

# 胃食管反流病与支气管扩张症因果关联的双向两样本孟德尔随机化研究



王一格<sup>1</sup>, 裴文军<sup>2</sup>, 肖 强<sup>2</sup>

1. 南京医科大学第二临床医学院 (南京 210011)
2. 常德市第一人民医院呼吸与危重症医学科 (湖南常德 415000)

**【摘要】目的** 采用双向两样本孟德尔随机化 (Mendelian randomization, MR) 探讨胃食管反流病 (gastroesophageal reflux disease, GERD) 与支气管扩张症的因果关系。**方法** 使用公开的全基因组关联研究 (genome-wide association study, GWAS) 汇总数据集, 采用 MR-Egger 回归、加权中位数 (weighted median estimator, WME)、逆方差加权 (inverse variance weighted, IVW)、简单模式 (simple mode, SM) 及加权模式 (weighted mode, WM) 方法进行双样本 MR 分析, 评估 GERD 与支气管扩张症之间的因果关系。**结果** IVW 分析结果显示, GERD 与支气管扩张症风险增加存在因果关系 (OR=1.249, 95%CI: 1.023~1.523, P=0.028)。反向分析未发现支气管扩张症与 GERD 风险增加存在因果关系 (OR=1.015, 95%CI: 0.998~1.033, P=0.065)。在双向 MR 分析中, 工具变量均不存在水平多效性与异质性。使用留一法进行敏感性分析显示 MR 分析结果稳健。**结论** GERD 可能是支气管扩张症的危险因素, 但未发现支气管扩张症对 GERD 发病有显著影响, 未来有待进一步验证。

**【关键词】** 胃食管反流病; 支气管扩张症; 孟德尔随机化; 全基因组关联研究; 因果关系

**【中图分类号】** R 571; R 563.1 **【文献标识码】** A

The causal relationship between gastroesophageal reflux disease and bronchiectasis: a bidirectional two-sample Mendelian randomization study

WANG Yige<sup>1</sup>, PEI Wenjun<sup>2</sup>, XIAO Qiang<sup>2</sup>

1. The Second Clinical Medical School, Nanjing Medical University, Nanjing 210011, China

2. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, The First People's Hospital of Changde City, Changde 415000, Hunan Province, China

Corresponding author: XIAO Qiang, Email: 15897367806@163.com

**【Abstract】Objective** To investigate the causal relationship between gastroesophageal reflux disease (GERD) and bronchiectasis by using bidirectional two-sample Mendelian randomization (MR) analysis. **Methods** Using a publicly available genome-wide association study aggregate data set. MR was performed using MR-Egger regression, weighted median estimator (WME), inverse variance weighting (IVW), simple mode (SM) and weighted mode (WM), which were used for MR Analysis of two samples to evaluate the causal relationship between GERD and

DOI: 10.12173/j.issn.1004-4337.202507067

基金项目: 湖南省危重症气道疾病临床医疗技术示范基地 (2023SK4085); 湖南省自然科学基金项目 (2024JJ7013); 湖南省中医药科研计划项目 (D2024037)

通信作者: 肖强, Email: 15897367806@163.com

bronchiectasis. **Results** There was a causal relationship between GERD and an increased risk of bronchiectasis (OR=1.249, 95%CI: 1.023~1.523,  $P=0.028$ ). The MR results did not find a causal effect of bronchiectasis on the risk of GERD (OR=1.015, 95%CI: 0.998~1.033,  $P=0.065$ ). In the bidirectional MR analysis, there was no horizontal pleiotropy and heterogeneity among the instrumental variables. Sensitivity analysis using the leave-one method found that MR analysis results were robust. **Conclusion** GERD is a risk factor for bronchiectasis, while there is no causal effect of bronchiectasis on the development of GERD.

**【Keywords】** Gastroesophageal reflux disease; Bronchiectasis; Mendelian randomization; Genome-wide association study; Causal relationship

