

基于两样本双向孟德尔随机化的脑膜瘤与哮喘因果关联研究

刘丽艳, 长征, 孙传铎, 王玲玲, 孔祥辉, 余克富

Causal association between meningioma and asthma: a two-sample bidirectional Mendelian randomization study

LIU Liyan, CHANG Zheng, SUN Chuanduo, WANG Lingling, KONG Xianghui, YU Kefu

在线阅读 View online: <http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.2097-2024.202603035>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

基于UHPLC-Q/TOF-MS代谢组学策略的葛根-知母药对防治阿尔茨海默病的药效与作用机制研究

Study on the pharmacological effects and mechanism of Gegen-Zhimu herb pair in preventing and treating Alzheimer's disease by UHPLC-Q/TOF-MS metabolomics strategy

药学实践与服务. 2025, 43(1): 30-40 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202409035](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202409035)

丹参及其近缘物种的叶绿体基因组分析

Analysis of chloroplast genomes from *Salvia miltiorrhiza* and its congeneric species

药学实践与服务. 2025, 43(6): 275-282 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202504023](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202504023)

钠葡萄糖协同转运蛋白2的基因组学研究进展及其抑制剂的临床应用

Advances in genomics of SGLT2 and clinical application of SGLT2 inhibitors

药学实践与服务. 2026, 44(5): 228-232 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202302006](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202302006)

脑胶质瘤微流控芯片模型的构建及中药半枝莲药效评价应用研究

Construction of glioma microfluidic chip model and its application research on evaluation the medicinal efficacy of the Chinese medicine *Scutellaria barbata*

药学实践与服务. 2025, 43(2): 59-66 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202409034](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202409034)

Angiopep-2修饰的细菌外囊泡载药系统治疗胶质母细胞瘤效果研究

Effect of Angiopep-2-functionalized bacterial extracellular vesicles system on glioblastoma

药学实践与服务. 2025, 43(10): 481-490 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202506017](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202506017)



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

· 论著 ·

基于两样本双向孟德尔随机化的脑膜瘤与哮喘因果关联研究

刘丽艳¹, 长征¹, 孙传铎¹, 王玲玲¹, 孔祥辉², 余克富³ (1. 解放军总医院京中医疗区, 北京 100088; 2. 荆楚理工学院附属荆门市中心医院, 湖北 荆门 448000; 3. 首都医科大学附属北京天坛医院, 北京 100070)

[摘要] **目的** 基于两样本双向孟德尔随机化(MR)方法, 系统评估脑膜瘤与哮喘之间的因果关联效应。**方法** 采用全基因组关联研究(GWAS)数据, 分别筛选与脑膜瘤、哮喘相关的单核苷酸多态性(SNPs)作为工具变量。以逆方差加权(IVW)法作为核心分析方法, 采用比值比(OR)及 95% 置信区间(95%CI)量化二者的因果关联强度; 通过 Cochran's Q 检验评估工具变量间的效应异质性, 以 MR-Egger 回归截距项检验水平多效性, 采用留一法进行敏感性分析, 并利用漏斗图直观评估 SNPs 效应估计的分布对称性。**结果** IVW 分析显示, 脑膜瘤对哮喘发病风险存在正向因果效应($OR=1.15$, 95%CI: 1.10 ~ 1.20, $P<0.05$); 异质性检验显示所选 SNPs 无明显异质性(IVW 分析 Q 检验 $P=0.34$, MR-Egger 分析 Q 检验 $P=0.82$); MR-Egger 截距项检验未发现水平多效性($P>0.05$); 留一法敏感性分析提示无单一 SNP 对整体估计结果产生实质性影响; 漏斗图显示 SNPs 效应分布对称, 结果稳健可靠。反向因果分析未发现哮喘对脑膜瘤发病风险存在统计学显著的因果效应($OR=0.93$, 95%CI: 0.80 ~ 1.09, $P=0.36$)。**结论** 本研究基于两样本双向 MR 分析证实, 脑膜瘤可能是哮喘发病风险升高的独立因果危险因素, 而哮喘对脑膜瘤发病风险无明显因果效应, 不支持反向因果关联的存在。

[关键词] 脑膜瘤; 哮喘; 孟德尔随机化; 全基因组关联研究; 工具变量

[文章编号] 2097-2024(2026)00-0001-07

[DOI] 10.12206/j.issn.2097-2024.202603035

Causal association between meningioma and asthma: a two-sample bidirectional Mendelian randomization study

LIU Liyan¹, CHANG Zheng¹, SUN Chuanduo¹, WANG Lingling¹, KONG Xianghui², YU Kefu³ (1. Central Medical Branch of PLA General Hospital, Beijing 100088, China; 2. Jingmen Central Hospital affiliated to Jingchu University of Technology, Jingmen 448000, China; 3. Department of Pharmacy, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China)

