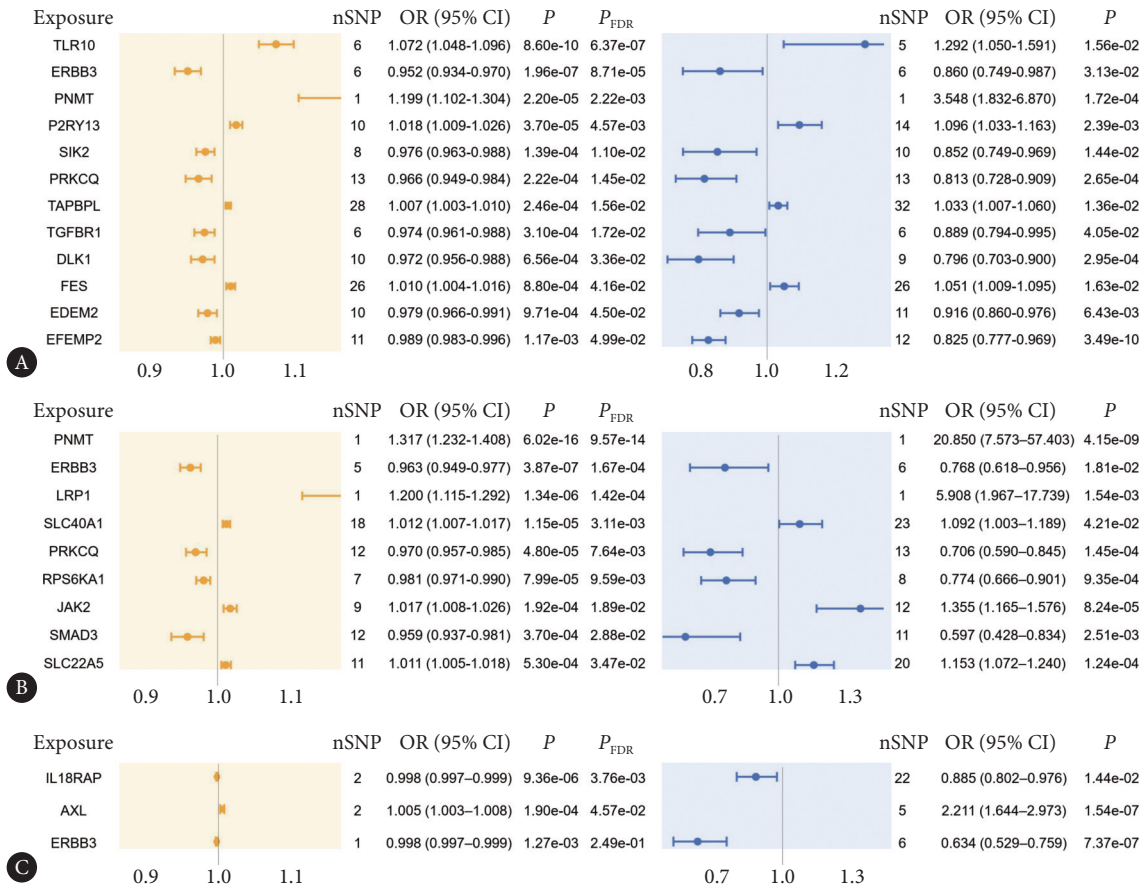


图 3 AR (A)、AS (B) 和 NP (C) 的 cis-eQTL MR 分析结果森林图

Fig 3 Forest plot of the cis-eQTL MR analysis results for AR (A), AS (B), and NP (C)

nSNP: number of single nucleotide polymorphism; OR: odds ratio; FDR: false discovery rate. The areas highlighted in yellow represent results from the discovery analyses, and the areas in blue represent results from the replication analyses.

