本文引用: 黄明明, 谢虹亭, 刘泽豪, 薛鹏, 朱世杰. 基于“毒损络脉”探究 EphA2 与肺癌的因果关联: 一项两样本双向孟德尔随机化研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2026, 46(10): 2092-2099.

基于“毒损络脉”探究 EphA2 与肺癌的因果关联：一项两样本双向孟德尔随机化研究

黄明明[1],谢虹亭[2],刘泽豪[2],薛鹏[2],朱世杰[2]*

1.北京中医药大学房山医院,北京 102400;2.中国中医科学院望京医院肿瘤科,北京 100102

〔**摘要**〕**目的** 基于中医学“毒损络脉”理论,探讨受体酪氨酸激酶肝配蛋白A型受体2(EphA2)与肺癌之间的因果关联。**方法** 采用两样本双向孟德尔随机化(MR)方法,整合全基因组关联研究数据库,选取与EphA2蛋白水平显著相关的单核苷酸多态性作为工具变量,主要采用逆方差加权法(IVW)评估因果效应,辅以MR-Egger回归法、加权众数法、加权中位数法及简单众数法等方法进行验证,并进行异质性、多效性及敏感性分析。**结果** 正向MR分析显示,遗传预测的EphA2高表达会增加肺癌发病的风险(ieu-a-966数据集:OR=1.219,95%CI:1.034~1.438,*P*=0.019)。反向MR分析中,ieu-a-987数据集IVW结果未达到统计学显著水平(OR=1.035,95%CI:0.998~1.074,*P*=0.059),不同阈值下敏感性分析结论一致。敏感性分析与异质性来源探查均未发现明显的水平多效性或影响结论稳健性的偏倚。**结论** 本研究为EphA2可能增加肺癌风险提供遗传学证据,反向分析尚未获得肺癌影响EphA2的显著因果证据,仍需进一步验证。该发现将“癌毒壅滞、损络成积”的生物学基础与EphA2相联系,丰富了“毒损络脉”的理论内涵,为中医药防治肺癌提供了新的思路与方向。

〔**关键词**〕毒损络脉;受体酪氨酸激酶肝配蛋白A型受体2;肺癌;孟德尔随机化;癌毒

〔**中图分类号**〕R273 〔**文献标志码**〕A 〔**文章编号**〕doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2026.10.015

Causal association between EphA2 and lung cancer from the perspective of "toxic pathogens damaging the collaterals": a two-sample bidirectional Mendelian randomization study

*HUANG Mingming[1], XIE Hongting[2], LIU Zehao[2], XUE Peng[2], ZHU Shijie[2]**

1. Fangshan Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102400, China; 2. Department of Oncology, Wangjing Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100102, China

〔**Abstract**〕**Objective** To investigate the causal association between ephrin type-A receptor 2 (EphA2), a receptor tyrosine kinase, and lung cancer from the perspective of the Chinese medicine theory of "toxic pathogens damaging the collaterals." **Methods** A two-sample bidirectional Mendelian randomization (MR) analysis was conducted using summary statistics from genome-wide association study (GWAS) databases. Single-nucleotide polymorphisms (SNPs) significantly associated with EphA2 protein levels were selected as instrumental variables. The inverse-variance weighted (IVW) method was used as the primary method to estimate causal effects, supplemented by MR-Egger regression, weighted mode, weighted median, and simple-mode methods. Heterogeneity, horizontal pleiotropy, and sensitivity analyses were also performed. **Results** Forward MR analysis showed that genetically predicted higher EphA2 protein levels were associated with an increased risk of lung cancer in the ieu-a-966 dataset (OR=1.219, 95% CI: 1.034~1.438, *P*=0.019). In the reverse MR analysis, the IVW estimate for the ieu-a-987 dataset did not reach statistical significance