[Abstract] **Objective** To systematically evaluate the causal association between meningioma and asthma using a two-sample bidirectional Mendelian randomization (MR) approach. **Methods** Genome-wide association study (GWAS) data were used to select single nucleotide polymorphisms (SNPs) associated with meningioma and asthma as instrumental variables, respectively. The inverse variance weighted (IVW) method was applied as the primary analytical approach. Causal effects were quantified using odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (95%CI). Heterogeneity among instrumental variables was assessed by Cochran's Q test, horizontal pleiotropy was examined using the MR-Egger regression intercept test, and sensitivity analyses were performed using leave-one-out validation. A funnel plot was used to visually evaluate the symmetry of effect estimates across SNPs. **Results** IVW analysis indicated a positive causal effect of meningioma on the risk of asthma ($OR = 1.15$, 95%CI: 1.10–1.20, $P<0.05$). Heterogeneity tests showed no significant heterogeneity among the selected SNPs (IVW Q -test $P = 0.34$; MR-Egger Q -test $P = 0.82$). The MR-Egger intercept test revealed no horizontal pleiotropy ($P>0.05$). Leave-one-out sensitivity analysis suggested that no single SNP substantially influenced the overall estimate, and the funnel plot showed symmetric distribution of SNP effects, supporting robust and reliable results. Reverse-direction MR found no statistically significant causal effect of asthma on meningioma risk ($OR = 0.93$, 95%CI: 0.80–1.09, $P=0.36$). **Conclusion** This two-sample bidirectional MR study provides evidence that meningioma may be an independent causal risk factor for an increased risk of asthma, whereas asthma shows no significant causal effect on meningioma risk, thus not supporting the existence of a reverse causal relationship.

[Key words] meningioma; asthma; Mendelian randomization; genome-wide association study; instrumental variable

[基金项目] 首都医科大学科研培育基金(PYZ24130)

[作者简介] 刘丽艳, 硕士, 主管药师, 研究方向: 医院药学,
Email: lily559926@163.com

[通信作者] 余克富, 博士, 副主任药师, 研究方向: 临床药学,
Email: kefu006@163.com

脑膜瘤是起源于脑膜及脑膜间隙的衍生物, 其中枢神经系统最常见的原发性颅内肿瘤之一, 其发病因素尚不明确, 可能与外部损伤、遗传、放射等因素相关, 绝大多数脑膜瘤为良性肿瘤^[1]。尽管脑膜瘤的相关死亡率普遍较低, 但其患病率始终居

高不下^[2-3]。哮喘是临床常见的慢性免疫介导性疾病,其发病机制复杂且病程迁延,临床管理面对重重挑战^[4],主要特征为气道出现反复发作的喘息、呼吸急促、胸口发闷或咳嗽等,通常合并认知功能障碍^[5]、抑郁^[6]、焦虑^[7]、嗅觉功能障碍^[8]及睡眠紊乱^[9]等神经系统表现,症状可缓慢减轻,或者通过治疗缓解,但炎症会持续存在,需要长期管理。

近年来,已有研究证实肺与中枢神经系统间存在着双向相互作用,并提出“肺-脑轴”这一重要概念^[10],该概念的提出打破了肺与脑作为独立器官的传统认知,揭示了两者在疾病发生发展过程中的相互调控机制,表明外周器官与中枢神经系统之间可通过多种途径发生功能性联系。基于此,脑膜瘤与哮喘作为分别累及中枢神经系统与肺气道的疾病,二者之间的潜在关联逐渐受到研究者的关注。然而,既往相关研究结论存在较大分歧:已有病例对照研究未能发现哮喘与脑膜瘤发病之间存在统计学显著关联^[11-12],而部分荟萃分析却得出相反结论,其中一项研究提示脑膜瘤发病率与哮喘患病状态呈负相关^[13]。上述研究结论的不一致,可能与观察性研究固有的混杂偏倚及反向因果问题有关。

孟德尔随机化(Mendelian Randomization, MR)是以遗传变异作为工具变量,推断暴露因素与结局之间的因果关联的一种分析方法。与观察性研究相比,MR 方法受混杂因素和反向因果关系的影响更小,因此被视为一种“天然的随机对照试验”。

为更全面地阐明脑膜瘤与哮喘之间的潜在因果关系,本研究基于公开的全基因组关联研究(Genome-Wide Association Study, GWAS)数据,开展两样本双向 MR 分析,从遗传学角度探讨二者之间的因果关联方向与强度。

1 资料与方法

1.1 资料

在 MR 研究中,工具变量需满足三项基本假设:①遗传变异与所研究的暴露因素存在强关联;②遗传变异与可能影响结局的混杂因素无关联;③遗传变异不得通过与暴露因素无关的途径直接影响结局,见图 1。本次双向孟德尔随机化研究中,单核苷酸多态性(Single Nucleotide Polymorphisms, SNPs)被选为暴露因素(脑膜瘤)和结局指标(哮喘)的工具变量。