表 1 ERBB3 cis-eQTL MR 分析的详细结果

Table 1 Detailed results of ERBB3 cis-eQTL MR analysis

Outcome	UK Biobank dataset					FinnGen dataset			
	nSNP	Method	OR (95% CI)	P	P _{FDR}	nSNP	Method	OR (95% CI)	P
AR	6	IVW	0.952 (0.934-0.970)	1.96e-07	8.71e-05	6	IVW	0.860 (0.749-0.987)	3.13e-02
	6	MR Egger	0.967 (0.884-1.059)	5.10e-01	9.96e-01	6	MR Egger	0.979 (0.499-1.923)	9.54e-01
	6	Weighted median	0.950 (0.932-0.969)	1.84e-07	7.39e-05	6	Weighted median	0.853 (0.734-0.992)	4.55e-02
	6	Simple mode	0.955 (0.919-0.992)	6.35e-02	9.90e-01	6	Simple mode	0.881 (0.656-1.183)	4.60e-01
	6	Weighted mode	0.950 (0.932-0.968)	3.19e-03	4.01e-01	6	Weighted mode	0.857 (0.727-1.001)	1.34e-01
AS	5	IVW	0.963 (0.949-0.977)	3.87e-07	1.67e-04	6	IVW	0.768 (0.618-0.956)	1.81e-02
	5	MR Egger	0.940 (0.854-1.035)	2.98e-01	9.99e-01	6	MR Egger	0.869 (0.264-2.864)	8.29e-01
	5	Weighted median	0.960 (0.944-0.976)	8.53e-07	4.09e-04	6	Weighted median	0.779 (0.612-0.991)	3.95e-02
	5	Simple mode	0.960 (0.930-0.992)	7.08e-02	9.91e-01	6	Simple mode	0.828 (0.534-1.283)	4.19e-01
	5	Weighted mode	0.958 (0.942-0.974)	6.91e-03	6.88e-01	6	Weighted mode	0.771 (0.586-0.998)	8.38e-02
NP	1	Wald ratio	0.998 (0.997-0.999)	1.27e-03	2.49e-01	6	IVW	0.634 (0.529-0.759)	7.37e-07
						6	MR Egger	0.732 (0.288-1.864)	5.49e-01
						6	Weighted median	0.622 (0.504-0.766)	8.11e-06
						6	Simple mode	0.851 (0.548-1.321)	4.82e-01
						6	Weighted mode	0.604 (0.485-0.754)	6.55e-03

nSNP: number of single nucleotide polymorphism; OR: odds ratio; FDR: false discovery rate.

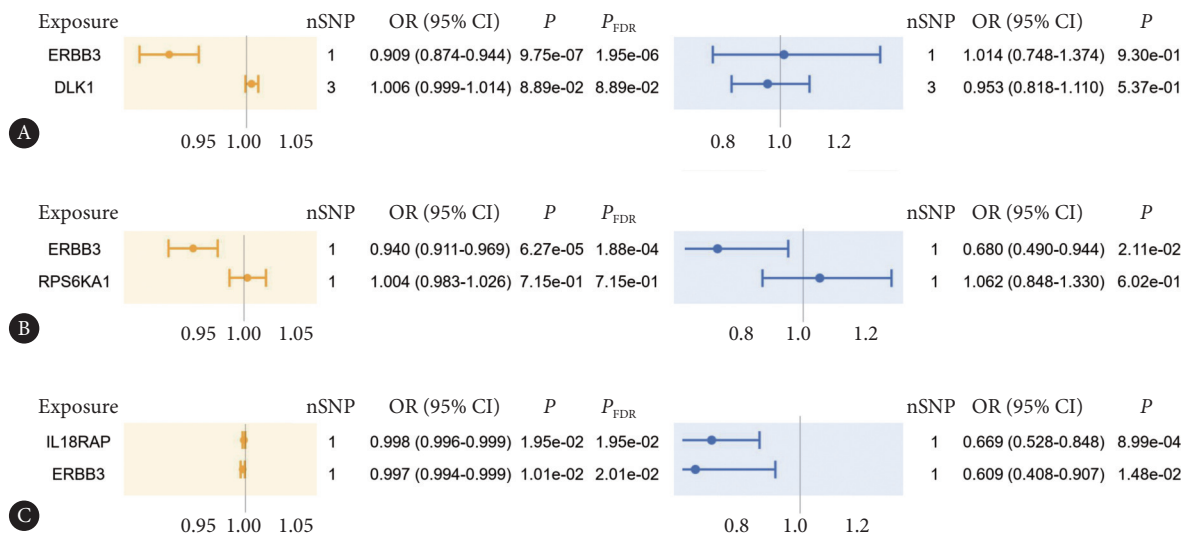


图 4 AR (A) 、AS (B) 和NP (C) 的cis-pQTL MR分析结果森林图
Fig 4 Forest plot of the cis-pQTL MR analysis results for AR (A), AS (B), and NP (C)