〔**收稿日期**〕2025-12-15

〔**基金项目**〕国家自然科学基金项目(82505692,82575164);中国中医科学院高水平中医医院建设项目(WJZJ-202305)。

〔**通信作者**〕* 朱世杰,男,博士,主任医师,E-mail:zhushij@hotmail.com。

(OR =1.035, 95% CI: 0.998 ~1.074, *P*=0.059), and the results of sensitivity analyses were consistent across different thresholds. Sensitivity analyses and assessments of the sources of heterogeneity revealed no evidence of substantial horizontal pleiotropy or bias that could compromise the robustness of the findings. **Conclusion** This study provides genetic evidence suggesting that higher EphA2 protein levels may increase the risk of lung cancer. Reverse MR analysis did not provide statistically significant evidence that lung cancer causally affects EphA2 levels; therefore, further validation is required. These findings link EphA2 to the biological basis of the concept that "cancer toxin accumulates and stagnates, thereby damaging the collaterals and giving rise to masses," thereby enriching the theoretical implications of "toxic pathogens damaging the collaterals" and providing new insights and directions into the prevention and treatment of lung cancer with Chinese medicine.

〔**Keywords**〕 toxic pathogens damaging the collaterals; ephrin type-A receptor 2; lung cancer; Mendelian randomization; cancer toxin

肺癌是目前全球发病率和死亡率均居于首位的恶性肿瘤，2022 年全球新发肺癌病例约 248 万例，死亡病例约181 万例，严重威胁人类生命健康[1]。尽管针对表皮生长因子受体、间变性淋巴瘤激酶、ROS 原癌基因 1 受体酪氨酸激酶的靶向治疗显著改善了患者预后，但总体5 年生存率仍不足 25%[2]，相关靶向药物的耐药问题尤为突出[3-4]。受体酪氨酸激酶肝配蛋白 A 型受体 2(ephrin type-A receptor 2, EphA2) 是受体酪氨酸激酶家族的重要成员之一，在细胞迁移、增殖和血管生成等过程中发挥关键作用[5]。研究表明，EphA2 在肺癌等多种恶性肿瘤组织中呈现高表达，通过重塑细胞骨架、促进上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT) 及血管拟态形成，驱动肿瘤的侵袭与转移[6-7]。研究发现，降低 EphA2 的表达可有效抑制肺癌细胞的增殖与迁移能力[8]。然而，传统观察性研究易受混杂因素及反向因果的干扰，难以明确 EphA2 与肺癌之间的因果关联关系。

肺癌归属于中医学“肺积”“息贲”等范畴，“毒损络脉”贯穿疾病的始终，是肺癌发生发展的核心病机。“毒”为致病力强、深陷营血之邪，“络脉”是气血运行的微观脉络网络，肿瘤的发生发展与“癌毒”内生、损及络脉密切相关。“癌毒”作为内生伏邪，其性暴戾，易耗伤气血津液，阻滞气机，可循络脉传舍，进而导致脏腑功能障碍和癥积形成[9]。EphA2 介导的组织结构破坏、微血管异常及侵袭特性，与“癌毒”之“暴戾流窜、破坏络脉”的病机特征相似。现代研究认为，癌毒与肿瘤微环境密切相关，炎症因子、乳酸、血管生成因子、免疫抑制因子及肿瘤来源外泌体非编码 RNA 等均可能参与其发生发展[9-11]。络病相关研究进一步从肿瘤新生血管异常增生、结构紊乱、内皮功能障碍及血管通透性增高等方面阐释了“毒损络脉”的现代病理基础[12]。EphA2 不仅参与肿瘤细胞迁移、侵袭及 EMT 过程，还与肿瘤血管生成、血管生成拟态及肿瘤细胞与微环境间的信号调控相关[13]。因此，以 EphA2 为切入点探索“癌毒”损伤络脉的生物学特点，有助于为中医临床诊疗提供一定的理论参考。

孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)利用基因变异作为自然工具变量，遵循亲代等位基因随机分配原则，能够有效规避混杂偏倚，是推断因果关系的“自然随机对照试验”[14-15]。本研究旨在以“毒损络脉”理论为基础，采用两样本双向 MR 分析方法，探究 EphA2 与肺癌的因果关联，为中医药“解毒通络”防治肺癌提供新的思路和方法。