胃食管反流病 (gastroesophageal reflux disease, GERD) 是指胃十二指肠内容物反流入食管引起反酸、烧心等症状。研究发现, GERD 可与多种肺部疾病并存, 如哮喘、慢性咳嗽、特发性肺纤维化等<sup>[1]</sup>。GERD 可能通过“反流”或“反射”机制 (引起误吸或触发迷走神经介导的气道痉挛) 导致肺部并发症, 此外, 肺部疾病引起的呼吸力学变化也可能引起胃食管反流<sup>[2]</sup>。支气管扩张症是由多种病因引起反复发作的化脓性感染, 造成中小支气管反复损伤和阻塞, 进而引起支气管壁的结构破坏, 导致支气管异常和持久性扩张。其临床表现包括慢性咳嗽、大量咳痰和间歇咯血, 伴随或不伴随气促和呼吸衰竭等症状<sup>[3]</sup>。支气管扩张是一种常见的呼吸道疾病, 但其临床关注度和研究热度显著低于慢性阻塞性肺疾病和支气管哮喘<sup>[4]</sup>。目前, 国内外关于 GERD 与支气管扩张症关联性的研究较少, 且由于各种混杂因素的存在, 二者间的关联性尚未阐明。

孟德尔随机化 (Mendelian randomization, MR) 分析是近年来被广泛使用的一种流行病学方法。它利用与暴露因素密切相关的遗传变异, 如单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 作为工具变量 (instrumental variable, IV), 推断暴露因素与结局之间的因果关系<sup>[5]</sup>。由于遗传变异对混杂因素的敏感性较低, 目前其已成为观察性研究中因果推断的热门研究方法<sup>[6]</sup>。因此, 本研究使用双向两样本 MR 方法探究 GERD 与支气管扩张症之间的因果关联。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究设计

本研究为双向两样本 MR 分析, 使用 SNP 作为 IV。为确保稳定的效应估计, IV 须满足三个核心假设: ①相关性假设: 用作 IV 的遗传变异

与暴露有关; ②独立性假设: IV 与混杂因素无关; ③排他性假设: IV 仅通过暴露而非其他因素影响结局<sup>[7]</sup>。本研究设定 GERD 的 IV 阈值为  $P < 5e^{-8}$ , 由于支气管扩张症的全基因组关联研究 (genome-wide association study, GWAS) 识别位点达不到  $5e^{-8}$  的显著性水平, 因此以  $P < 5e^{-5}$  的 SNP 作为支气管扩张症的 IV。为减少内源性水平多效性, 设置  $r^2 < 0.001$ ; 为校正固有的连锁不平衡, 设置 SNP 距离大于 10 000 kb。使用 PhenoScanner V2 数据库 (<http://www.phenoscanner.medschl.cam.ac.uk/>) 排除与结局和混杂因素 (吸烟、饮酒、体重指数) 相关的 IV, 并删除次要等位基因频率 (minor allele frequency, MAF) 低于 1% 的 IV。为降低 II 类错误风险, 排除  $F$  统计值小于 10 的 IV, 计算公式如下:

$$F = \left( \frac{N-K-1}{K} \right) \left( \frac{R^2}{1-R^2} \right)$$

其中  $N$  表示暴露于 GWAS 研究的样本量,  $K$  表示 IV 的数量,  $R^2$  指 IV 解释的暴露变量方差的比例。数据均来自 GWAS 开放数据。鉴于双向 MR 设计, 本研究先以 GERD 为暴露因素、支气管扩张症为结局进行正向 MR 分析, 随后以支气管扩张症为暴露因素、GERD 为结局进行反向 MR 分析, 两方向分析独立执行相同质控及统计流程。

### 1.2 数据来源

本研究数据均来自 IEU Open GWAS 数据库网站 (<https://gwas.mrcieu.ac.uk>), 最终获得的所有数据均来自欧洲人群。GERD 数据来源于 ebi-a-GCST90000514 项目, 样本量为 602 604, SNP 数量为 2 320 781。支气管扩张症数据来源于 ebi-a-GCST90018801 项目, 样本量为 443 151, SNP 数量为 24 189 609。以工具变量中的 SNP 作为索引, 选取暴露因素与结局变量中 SNP 的交集, 从而构