nSNP: number of single nucleotide polymorphisms; OR: odds ratio; FDR: false discovery rate. The areas highlighted in yellow represent results from the discovery analyses, and the areas in blue represent results from replication.

表 2 ERBB3共定位分析结果

Table 2 ERBB3 colocalization analysis results

Outcomes	SNPs	pp.H0	pp.H1	pp.H2	pp.H3	pp.H4
AR	1297	1.76e-24	0.000	7.82e-22	0.090	0.910
AS	360	5.80e-23	0.007	8.51e-21	0.989	0.004
NP	360	8.58e-21	0.997	1.28e-23	0.001	0.001

果变异位点(SNP,pp.H4=0.800)。ERBB3与AS的pp.H3为0.989,表明ERBB3与AS相关,但具有不同的因果变异位点(网络资源附件图S1)。在反向MR分析中,ERBB3与3种疾病之间均没有逆向关联。

表 3 嗜酸性粒细胞在ERBB3与疾病关联中的中介作用

Table 3 Mediating role of eosinophils in the association between ERBB3 and disease

Outcome	Effect of eos on outcomes [#]		Mediation effect		Mediation proportion
	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P	
AR	1.058 (1.034-1.090)	2.00e-04	0.989 (0.980-0.997)	1.14e-02	12.51%
AS	1.052 (1.023-1.081)	6.00e-04	0.990 (0.979-0.999)	4.20e-02	17.64%
NP	1.003(1.001-1.006)	2.80e-02	0.999 (0.998-1.001)	9.70e-02	—

OR: odds ratio; eos: eosinophils; [#] IVW.

3 讨论

本研究结合MR和共定位分析探讨了2型气道炎症疾病AR、AS和NP的致病机制和治疗靶点。通过转录水平MR分析,检验了2528个血浆药靶蛋白与疾病的关联,鉴定出10个、7个、3个分别与AR、AS、NP相关的蛋白。值

2.4 中介分析

上述结果显示ERBB3与较低的AR、AS和NP疾病风险相关,本研究通过两步法MR探索这种效应是否由嗜酸性粒细胞介导(嗜酸性粒细胞的工具变量见网络资源附件表S6)。结果显示(表3),外周血嗜酸性粒细胞计数在AR($P=2.00e-04$)、AS($P=6.00e-04$)和NP($P=2.80e-02$)中的致病作用在第一步MR中得到了确认。与此同时,ERBB3与外周血嗜酸性粒细胞计数呈负相关(OR: 0.815, 95%CI: 0.687 ~ 0.961, $P=1.20e-02$)。嗜酸性粒细胞对ERBB3与AR($P=1.14e-02$)和AS($P=4.20e-02$)的中介效应具有统计学意义,分别占AR和AS总效应的12.51%和17.64%。

得注意的是,DLK1、EFEMP2、FES、P2RY13、SIK2与AR的关联,以及ERBB3、IL18RAP与NP的关联均为首次报道。蛋白水平MR分析发现IL18RAP与NP低风险相关,而ERBB3与AR、AS和NP低风险相关。

本研究的一个主要发现是,ERBB3与较低的AR和AS风险相关,并且与较低的NP风险呈中等相关。该结果

在cis-pQTL MR和共定位分析中得到了进一步验证。这些发现提示, ERBB3可能通过2型炎症的共有病理因素影响3种疾病的发病风险。

嗜酸性粒细胞已被证明在2型炎症性疾病中具有重要作用。一项包括91项研究的Meta分析报告了高水平血液嗜酸性粒细胞计数与并发AR和AS之间的相关性^[20]。嗜酸性粒细胞炎症标志物呼出气一氧化氮目前已广泛用于诊断和监测哮喘^[21-22]。嗜酸性粒细胞性NP也逐渐成为主要的病理亚型^[23-26]。基于这一背景, 本研究分析了血液嗜酸性粒细胞在ERBB3与疾病结局之间的中介效应。结果表明, ERBB3不仅与3种疾病直接负相关, 还通过嗜酸性粒细胞间接地影响AR和AS的风险。