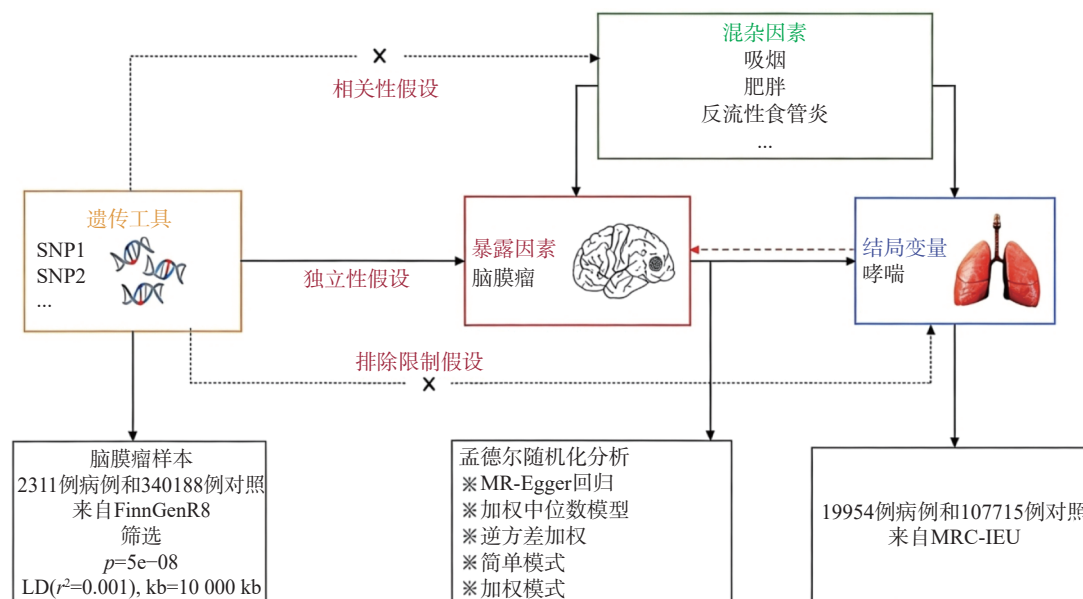


图 1 孟德尔随机化分析的概念图

脑膜瘤的 GWAS 汇总统计数据来源于 FinnGen R8 版本数据库,包含欧洲血统 2 311 例病例和 340 188 例对照者。哮喘的 GWAS 数据来源于 GWAS Catalog 数据库,包含 19 954 例病例和 107 715 例对照者^[14]。

1.2 工具变量的筛选

工具变量的筛选符合以下标准:①选取与脑膜

瘤存在全基因组显著关联 $P < 5 \times 10^{-8}$ 的 SNPs 作为 IV;②设定连锁不平衡阈值为 $R^2 < 0.001$,且 SNP 间最小距离为 10 000 kb;③因强连锁不平衡可能导致结果偏倚,避免入选工具变量间的连锁不平衡聚集,纳入次要等位基因频率 $MAF \geq 0.3$ 的回文 SNPs,降低潜在偏倚并增强分析的稳健性;④为避免遗传变异的潜在混杂因素,本研究通过检索 GWAS

Catalog 数据库筛选与工具变量相关的已知混杂因素,包括吸烟^[15]、肥胖^[16-17]及反流性食管炎^[18-19],逐一排除。⑤本研究采用 F 统计量评估工具变量与暴露因素的关联强度。既往研究表明, $F>10$ 提示工具变量与暴露因素的关联较弱^[20],可有效避免弱工具变量导致偏倚。

1.3 孟德尔随机化分析

本研究通过 R 软件 TwoSampleMR 包完成统计分析,采用逆方差加权法(IVW)、MR-Egger 回归法、加权中位数法、简单模型法及加权模型法 5 种方法进行两样本双向 MR 评估脑膜瘤与哮喘的因果关联效应,IVW 是本次孟德尔随机化分析的核心方法, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

1.4 敏感性分析

MR 分析中,若 SNPs 存在水平多效性,即通过暴露因素以外的途径影响结局指标,则效应估计结

果可能出现偏差,为降低 MR 分析中潜在的多效性效应引发的偏倚,本研究采用 MR-PRESSO 法^[21]检测水平多效性,若检测结果 $P>0.05$,则说明暴露因素与结局指标之间的因果关系不存在多效性。

采用 Cochran Q 检验^[22]评估所选 SNPs 的异质性,若 $P>0.05$ 则提示无明显异质性,则以固定效应逆方差加权法为主要分析方法;若 $P<0.05$ 则提示存在显著异质性,则采用随机效应逆方差加权法进行分析。

2 结果

2.1 工具变量

排除连锁不平衡的工具变量后,最终共纳入 9 个 SNPs,详见表 1。单个 SNP 对应的 F 统计量分布范围为 31.44 ~ 39.30,本研究受弱工具变量影响可能性较低。