建 IV、暴露因素与结局变量之间的相互关系。

### 1.3 统计方法

本研究采用 R 4.2.3 软件的 TwoSampleMR、MR-PRESSO 包进行统计分析,应用 MR-Egger、简单模式 (simple mode, SM)、加权中位数 (weighted median estimator, WME)、加权模式 (weighted mode, WM) 与逆方差加权 (inverse variance weighted, IVW) 方法分析 GERD 与支气管扩张症的因果关系。以 IVW 法估计主效应,并根据每个 IV 方差加权的逆方差,对不同 IV 的估计值进行加权和平均,从而产生最终的因果估计值,以确保结果的稳定性和可靠性<sup>[8]</sup>。在敏感性分析方面,采用 MR-Egger 和 MR-PRESSO 检验识别水平多效性;采用留一法评估获得的因果效应是否稳定,即计算去除单个 IV 后其余 IV 的 MR 结果,若无论删除哪个 SNP,结果均未表现出显著变化,则表明结果具有稳定性。通过 MR-Egger 及 IVW 的 Cochran's *Q* 检验评估 IV 之间的异质性,当  $P < 0.05$  时,采用随机效应模型计算 MR 的效应量。使用漏斗图展示 SNP 总体上是否对称,通过观察漏斗图对称性并结合 MR-Egger 回归截距显著性 ( $\alpha=0.05$ ) 进行评估。所有统计检验均采用双侧检验,当  $P < 0.05$  时,结果被视为具有统计学显著性。由于结局变量为二分类变量,将效应估计值进一步转换为比值比 (odds ratio, OR),从而更直观地显示 GERD 与支气管扩张症之间的关系。

## 2 结果

### 2.1 工具变量筛选

正向 MR 分析,即从 GERD - 支气管扩张症的数据集中筛选出 80 个独立 SNP 作为 GERD 的 IV。从支气管扩张症数据集 SNP 与作为 IV 的 SNP 取交集后,删除与中间等位基因频率回文的单位点,最终纳入 76 个 SNP,平均 *F* 值为 41.2 (28.5~58.1);反向分析最终纳入 34 个 SNP。

### 2.2 正向 MR 分析结果

基于 MR 的 GERD 与支气管扩张症之间的因果分析结果见表 1。IVW 分析结果显示,遗传预测的 GERD 与支气管扩张症之间存在因果关系 (OR=1.249, 95%CI: 1.023~1.523,  $P=0.028$ )。森林图 (图 1) 同样显示了基于 IVW 分析的 GERD 与支气管扩张症发病风险之间的正相关关系,散点图的数据展示见图 2。

表 1 基于五种分析方法的双向两样本孟德尔随机化分析结果

Table 1. Results of bidirectional Mendelian randomization analysis based on five methods

方法	SNP	OR 值 (95%CI)	P 值
GERD-支气管扩张症			
MR-Egger	76	0.908 (0.292~2.819)	0.867
WME	76	1.337 (1.006~1.775)	0.045
IVW	76	1.249 (1.023~1.523)	0.028
SM	76	1.396 (0.716~2.720)	0.329
WM	76	1.334 (0.681~2.611)	0.403
支气管扩张症-GERD			
MR-Egger	34	1.008 (0.956~1.062)	0.761
WME	34	1.022 (1.000~1.045)	0.045
IVW	34	1.015 (0.998~1.033)	0.065
SM	34	1.032 (0.981~1.085)	0.230
WM	34	1.032 (0.981~1.086)	0.220

注: GERD, gastroesophageal reflux disease, 胃食管反流病; WME, weighted median estimator, 加权中位数; IVW, inverse variance weighted, 逆方差加权; SM, simple mode, 简单模式; WM, weighted mode, 加权模式; SNP, single nucleotide polymorphism, 单核苷酸多态性; OR, odds ratio, 比值比; CI, confidence interval, 置信区间。

采用 MR-Egger 和 IVW 方法进行评估,结果均未发现显著异质性 (MR-Egger  $P=0.361$ ; IVW  $P=0.380$ )。漏斗图 (图 3) 基本对称,所纳入 SNP 分布较均匀,且 MR-Egger 回归截距  $P=0.584$ 、MR-PRESSO 检验  $P=0.392$ , 差异无统计学意义,认为在该研究中无明显水平多效性情况。留一法分析结果显示,剔除单个 SNP 后结果无显著变化,认为结果稳健性较好,见图 4。

### 2.3 反向 MR 分析结果

反向 MR 分析最终纳入 34 个 SNP,其平均 *F* 值为 32.6 (19.8~49.7)。IVW 分析结果显示,支气管扩张症不是 GERD 的危险因素 (OR=1.015, 95%CI: 0.998~1.033,  $P=0.065$ )。MR-Egger、SM 及 WM 的分析结果一致,见表 1。

## 3 讨论

本研究利用大规模 GWAS 数据,采用双向两样本 MR 分析方法探讨 GERD 与支气管扩张症间的因果关系,结果显示 GERD 与支气管扩张症存在因果关系,而支气管扩张症与 GERD 的发病风险无关。

GERD 也包括胃内容物反流到食管或更远的口腔、喉或肺引起的症状或终末器官并发症,这被称为食管外反流<sup>[9]</sup>。GERD 在慢性呼吸系统疾病患者中普遍存在,GERD 和慢性呼吸系统疾病