ERBB3, 也叫HER3, 是表皮生长因子受体家族的成员。它形成异二聚体后获得强大的磷酸化信号传导能力, 可介导细胞增殖和分化^[27]。有文献报道, ERBB3通过与其配体neuregulin结合, 参与了人类胎儿肺的发育^[28]。此外, neuregulin-ERBB2/ERBB3信号通路有助于维持气道上皮的完整性, 包括调节细胞间通透性和紧密连接^[29]。从组织生理学来看, 在正常的人类气道上皮中, ERBB2-4分布于基底侧, 而其配体neuregulin则分布在顶侧。当上皮完整性被破坏时, neuregulin得以激活受体以恢复上皮的完整性^[30]。另一项研究表明, 与非吸烟者相比, 吸烟者气道ERBB3表达显著上调, 提示其在应对气道损伤时具有修复功能^[31]。这些发现从“上皮屏障假说”的角度支持ERBB3对2型气道炎症的潜在保护作用^[32-33]。

尽管目前没有文献专门探讨ERBB3与气道炎症中嗜酸性粒细胞的关联, 但一项关于嗜酸性食管炎的研究曾发现, 在2型细胞因子IL-13的刺激下, 人类食管上皮细胞ERBB3的表达显著减少^[34]。类似地, 另一项嗜酸性结肠炎的多中心研究对患者和对照组结肠活检样本进行了转录组测序, 发现患者的ERBB3表达水平较低^[35]。这个研究团队在嗜酸性胃炎中也获得了一致的结果, 即ERBB3在患者中的表达水平较对照组更低^[36]。这些数据已公开(<https://egidexpress.research.cchmc.org/data/>)。尽管上述文献没有对ERBB3展开讨论, 但其数据与本研究结果一致。未来需要进一步研究局部组织和循环血中ERBB3在2型嗜酸性炎症中的病理生理学作用, 及其作为AR、AS和NP生物标志物或药物靶点的潜力。

但需要注意的是, ERBB3的表达升高可能与癌症的治疗耐药性和转移相关, ERBB3抑制剂现已批准用于癌症治疗^[37]。这可能会影响ERBB3作为2型气道炎症潜在药物靶点的价值。另一方面, 本研究结果也指出一个问题, 即抗ERBB3治疗是否可能使2型炎症性疾病风险升高。

除了ERBB3, PNMT和PRKCQ也与AR和AS疾病风险相关。PRKCQ是一种蛋白激酶, 参与T细胞受体信号传导和抗原呈递^[38]。一项多变量GWAS报道, PRKCQ内含子区域的rs2255088的次要等位基因与过敏性疾病的风险和发病年龄相关^[39]。另一项研究报道了PRKCQ与AS的关联, 并通过细胞局部共定位分析发现, 这一关联具有T细胞特异性^[40]。PNMT是一种苯乙醇胺N-甲基转移酶, 负责将去甲肾上腺素甲基化为肾上腺素。在本研究中, PNMT的表达水平与AR和AS高风险相关, 且其OR值较高。这是因为PNMT仅有一个工具变量, 该工具变量与疾病结局的关联极强。这种强关联也解释了Steiger检验中PNMT与AS的反向因果。但有研究曾通过基因敲除证实了PNMT在哮喘发生中的作用, 发现缺乏内源性肾上腺素的PNMT^{-/-}小鼠在卵蛋白致敏后几乎无法诱发AS表型, 而给予 β_2 -肾上腺素受体(β_2 AR)激动剂反而可诱发AS^[41]。该现象可能归因于 β_2 AR- β -arrestin信号通路的增强, 该通路是 β_2 AR活化的促炎机制之一^[42]。