表 1 工具变量的选择及详细信息

SNP	基因	效应等位基因	效应等位基因频率	F统计量	暴露因素(脑膜瘤)			结局因素(哮喘)		
					β 值	SE值	P值	β 值	SE值	P值
rs11245981	BET1L	A	0.0777	35.6758	-0.3631	0.0608	2.33×10^{-9}	-0.0454	0.0220	0.0393
rs11246043	NLRP6	G	0.1161	39.2644	-0.3139	0.0501	3.70×10^{-10}	-0.0684	0.0234	0.0035
rs11246045	NLRP6	C	0.1162	39.2977	-0.3138	0.0501	3.64×10^{-10}	-0.0684	0.0234	0.0035
rs17156153	NLRP6	T	0.0858	35.8316	-0.3445	0.0576	2.15×10^{-9}	-0.0524	0.0216	0.0152
rs498217	PSMD13	G	0.0806	36.2578	-0.3571	0.0593	1.73×10^{-9}	-0.0454	0.0220	0.0393
rs559422	PSMD13	C	0.0871	33.2054	-0.3285	0.0570	8.29×10^{-9}	-0.0515	0.0223	0.0209
rs570204	SIRT3	C	0.0804	34.9491	-0.3514	0.0594	3.38×10^{-9}	-0.0524	0.0216	0.0152
rs5752718	TTC28	G	0.2471	31.4425	0.1854	0.0331	2.05×10^{-8}	-0.0088	0.0135	0.5142
rs7103852	BET1L, ODF3	G	0.9221	36.1841	0.3651	0.0607	1.80×10^{-9}	0.0515	0.0223	0.0209

注: 1. 表格中数据为孟德尔随机化分析中 SNP 的基本特征及与暴露、结局因素的遗传关联结果; 2. $F>10$ 提示工具变量无弱工具偏倚; 3. $P<0.05$ 表示存在统计学显著关联, $P<5\times10^{-8}$ 表示存在全基因组显著关联; 4. β 为负值提示负向遗传关联, 正值提示正向遗传关联。

2.2 脑膜瘤与哮喘孟德尔随机化分析结果

基于逆方差加权法分析结果显示,脑膜瘤和哮喘发病风险升高之间的因果关联差异有统计学意义($OR=1.15$, 95%CI: 1.10 ~ 1.20, $P=3.26\times10^{-9}$)。MR-Egger 回归法、加权中位法、简单模型法及加权模型法分析结果均具有统计学意义,见表 2,森林图与散点图见图 2 ~ 3。

表 2 脑膜瘤对哮喘影响的 MR 分析结果

方法	OR值	95%CI	P值
MR-Egger回归法	1.43	1.18 ~ 1.73	0.01
加权中位法	1.16	1.09 ~ 1.23	<0.001
逆方差加权法	1.15	1.1 ~ 1.2	<0.001
简单模型法	1.15	1.07 ~ 1.25	0.01
加权模型法	1.15	1.06 ~ 1.25	0.01

为保证 MR 分析结果的可靠性,本研究采用 MR-PRESSO 法进行异常值检测与校正。结果显

示,MR-PRESSO 法在异常值校正前后的因果效应估计值保持一致,进一步增强了研究结论的可信度。综上,本研究通过孟德尔随机化分析证实,脑膜瘤与哮喘之间存在显著的正向因果关系。

2.3 敏感性分析

Cochran Q 检验结果显示,IVW 分析的异质性检验 $Q=9.005$, $P=0.34$; MR-Egger 回归分析的异质性检验 $Q=3.597$, $P=0.82$ 。两种方法 $P>0.05$,提示所选 SNPs 无明显异质性。漏斗图结果显示,SNP 呈对称分布,见图 4。

MR-Egger 回归截距项检验结果显示截距 = -0.0698, 标准误(SE)=0.03, $P>0.05$,结果无统计学意义,说明脑膜瘤与哮喘的因果关联不存在水平多效性。