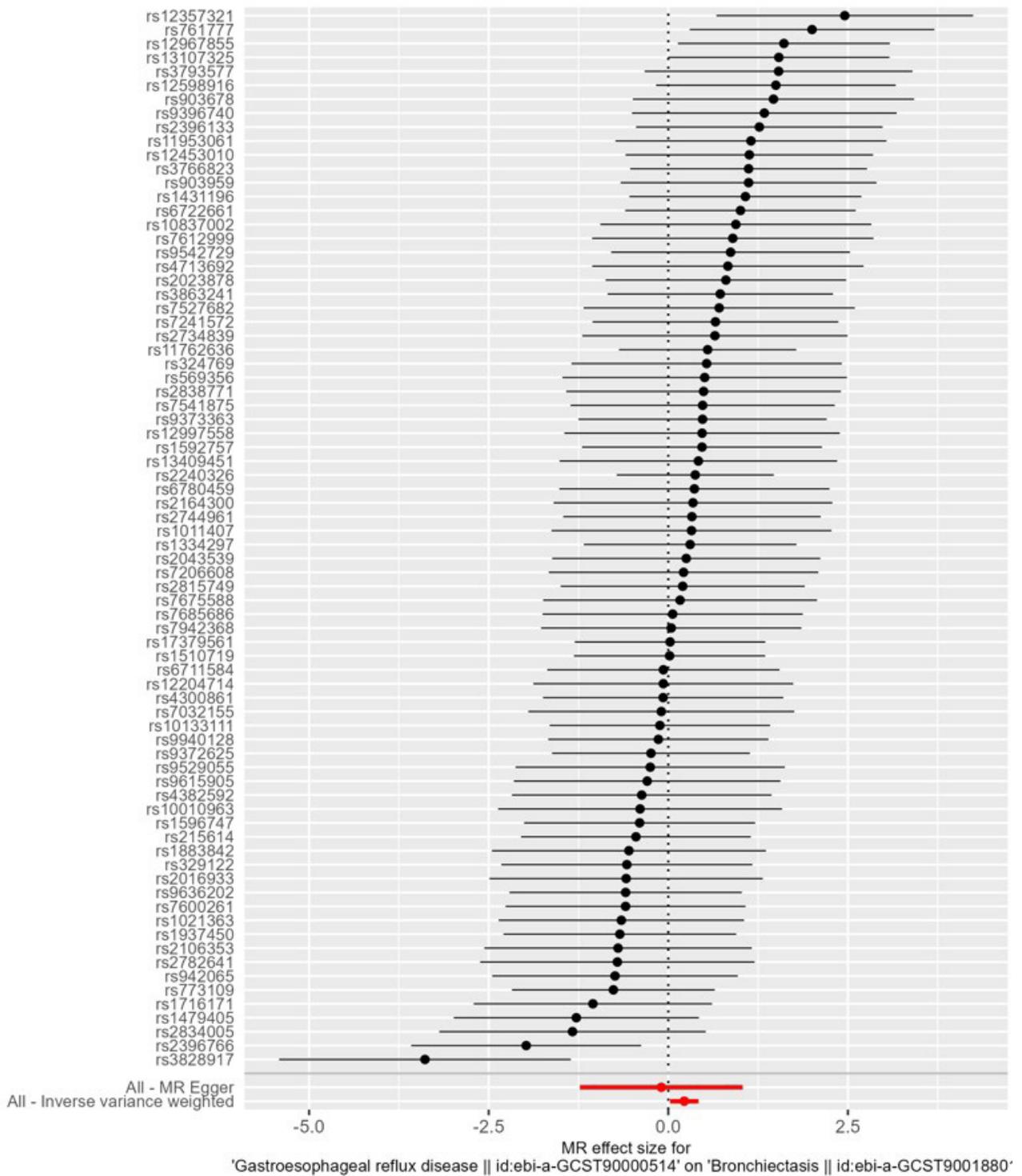


图1 孟德尔随机化分析森林图  
Figure 1. Forest plot of Mendelian randomization analysis

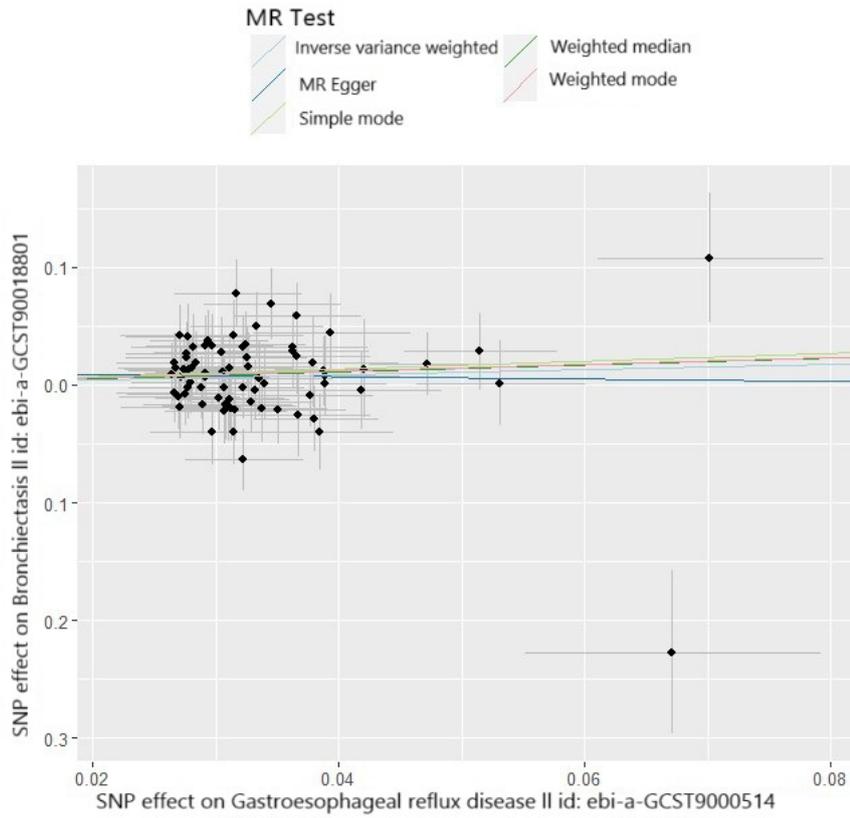


图2 孟德尔随机化分析散点图  
Figure 2. Scatter plot of Mendelian randomization analysis