TGFBR1与II型TGF- β 受体形成异源复合物, 并介导TGF- β 信号通路的传导。本研究发现TGFBR1在AR中具有保护作用, 这与既往研究认为TGF- β 在过敏反应中具有抗炎作用的观点一致^[43]。此外, 本研究结果也进一步支持了SMAD3对AS的保护性作用(尽管存在异质性)^[44], 以及JAK2对AS的促进作用^[45]。

本研究采用了eQTL和pQTL作为暴露因素, 并结合两个独立队列的GWAS数据作为结局变量, 提高了结果的稳健性。其次, 为增强MR分析结果的可靠性, 本研究应用了多种MR模型, 并进行了异质性检验、水平多效性检验和反向MR分析。此外, 共定位分析和中介分析不仅验证了MR分析中ERBB3与疾病的关联, 还对其潜在生物学机制提供了见解。

但本研究也存在局限性: ERBB3与NP的关联在UKB队列中经过多重校正后未达到严格的检验水平。笔者推测这一结果可能源于疾病结局数据中的混杂因素。本研究使用的NP数据集中的病例来源于ICD-10“J33.9未特指的鼻息肉”, 该编码仅为“J33鼻息肉”下的一个亚类。这可能导致部分符合其他J33亚类诊断的患者被归类至对照组, 从而掩盖潜在的关联信号。此外, 该数据集中SNP数量少于其他数据集, 导致可用的工具变量较少, 从而降低了统计检验的效能。

综上, 本研究鉴定了2型气道炎症性疾病的特异性和共同的分子靶点。其中, ERBB3是AR、AS和NP共有的潜在生物标志物和保护因素。未来的研究需要在不同人群中验证这些发现, 并结合基础实验进一步研究蛋白与疾

病间的病理机制。

* * *

作者贡献声明 蒋子涵负责论文构思、数据审编、正式分析、调查研究 and 初稿写作, 孟娟负责经费获取、研究方法、提供资源、监督指导和审读与编辑写作, 刘世喜负责研究方法、提供资源、监督指导和审读与编辑写作。所有作者已经同意将文章提交给本刊, 且对将要发表的版本进行最终定稿, 并同意对工作的所有方面负责。

Author Contribution JIANG Zihan is responsible for conceptualization, data curation, formal analysis, investigation, and writing--original draft. MENG Juan is responsible for funding acquisition, methodology, resources, supervision, and writing--review and editing. LIU Shixi is responsible for methodology, resources, supervision, and writing--review and editing. All authors consented to the submission of the article to the Journal. All authors approved the final version to be published and agreed to take responsibility for all aspects of the work.

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

Declaration of Conflicting Interests All authors declare no competing interests.