留一法敏感性分析结果显示,依次剔除每个 SNP 后,剩余 SNPs 的 IVW 分析结果与整体 SNPs

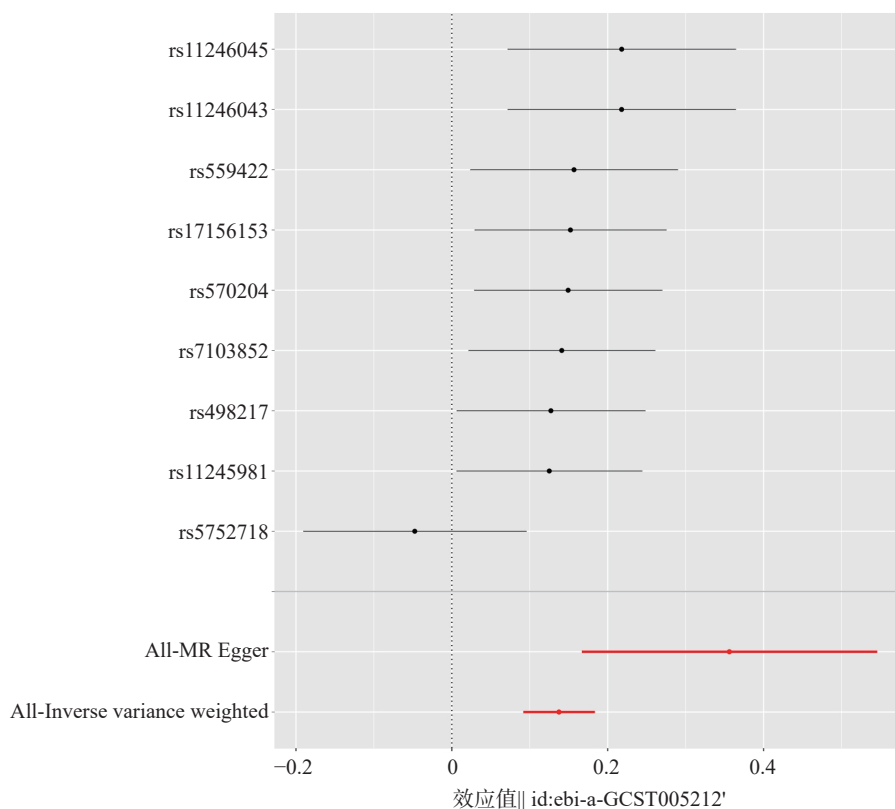


图 2 脑膜瘤对哮喘影响的 MR 分析的森林图

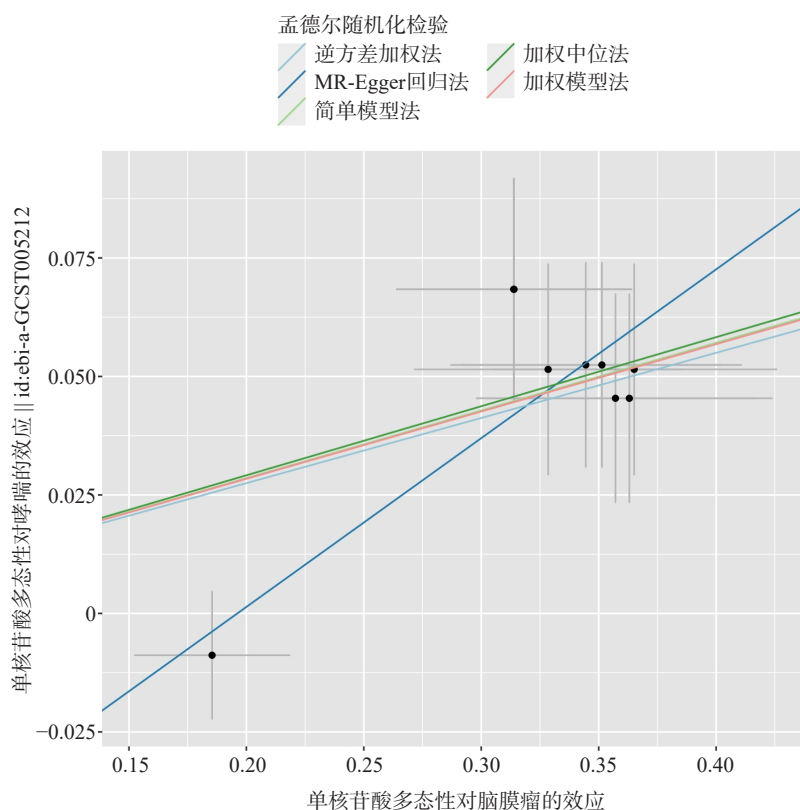


图 3 脑膜瘤对哮喘影响的 MR 分析 5 种方法的散点图

分析结果高度一致,未发现单个 SNP 对因果关联估计值产生显著影响,结果见图 5。

2.4 反向因果分析

以哮喘作为暴露因素进行反向因果关联检验,探讨哮喘对脑膜瘤发病的影响。IVW 分析结果显示,未发现哮喘与脑膜瘤之间存在统计学显著关

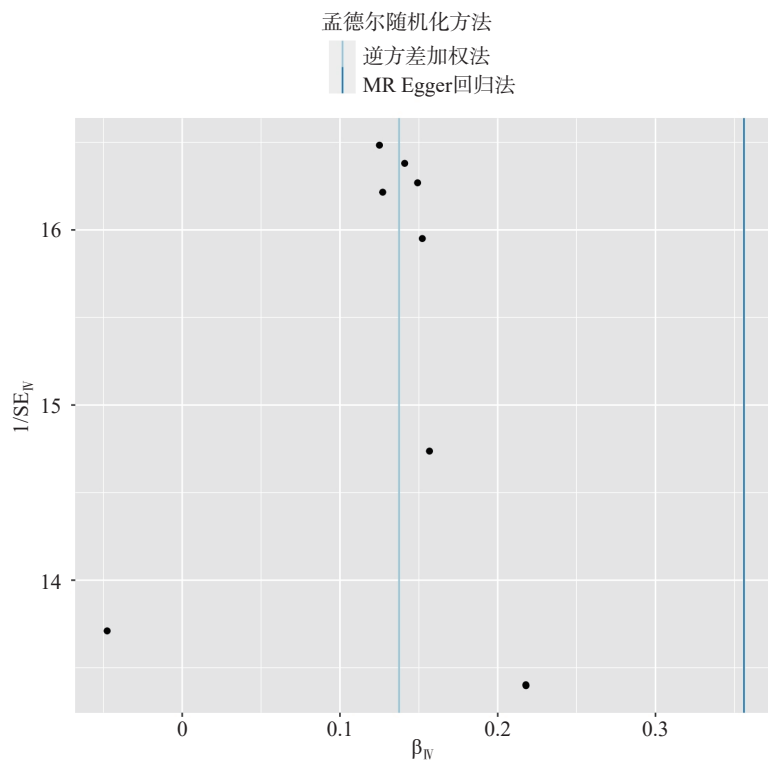


图 4 脑膜瘤对哮喘影响的 MR 分析的 SNP 分布漏斗图

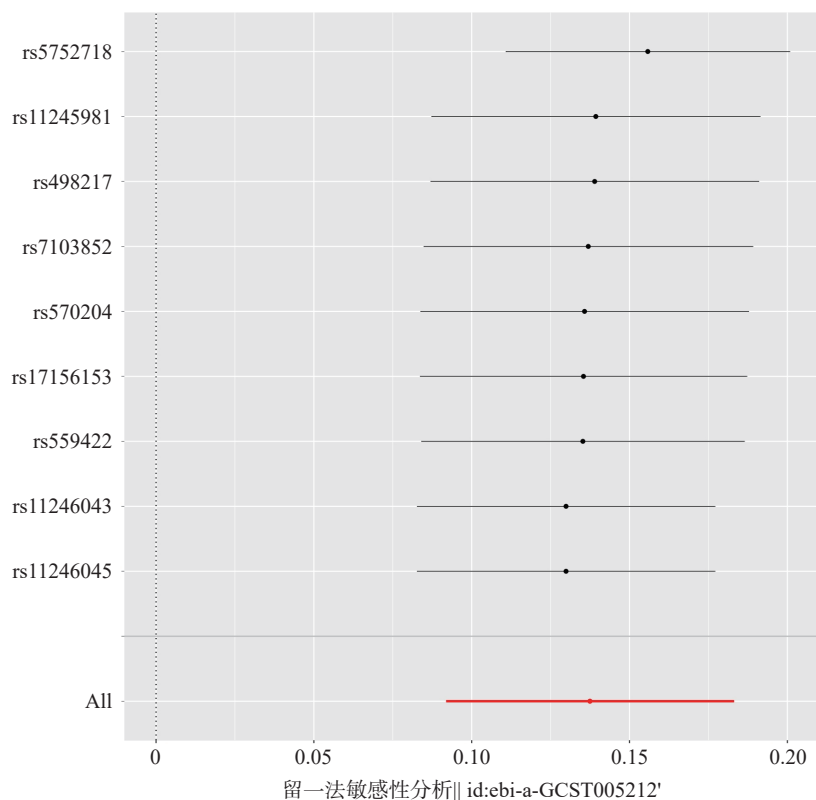


图 5 脑膜瘤对哮喘影响的 MR 分析留一法分析图

联 [$OR=0.93, 95\%CI: 0.8 \sim 1.09, P=0.36$]. MR-Egger 回归法、加权中位法、简单模型法及加权模型法分析结果均不具有统计学意义, 排除了哮喘反向影响脑膜瘤发病的可能性, 见表 3。

3 讨论

目前, 除已被广泛证实的肠-脑轴^[23]、肝-脑轴^[24]外, 肺-脑轴在近年来研究中亦受到越来越多的关注^[10, 25]。其中 Francesca Odoardi 等^[26]的研究

表 3 哮喘对脑膜瘤影响的 MR 分析结果

方法	OR 值	95%CI	P 值
MR-Egger 回归法	0.98	0.56 ~ 1.75	0.01
加权中位法	0.87	0.71 ~ 1.07	<0.001