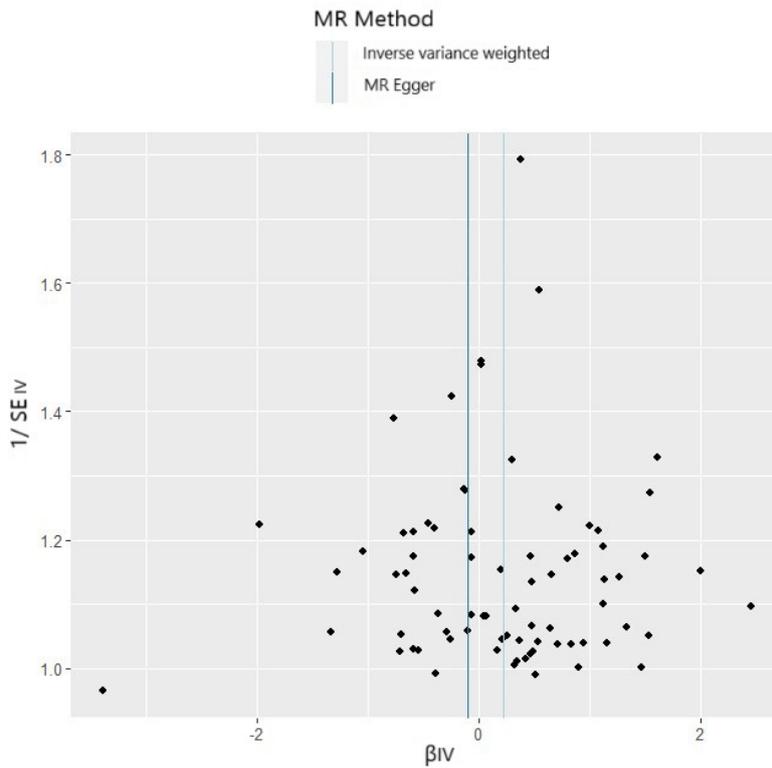


图3 孟德尔随机化分析漏斗图  
Figure 3. Funnel plot of Mendelian randomization analysis

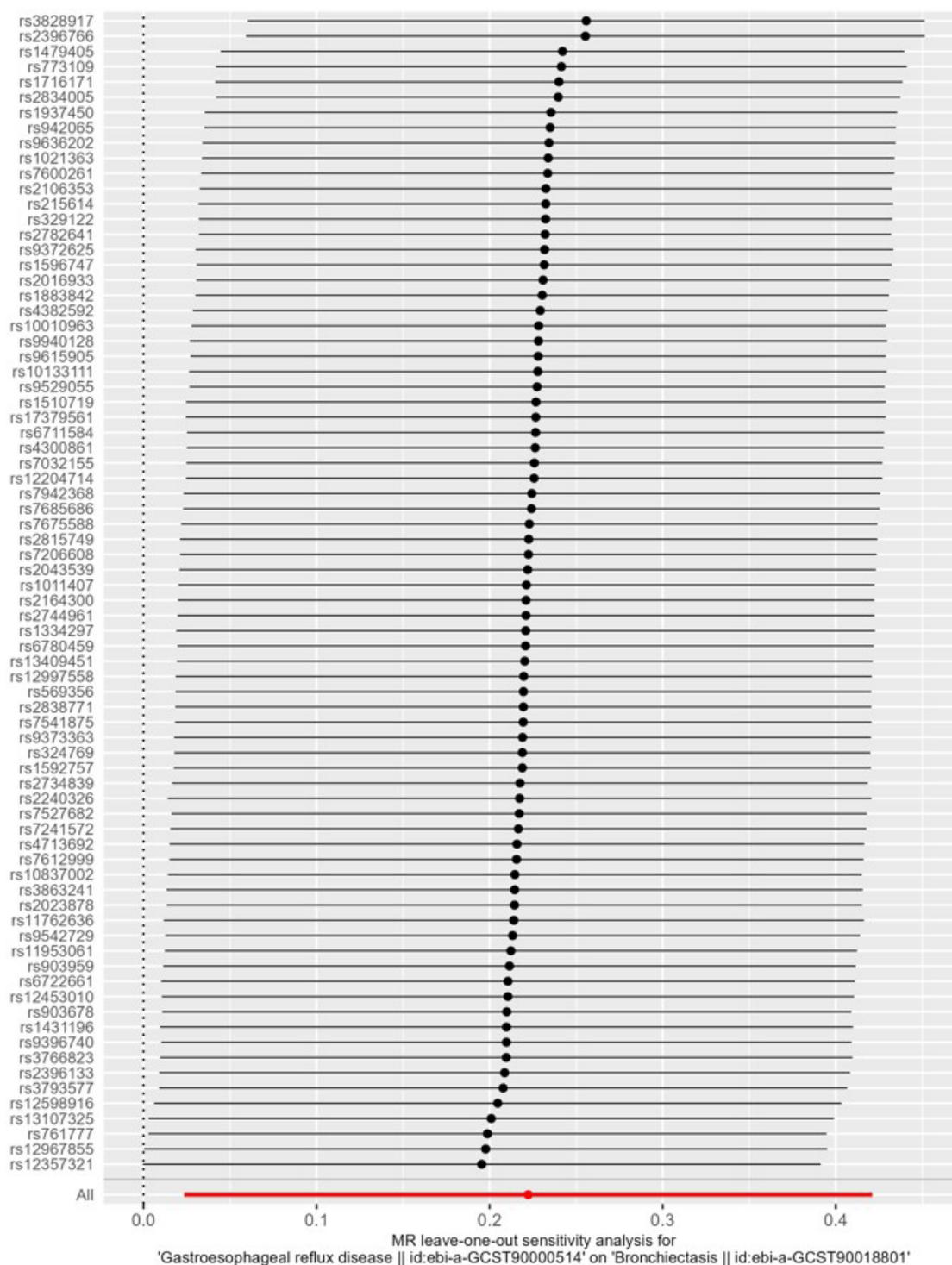


图4 留一法敏感性分析结果  
Figure 4. Results of leave-one-out sensitivity analysis

可能以双向方式起作用，目前倾向于认为呼吸道是有害反流的被动接受者，且慢性呼吸系统疾病可能通过多种机制加重或诱发反流，从而形成潜在的恶性损害循环<sup>[10]</sup>。有研究通过症状和问卷调查发现支气管扩张症患者中GERD的患病率为34%~74%，而使用食管pH监测时为

11%~75%<sup>[11]</sup>。一项大型前瞻性队列研究显示，典型GERD与支气管扩张症患者的症状加重、住院率升高、影像学严重程度增加、细菌定植率增加、肺功能降低和生活质量降低有关，并可导致死亡率增加<sup>[12]</sup>。