参 考 文 献

- [1] 姚爽, 姜鸿飞. 慢性鼻窦炎的内在型研究进展及精准医疗. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2022, 36(3): 20-29. doi: 10.6040/j.issn.1673-3770.0.2021.561.
- [2] AKENROYE A, LASSITER G, JACKSON J W, *et al.* Comparative efficacy of mepolizumab, benralizumab, and dupilumab in eosinophilic asthma: a Bayesian network meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*, 2022, 150(5): 1097-1105. e12. doi: 10.1016/j.jaci.2022.05.024.
- [3] NOPSON T, LASSITER G, CHEN M L, *et al.* Comparative efficacy of tezepelumab to mepolizumab, benralizumab, and dupilumab in eosinophilic asthma: a Bayesian network meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*, 2023, 151(3): 747-755. doi: 10.1016/j.jaci.2022.11.021.
- [4] FONG W C G, AZIM A, KNIGHT D, *et al.* Real-world Omalizumab and Mepolizumab treated difficult asthma phenotypes and their clinical outcomes. *Clin Exp Allergy*, 2021, 51(8): 1019-1032. doi: 10.1111/cea.13882.
- [5] MENZIES-GOW A N, MCBRIEN C, UNNI B, *et al.* Real World Biologic Use and Switch Patterns in Severe Asthma: Data from the International Severe Asthma Registry and the US CHRONICLE Study. *J Asthma Allergy*, 2022, 15: 63-78. doi: 10.2147/JAA.S328653.
- [6] SKRIVANKOVA V W, RICHMOND R C, WOOLF B A R, *et al.* Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology Using Mendelian Randomization: the STROBE-MR Statement. *JAMA*, 2021, 326(16): 1614-1621. doi: 10.1001/jama.2021.18236.
- [7] 曾凡英, 沈平, 郭伟杰, 等. 孟德尔随机化探索凝血功能与妊娠期糖尿病的因果关系. *四川大学学报(医学版)*, 2024, 55(4): 939-946. doi: 10.12182/20240760301.
- [8] ZENG F Y, SHEN P, GUO W J, *et al.* Exploring the causal relationship between coagulation function and gestational diabetes Mellitus through mendelian randomization. *J Sichuan Univ (Med Sci)*, 2024, 55(4): 939-946. doi: 10.12182/20240760301.
- [9] BYKOVA M, HOU Y, ENG C, *et al.* Quantitative trait locus (xQTL) approaches identify risk genes and drug targets from human non-coding genomes. *Hum Mol Genet*, 2022, 31(R1): R105-R113. doi: 10.1093/hmg/ddac208.
- [10] FINAN C, GAULTON A, KRUGER F A, *et al.* The druggable genome and support for target identification and validation in drug development. *Sci Transl Med*, 2017, 9(383): eaag1166. doi: 10.1126/scitranslmed.aag1166.
- [11] 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. *Nat Genet*, 2021, 53(9): 1300-1310. doi: 10.1038/s41588-021-00913-z.
- [12] AUTON A, BROOKS L D, DURBIN R M, *et al.* A global reference for human genetic variation. *Nature*, 2015, 526(7571): 68-74. doi: 10.1038/nature15393.
- [13] ELSWORTH B, MITCHELL R, RAISTRICK C, *et al.* MRC IEU UK Biobank GWAS pipeline version 2. (2019-02-20) [2025-01-18]. <https://doi.org/10.5523/bris.pnoat8cxo0u52p6ynfaekeigi>.
- [14] BURGESS S, BUTTERWORTH A, THOMPSON S G. Mendelian randomization analysis with multiple genetic variants using summarized data. *Genet Epidemiol*, 2013, 37(7): 658-665. doi: 10.1002/gepi.21758.