逆方差加权法	0.93	0.80 ~ 1.09	<0.001
简单模型法	0.89	0.62 ~ 1.27	0.01
加权模型法	0.86	0.63 ~ 1.17	0.01

已从机制层面证实了肺-脑轴的客观存在。肺-脑轴是指肺与中枢神经系统之间存在的双向信息交流与功能调控通路,参与多种疾病的发生发展、相互影响及共病机制。肺与脑之间的交互作用已在多项临床与基础研究中得到证实,例如急性脑损伤患者常继发肺损伤,包括呼吸机相关性肺炎、急性呼吸窘迫综合征及神经源性肺水肿等^[27]。

炎症反应在脑膜瘤的发病启动、疾病进展及预后转归全过程中均发挥关键调控作用,为肺-脑轴介导的系统性炎症参与脑膜瘤发生发展提供了重要理论依据。哮喘是一种由多种炎症细胞、炎症介质参与调控的气道慢性炎症性疾病^[28-29],

炎症反应可能是脑膜瘤与哮喘共现的潜在分子机制之一。既往多项研究试图阐明脑膜瘤与哮喘之间的关联,但受限于研究设计、样本量及混杂因素控制等方面的不足,多数研究未能得出一致且具有说服力的结论。因此,本研究依托欧洲血统人群的 GWAS 数据,开展两样本双向 MR 分析,系统探讨脑膜瘤与哮喘发病风险之间的潜在因果关系,结果提示脑膜瘤对哮喘发病风险存在显著正向因果效应,为进一步阐明二者共现的病理生理机制及优化临床诊疗提供了新的证据与思路。

目前,关于脑膜瘤与哮喘关联的具体分子机制尚未见相关研究报道。已有研究证实,嗜酸性粒细胞在哮喘急性发作的启动与进展中发挥重要作用,CXC 趋化因子配体 10(CXC motif chemokine ligand 10, CXCL10)可在体外特异性激活嗜酸性粒细胞,进而促进重症哮喘的发生与发展^[30]。另外,有研究发现脑膜瘤可导致外周血中 CXCL10 水平显著升高^[31],目前,关于脑膜瘤可导致外周血中 CXCL10 水平变化与哮喘病理过程之间是否存在联系,尚缺乏相关研究证据。