关于GERD加重支气管扩张症等慢性气道和

肺实质疾病的发病机制，目前仍以十二指肠内容物进入肺部的微量吸入为主。需要注意的是，气道反流不等于吸入，既不包括酸性反流也非液体反流，而是一种主要含非酸性成分的气态雾气。此外，反流也可能来自十二指肠，并含有胆酸，且与肠道微生物组的变化有关<sup>[13]</sup>。研究显示，在支气管扩张症患者的唾液、痰液、气管抽吸物及支气管肺泡灌洗液中均可检测到胃蛋白酶或胆盐，说明存在胃和十二指肠反流<sup>[14]</sup>。另外，迷走神经反射和神经源性炎症也被认为是 GERD 引起支气管扩张症的可能机制。在治疗方面，有研究显示，单纯的质子泵抑制剂治疗并不能改善支气管扩张症患者的肺功能，而抗反流药物联合射频消融或腹腔镜胃底折叠术可显著改善支气管扩张症患者的呼吸道症状，减少支气管扩张症急性加重次数<sup>[15-16]</sup>。

本研究从遗传角度发现 GERD 与支气管扩张症存在因果关系，而支气管扩张症并非 GERD 的危险因素。采用双向两样本的 MR 分析方法，基于 IV 的 MR 研究设计在很大程度上可以有效规避反向因果关系及潜在的混杂偏倚。本研究的局限性主要体现在以下几个方面：首先，所使用的数据均来源于欧洲人群样本，缺少其他地区与人种的随机人群样本；尽管已采用多种检验与分析手段来验证 MR 研究的假设，但完全规避 IV 中的水平多效性问题依旧颇具挑战；暴露样本与结局样本存在显著重叠，尽管  $F$  值大于 10 提示样本重叠对估计偏差的潜在影响可能较小，但仍可能造成模型过拟合并夸大观察到的关联，从而影响因果估计的准确性；最后，目前的 GWAS 数据样本量仍不足，尽管 IVW 与 WME 分析结果提示 GERD 可能增加支气管扩张症风险，但 MR-Egger 等方法结果未达到统计学显著性，结果可能受少量 SNP 影响较大，应视为初步证据。未来需纳入更多样本验证，且反向 MR 分析结果亦因 IV 数量不足结论需谨慎解读。后续工作需整合更多的 GWAS 数据以进行更深入的验证和研究。

## 参考文献

- 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会消化病学分会, 等. 胃食管反流病基层诊疗指南(2019年)[J]. 中华全科医师杂志, 2019, 18(7): 635-641. [Chinese Medical Association, Chinese Medical Journals Publishing House, Chinese Society of Gastroenterology, et al. Guideline for primary care of gastroesophageal reflux disease (2019)[J]. Chinese Journal of General Practitioners, 2019, 18(7): 635-641.] DOI: [10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2019.07.005](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2019.07.005).
- Chan WW, Ahuja N, Fisichella PM, et al. Extraesophageal syndrome of gastroesophageal reflux: relationships with lung disease and transplantation outcome[J]. Ann N Y Acad Sci, 2020, 1482(1): 95-105. DOI: [10.1111/nyas.14460](https://doi.org/10.1111/nyas.14460).
- 支气管扩张症专家共识撰写协作组, 中华医学会呼吸病学分会感染学组, 中国成人支气管扩张症诊断与治疗专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2021, 44(4): 311-321. [Bronchiectasis Expert Consensus Writing Group, Pulmonary Infection Assembly. Expert consensus on the diagnosis and treatment of adult bronchiectasis in China[J]. Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases, 2021, 44(4): 311-321.] DOI: [10.3760/cma.j.cn112147-20200617-00717](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112147-20200617-00717).
- Wang N, Qu JM, Xu JF. Bronchiectasis management in China, what we can learn from European Respiratory Society guidelines[J]. Chin Med J (Engl), 2018, 131(16): 1891-1893. DOI: [10.4103/0366-6999.238134](https://doi.org/10.4103/0366-6999.238134).
- Walker VM, Zheng J, Gaunt TR, et al. Phenotypic causal inference using genome-wide association study data: mendelian randomization and beyond[J]. Annu Rev Biomed Data Sci, 2022, 5: 1-17. DOI: [10.1146/annurev-biodatasci-122120-024910](https://doi.org/10.1146/annurev-biodatasci-122120-024910).
- Ference BA, Holmes MV, Smith GD. Using Mendelian randomization to improve the design of randomized trials[J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2021, 11(7): a040980. DOI: [10.1101/cshperspect.a040980](https://doi.org/10.1101/cshperspect.a040980).
- de Leeuw C, Savage J, Bucur IG, et al. Understanding the assumptions underlying Mendelian randomization[J]. Eur J Hum Genet, 2022, 30(6): 653-660. DOI: [10.1038/s41431-022-01038-5](https://doi.org/10.1038/s41431-022-01038-5).
- Bowden J, Holmes MV. Meta-analysis and Mendelian randomization: a review[J]. Res Synth Methods, 2019, 10(4): 486-496. DOI: [10.1002/jrsm.1346](https://doi.org/10.1002/jrsm.1346).
- Zullo A, Fiorini G, Bassotti G, et al. Upper endoscopy in patients with extra-oesophageal reflux symptoms: a multicentre study[J]. GE Port J Gastroenterol, 2020, 27(5): 312-317. DOI: [10.1159/000505581](https://doi.org/10.1159/000505581).
- McDonnell MJ, Hunt EB, Ward C, et al. Current therapies for gastro-oesophageal reflux in the setting of chronic lung disease: state of the art review[J]. ERJ Open Res, 2020, 6(4): 00190-2019. DOI: [10.1183/23120541.00190-2019](https://doi.org/10.1183/23120541.00190-2019).
- Aksamit TR, O'Donnell AE, Barker A, et al. Adult patients with bronchiectasis: a first look at the US Bronchiectasis Research Registry[J]. Chest, 2017, 151(5): 982-992. DOI: [10.1016/j.chest.2016.10.055](https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.10.055).
- McDonnell MJ, Aliberti S, Goeminne PC, et al. Comorbidities and the risk of mortality in patients with bronchiectasis: an international multicentre cohort study[J]. Lancet Respir Med, 2016, 4(12): 969-979. DOI: [10.1016/S2213-2600\(16\)30320-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30320-4).
- Savarino V, Marabotto E, Zentilin P, et al. Pathophysiology, diagnosis, and pharmacological treatment of gastro-oesophageal