- [15] GIAMBARTOLOMEI C, VUKCEVIC D, SCHATD E E, *et al.* Bayesian test for colocalisation between pairs of genetic association studies using summary statistics. *PLoS Genet*, 2014, 10(5): e1004383. doi: 10.1371/journal.pgen.1004383.
- [16] KOLKHIR P, AKDIS C A, AKDIS M, *et al.* Type 2 chronic inflammatory diseases: targets, therapies and unmet needs. *Nat Rev Drug Discov*, 2023, 22(9): 743-767. doi: 10.1038/s41573-023-00750-1.
- [17] CARTER A R, SANDERSON E, HAMMERTON G, *et al.* Mendelian randomisation for mediation analysis: current methods and challenges for implementation. *Eur J Epidemiol*, 2021, 36(5): 465-478. doi: 10.1007/s10654-021-00757-1.
- [18] MACKINNON D P, LOCKWOOD C M, HOFFMAN J M, *et al.* A comparison of methods to test mediation and other intervening variable effects. *Psychol Methods*, 2002, 7(1): 83-104. doi: 10.1037/1082-989x.7.1.83.
- [19] DENNIS J K, SEALOCK J M, STRAUB P, *et al.* Clinical laboratory test-wide association scan of polygenic scores identifies biomarkers of complex disease. *Genome Medicine*, 2021, 13(1): 6. doi: 10.1186/s13073-020-00820-8.
- [20] BENSON V S, HARTL S, BARNES N, *et al.* Blood eosinophil counts in the general population and airways disease: a comprehensive review and meta-analysis. *Eur Respir J*, 2022, 59(1): 2004590. doi: 10.1183/13993003.04590-2020.
- [21] 李依娜, 刘春涛. 呼出气一氧化氮在成人支气管哮喘中的诊断价值: 系统回顾与Meta分析. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2021, 20(6): 416-423. doi: 10.7507/1671-6205.202105010.
- [22] LI Y N, LIU C T. Diagnostic value of exhaled nitric oxide in adult asthma: a systemic review and meta-analysis. *Chinese Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2021, 20(6): 416-423. doi: 10.7507/1671-6205.202105010.
- [23] DWEIK R A, BOGGS P B, ERZURUM S C, *et al.* An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 184(5): 602-615. doi: 10.1164/rccm.9120-11ST.
- [24] WANG W, GAO Y, ZHU Z, *et al.* Changes in the clinical and histological characteristics of Chinese chronic rhinosinusitis with nasal polyps over 11 years. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2019, 9(2): 149-157. doi: 10.1002/alr.22234.
- [25] KATOTOMICHELAKIS M, TANTILIPKORN P, HOLTAPPELS G, *et al.* Inflammatory patterns in upper airway disease in the same geographical area may change over time. *Am J Rhinol Allergy*, 2013, 27(5): 354-360. doi: 10.2500/ajra.2013.27.3922.
- [26] SEJIMA T, HOLTAPPELS G, KIKUCHI H, *et al.* Cytokine profiles in Japanese patients with chronic rhinosinusitis. *Allergol Int*, 2012, 61(1): 115-122. doi: 10.2332/allergolint.10-OA-0290.
- [27] KIM S J, LEE K H, KIM S W, *et al.* Changes in histological features of nasal polyps in a Korean population over a 17-year period. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2013, 149(3): 431-437. doi: 10.1177/0194599813495363.
- [28] INOUE H, AKIMOTO K, HOMMA T, *et al.* Airway Epithelial Dysfunction in Asthma: Relevant to Epidermal Growth Factor Receptors