此外,IL-6 作为重要的促炎细胞因子,在炎症反应、自身免疫性疾病及肿瘤的发病机制中均发挥关键作用,其参与的疾病谱涵盖癌症、阿尔茨海默病及哮喘等^[32]。已有研究表明,脑膜瘤细胞可通过自分泌或旁分泌方式促进 IL-6 等促炎因子的释放,进而参与机体炎症微环境的调控^[33]。脑膜瘤相

关的 IL-6 水平变化或系统性炎症反应与哮喘的发生发展是否存在直接关联仍需更直接的基础研究证据支持。

本研究观察到的脑膜瘤与哮喘之间的正向关联,提示二者之间可能存在潜在的共同生物学调控通路。参与脑膜瘤发生发展的共享遗传变异或系统性炎症过程,可能协同上调哮喘的发病风险,进而导致两种疾病的共现。未来需开展针对性的基础实验及前瞻性临床研究,进一步识别与该关联相关的特异性基因位点、关键信号通路及分子靶点,深入阐明两病共现的分子机制,为临床个体化防治策略的制定提供理论支撑。

本研究存在一定局限性。首先,本次 MR 分析最终纳入 9 个 SNPs 作为工具变量,其中 rs11246043、rs11246045 及 rs17156153 均定位于 NLRP6 基因区域。脑膜瘤遗传结构相对复杂,目前可达全基因组显著性阈值($P < 5 \times 10^{-8}$)的位点数量有限,本研究采用样本量较大的 FinnGen R8 数据库(2311 例病例/340188 例对照),所纳入 SNPs 已代表当前可获取的较为可靠的遗传工具集。上述 3 个 NLRP6 区域 SNPs 均通过严格连锁不平衡筛选($R^2 < 0.001$, SNP 间距 $> 10\ 000\text{kb}$),满足统计独立性要求,不存在由连锁不平衡引起的聚集偏倚。所有 SNPs 的 F 统计量介于 31.44 至 39.30 之间,均大于 10,提示不存在弱工具变量偏倚;多种 MR 方法结果方向一致;各敏感性分析均未提示显著异质性、水平多效性或离群 SNP 干扰;留一法分析亦表明,逐一剔除 NLRP6 区域 SNPs 后,因果效应估计值及方向均未发生实质性改变,上述结果共同提示本研究因果估计具有较好的稳健性。尽管本研究已通过相应敏感性分析对上述假设进行了系统评估与校正,但仍无法完全排除未测量混杂因素或残余多效性对研究结果可能产生的潜在影响;其次,本研究数据主要来源于欧洲血统人群,受种族遗传背景、环境因素差异的影响,研究结论在亚洲、非洲等其他种族人群中的普适性仍有待进一步验证;最后,本研究仅通过 MR 分析揭示了脑膜瘤与哮喘之间的因果关联,其结论仍需更多基础生物学实验及临床随机对照试验予以验证,同时需进一步明确脑膜瘤在哮喘发病机制中具体的生物学作用及分子调控网络。

尽管脑膜瘤与哮喘之间的关联及确切分子机制尚未完全阐明,但深入探讨二者的潜在联系,对优化两种疾病的临床诊疗策略、改善患者预后具有重要的理论与实践意义。未来需开展更多多中心、