- reflux disease[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2020, 13(4): 437–449. DOI: [10.1080/17512433.2020.1752664](https://doi.org/10.1080/17512433.2020.1752664).
- 14 McDonnell MJ, O'Toole D, Ward C, et al. A qualitative synthesis of gastro-oesophageal reflux in bronchiectasis: current understanding and future risk[J]. *Respir Med*, 2018, 141: 132–143. DOI: [10.1016/j.rmed.2018.06.031](https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.06.031).
- 15 Ahn B, Lee DH, Lee CM, et al. Effect of proton pump inhibitors in bronchiectatic patients with gastroesophageal reflux disease[J]. *Korean J Gastroenterol*, 2016, 68(1): 10–15. DOI: [10.4166/kjg.2016.68.1.10](https://doi.org/10.4166/kjg.2016.68.1.10).
- 16 Hu ZW, Wang ZG, Zhang Y, et al. Gastroesophageal reflux in bronchiectasis and the effect of anti-reflux treatment[J]. *BMC Pulm Med*, 2013, 13: 34. DOI: [10.1186/1471-2466-13-34](https://doi.org/10.1186/1471-2466-13-34).
- 17 Burgess S, Davies NM, Thompson SG. Bias due to participant overlap in two-sample Mendelian randomization[J]. *Genet Epidemiol*, 2016, 40(7): 597–608. DOI: [10.1002/gepi.21998](https://doi.org/10.1002/gepi.21998).
- 18 Liu Y, Liu Z, Chen J, et al. Personal history of irradiation and risk of breast cancer: a Mendelian randomisation study[J]. *J Glob Health*, 2024, 14: 04106. DOI: [10.7189/jogh.14.04106](https://doi.org/10.7189/jogh.14.04106).

收稿日期: 2025 年 07 月 21 日 修回日期: 2025 年 08 月 21 日

本文编辑: 沈力 黄笛

引用本文: 王一格, 裴文军, 肖强, 等. 胃食管反流病与支气管扩张症因果关联的双向两样本孟德尔随机化研究[J]. 数理医药学杂志, 2026, 39(2): 124–131. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202507067](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202507067).

Wang YG, Pei WJ, Xiao Q, et al. The causal relationship between gastroesophageal reflux disease and bronchiectasis: a bidirectional two-sample Mendelian randomization study[J]. *Journal of Mathematical Medicine*, 2026, 39(2): 124–131. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202507067](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202507067).