- and Airway Epithelial Cells. *J Clin Med*, 2020, 9(11): 3698. doi: [10.3390/jcm9113698](https://doi.org/10.3390/jcm9113698).
- [28] PATEL N V, ACARREGUI M J, SNYDER J M, *et al.* Neuregulin-1 and human epidermal growth factor receptors 2 and 3 play a role in human lung development *in vitro*. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2000, 22(4): 432-440. doi: [10.1165/ajrcmb.22.4.3854](https://doi.org/10.1165/ajrcmb.22.4.3854).
- [29] GON Y, MATSUMOTO K, TERAKADO M, *et al.* Heregulin activation of ErbB2/ErbB3 signaling potentiates the integrity of airway epithelial barrier. *Exp Cell Res*, 2011, 317(13): 1947-1953. doi: [10.1016/j.yexcr.2011.05.010](https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2011.05.010).
- [30] VERMEER P D, EINWALTER L A, MONINGER T O, *et al.* Segregation of receptor and ligand regulates activation of epithelial growth factor receptor. *Nature*, 2003, 422(6929): 322-326. doi: [10.1038/nature01440](https://doi.org/10.1038/nature01440).
- [31] O'DONNELL R A, RICHTER A, WARD J, *et al.* Expression of ErbB receptors and mucins in the airways of long term current smokers. *Thorax*, 2004, 59(12): 1032-1040. doi: [10.1136/thx.2004.028043](https://doi.org/10.1136/thx.2004.028043).
- [32] CELEBI SOZENER Z, OZDEL OZTURK B, CERCI P, *et al.* Epithelial barrier hypothesis: Effect of the external exposome on the microbiome and epithelial barriers in allergic disease. *Allergy*, 2022, 77(5): 1418-1449. doi: [10.1111/all.15240](https://doi.org/10.1111/all.15240).
- [33] AKDIS C A. Does the epithelial barrier hypothesis explain the increase in allergy, autoimmunity and other chronic conditions? *Nat Rev Immunol*, 2021, 21(11): 739-751. doi: [10.1038/s41577-021-00538-7](https://doi.org/10.1038/s41577-021-00538-7).
- [34] DUNN J L M, CALDWELL J M, BALLABAN A, *et al.* Bidirectional crosstalk between eosinophils and esophageal epithelial cells regulates inflammatory and remodeling processes. *Mucosal Immunol*, 2021, 14(5): 1133-1143. doi: [10.1038/s41385-021-00400-y](https://doi.org/10.1038/s41385-021-00400-y).
- [35] SHODA T, COLLINS M H, ROCHMAN M, *et al.* Evaluating Eosinophilic Colitis as a Unique Disease Using Colonic Molecular Profiles: A Multi-Site Study. *Gastroenterology*, 2022, 162(6): 1635-1649. doi: [10.1053/j.gastro.2022.01.022](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2022.01.022).
- [36] SHODA T, WEN T, CALDWELL J M, *et al.* Molecular, endoscopic, histologic, and circulating biomarker-based diagnosis of eosinophilic gastritis: multi-site study. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 145(1): 255-269. doi: [10.1016/j.jaci.2019.11.007](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.11.007).
- [37] LYU H, HAN A, POLSDOFER E, *et al.* Understanding the biology of HER3 receptor as a therapeutic target in human cancer. *Acta Pharm Sin B*, 2018, 8(4): 503-510. doi: [10.1016/j.apsb.2018.05.010](https://doi.org/10.1016/j.apsb.2018.05.010).
- [38] ISAKOV N, ALTMAN A. PKC-theta-mediated signal delivery from the TCR/CD28 surface receptors. *Front Immunol*, 2012, 3: 273. doi: [10.3389/fimmu.2012.00273](https://doi.org/10.3389/fimmu.2012.00273).
- [39] FERREIRA M A R, VONK J M, BAURECHT H, *et al.* Age-of-onset information helps identify 76 genetic variants associated with allergic disease. *PLoS Genet*, 2020, 16(6): e1008725. doi: [10.1371/journal.pgen.1008725](https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1008725).
- [40] PRINCE C, MITCHELL R E, RICHARDSON T G. Integrative multiomics analysis highlights immune-cell regulatory mechanisms and shared genetic architecture for 14 immune-associated diseases and cancer outcomes. *Am J Hum Genet*, 2021, 108(12): 2259-2270. doi: [10.1016/j.ajhg.2021.10.003](https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2021.10.003).
- [41] THANAWALA V J, FORKUO G S, AI-SAWALHA N, *et al.* β -Adrenoceptor agonists are required for development of the asthma phenotype in a murine model. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2013, 48(2): 220-229. doi: [10.1165/rcmb.2012-0364OC](https://doi.org/10.1165/rcmb.2012-0364OC).
- [42] FORKUO G S, KIM H, THANAWALA V J, *et al.* Phosphodiesterase 4 Inhibitors Attenuate the Asthma Phenotype Produced by β 2-Adrenoceptor Agonists in Phenylethanolamine N-Methyltransferase-Knockout Mice. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2016, 55(2): 234-242. doi: [10.1165/rcmb.2015-0373OC](https://doi.org/10.1165/rcmb.2015-0373OC).
- [43] KUCUKSEZER U C, OZDEMIR C, CEVHERTAS L, *et al.* Mechanisms of allergen-specific immunotherapy and allergen tolerance. *Allergol Int*, 2020, 69(4): 549-560. doi: [10.1016/j.alit.2020.08.002](https://doi.org/10.1016/j.alit.2020.08.002).
- [44] JOETHAM A, SCHEDEL M, NING F, *et al.* Dichotomous role of TGF- β controls inducible regulatory T-cell fate in allergic airway disease through Smad3 and TGF- β -activated kinase 1. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 145(3): 933-946. e4. doi: [10.1016/j.jaci.2019.09.032](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.09.032).
- [45] GEORAS S N, DONOHUE P, CONNOLLY M, *et al.* JAK inhibitors for asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2021, 148(4): 953-963. doi: [10.1016/j.jaci.2021.08.013](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.08.013).

(2025-03-10收稿, 2025-07-06修回)

编辑 余琳



开放获取 本文使用遵循知识共享署名—非商业性使用 4.0国际许可协议 (CC BY-NC 4.0), 详细信息请访问

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>。

OPEN ACCESS This article is licensed for use under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (CC BY-NC 4.0). For more information, visit <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

© 2026 《四川大学学报(医学版)》编辑部

Editorial Office of *Journal of Sichuan University (Medical Sciences)*