大样本、跨种族的临床研究及基础实验,进一步阐明二者相互作用机制,为相关疾病的精准防治提供更有效的理论支撑与技术方法。

【参考文献】

- [1] BRASTIANOS P K, GALANIS E, BUTOWSKI N, et al. Advances in multidisciplinary therapy for meningiomas[J]. *Neuro Oncol*, 2019, 21(Supplement_1): i18-i31.
- [2] WHITTLE I R, SMITH C, NAVOO P, et al. Meningiomas[J]. *Lancet*, 2004, 363(9420): 1535-1543.
- [3] BUERKI R A, HORBINSKI C M, KRUSER T, et al. An overview of meningiomas[J]. *Future Oncol*, 2018, 14(21): 2161-2177.
- [4] PORSEBJERG C, MELÉN E, LEHTIMÄKI L, et al. Asthma[J]. *Lancet*, 2023, 401(10379): 858-873.
- [5] KROLL J L, RITZ T. Asthma, the central nervous system, and neurocognition: Current findings, potential mechanisms, and treatment implications[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2023, 146: 105063.
- [6] JIANG M D, QIN P, YANG X. Comorbidity between depression and asthma via immune-inflammatory pathways: a meta-analysis[J]. *J Affect Disord*, 2014, 166: 22-29.
- [7] TEN THOREN C, PETERMANN F. Reviewing asthma and anxiety[J]. *Respir Med*, 2000, 94(5): 409-415.
- [8] ODA T, IWAMOTO H, TAKENO S, et al. Exhaled nitric oxide and olfactory dysfunction in patients with asthma: association with chronic rhinosinusitis[J]. *Medicina*, 2023, 59(10): 1776.
- [9] KAVANAGH J, JACKSON D J, KENT B D. Sleep and asthma[J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2018, 24(6): 569-573.
- [10] AZZONI R, MARSLAND B J. The lung-brain axis: a new frontier in host-microbe interactions[J]. *Immunity*, 2022, 55(4): 589-591.
- [11] BERG-BECKHOFF G, SCHÜZ J, BLETNER M, et al. History of allergic disease and epilepsy and risk of glioma and meningioma (INTERPHONE study group, Germany)[J]. *Eur J Epidemiol*, 2009, 24(8): 433-440.
- [12] SCHLEHOFER B, BLETNER M, MOISSONNIER M, et al. Association of allergic diseases and epilepsy with risk of glioma, meningioma and acoustic neuroma: results from the INTERPHONE international case-control study[J]. *Eur J Epidemiol*, 2022, 37(5): 503-512.
- [13] WANG P F, JI W J, ZHANG X H, et al. Allergy reduces the risk of meningioma: a meta-analysis[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 40333.
- [14] DEMENAI F, MARGARITTE-JEANNIN P, BARNES K C, et al. Multiancestry association study identifies new asthma risk loci that colocalize with immune-cell enhancer marks[J]. *Nat Genet*, 2018, 50(1): 42-53.
- [15] STAPLETON M, HOWARD-THOMPSON A, GEORGE C, et al. Smoking and asthma[J]. *J Am Board Fam Med*, 2011, 24(3): 313-22.
- [16] PETERS U, DIXON A E, FORNO E. Obesity and asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 141(4): 1169-1179.
- [17] MIETHE S, KARSONOVA A, KARAULOV A, et al. Obesity and asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 146(4): 685-693.
- [18] HARDING S M. Gastroesophageal reflux and asthma: Insight into the association[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 1999, 104(2): 251-259.
- [19] SONTAG S J. Gastroesophageal reflux and asthma[J]. *Am J Med*, 1997, 103(5): 84S-90S.
- [20] PIERCE B L, AHSAN H, VANDERWEELE T J. Power and instrument strength requirements for Mendelian randomization studies using multiple genetic variants[J]. *Int J Epidemiol*, 2011, 40(3): 740-752.
- [21] VERBANCK M, CHEN C Y, NEALE B, et al. Detection of widespread horizontal pleiotropy in causal relationships inferred from Mendelian randomization between complex traits and diseases[J]. *Nat Genet*, 2018, 50(5): 693-698.
- [22] BOWDEN J, DEL GRECO M F, MINELLI C, et al. A framework for the investigation of pleiotropy in two-sample summary data Mendelian randomization[J]. *Stat Med*, 2017, 36(11): 1783-1802.
- [23] CHENG L S, WU H Q, CAI X Y, et al. A Gpr35-tuned gut microbe-brain metabolic axis regulates depressive-like behavior[J]. *Cell Host Microbe*, 2024, 32(2): 227-243. e6.
- [24] YAN M Y, MAN S L, SUN B Y, et al. Gut liver brain axis in diseases: the implications for therapeutic interventions[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8: 443.
- [25] GREVE H J, DUNBAR A L, LOMBO C G, et al. The bidirectional lung brain-axis of amyloid- β pathology: ozone dysregulates the peri-plaque microenvironment[J]. *Brain*, 2023, 146(3): 991-1005.
- [26] HOSANG L, CANALS R C, VAN DER FLIER F J, et al. The lung microbiome regulates brain autoimmunity[J]. *Nature*, 2022, 603(7899): 138-144.
- [27] MROZEK S, GOBIN J, CONSTANTIN J M, et al. Crosstalk between brain, lung and heart in critical care[J]. *Anaesth Crit Care Pain Med*, 2020, 39(4): 519-530.
- [28] CHEN F, YU M, ZHONG Y H, et al. The role of neutrophils in asthma[J]. *J Zhejiang Univ (Med Sci)*, 2021, 50(1): 123-130.
- [29] FIREMAN P. Understanding asthma pathophysiology[J]. *Allergy Asthma Proc*, 2003, 24(2): 79-83.
- [30] DU X F, LI F, ZHANG C, et al. Eosinophil-derived chemokine(hCCL15/23, mCCL6) interacts with CCR1 to promote eosinophilic airway inflammation[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6: 91.
- [31] ZHANG Z Y, WANG S N, REN F, et al. Inflammatory factors and risk of meningiomas: a bidirectional Mendelian-randomization study[J]. *Front Neurosci*, 2023, 17: 1186312.
- [32] ALASHKAR ALHAMWE B, GAO Z, ALHAMDAN F, et al. Intranasal administration of *Acinetobacter lwoffii* in a murine model of asthma induces IL-6-mediated protection associated with cecal microbiota changes[J]. *Allergy*, 2023, 78(5): 1245-1257.
- [33] WACH J, LAMPMANN T, GÜRESIR Á, et al. Inflammatory tumor microenvironment in cranial meningiomas: clinical implications and intraindividual reproducibility[J]. *Diagnostics*, 2022, 12(4): 853.

【收稿日期】 2026-03-20 【修回日期】 2026-07-06

【本文编辑】 陈盛新