1 资料与方法

1.1 研究设计

本研究采用两样本双向 MR 研究设计，以 EphA2 为暴露因素，以与其显著相关的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)为工具变量，以肺癌为结局变量，探究肺癌与 EphA2 之间是否存在因果关联(见图 1)。其中，SNPs 满足 3大核心假设：(1)相关性假设，SNPs 与 EphA2 具有强相关性；(2)独立性假设，SNPs 独立于“EphA2 及肺癌”的混杂因素；(3)排他性假设，SNPs 能且只能通过 EphA2 对肺癌产生影响。

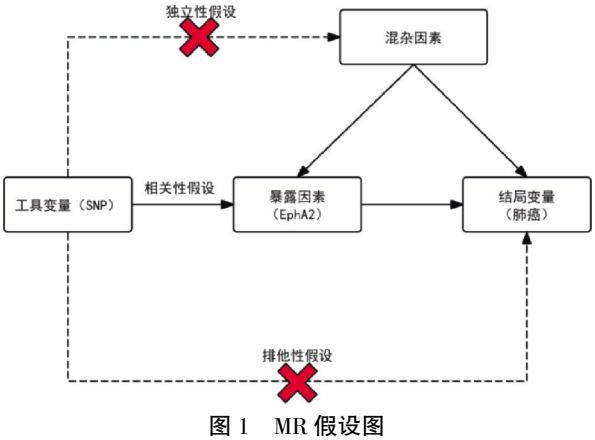


图 1　MR 假设图

Fig.1　Schematic diagram of MR assumptions

1.2 数据来源

本研究所用数据均来自医学研究委员会综合流行病学部门开放全基因组关联研究数据库(genome-wide association studies, GWAS)的汇总统计数据。EphA2 相关数据来自 Ferkingstad 等[16]的研究(https://www.decode.com/summarydata/),该研究包括 35 559 例冰岛人的 4 907 个血浆蛋白的遗传关联统计数据。肺癌相关数据来自 IEU open GWAS 数据库(https://gwas.mrcieu.ac.uk/),所纳入的 5 个数据集样本均为欧洲人群(表 1)。本研究收集的数据均为公开发表数据集,因此不需要再次进行伦理审批。

1.3 工具变量选择

基于上述数据来源,针对 EphA2、肺癌分别筛选 SNPs 作为遗传工具变量(instrumental variables),具体标准如下:(1)SNP 筛选设置的连锁阈值为 R_2<0.001,窗口宽度为 10 000 kb;(2)优先采用全基因组显著性阈值 $P<5\times10^{-8}$ 筛选候选 SNPs;(3)计算其 F 统计量,仅保留 $F>10$ 的 SNPs,以降低弱工具偏倚;(4)结合 GWAS Catalog 数据库及 PhenoScanner 工具,剔除与吸烟行为、肺功能、慢性阻塞性肺疾病、体重指数、炎症相关表型及其他已知肺癌易感因素显著相关的 SNPs;(5)在进行肺癌、EphA2 反向MR分析时,由于严格阈值下可用 SNP 数量有限,为保证分析可实施性,参考既往 MR 研究做法,在反向分析中将阈值调整为 $P<5\times10^{-6}$,并通过不同阈值下的重复分析及后续敏感性检验验证结果稳定性[17-18]。

1.4 MR 分析

通过 R 4.5.1 软件的 TwoSampleMR 软件包完成所有 MR 分析,以逆方差加权法(inverse variance weighting, IVW)为主要分析方法,若 *Cochran's Q* 检验提示存在异质性($P<0.05$),则采用 IVW 随机效应模型;若无异质性,则采用 IVW 固定效应模型。同时辅以 *MR-Egger* 法、weighted mode、weighted median 及 simple mode 等方法进行结果验证。

1.5 敏感性分析

为保障研究结果的稳健性,开展以下敏感性分析。(1)异质性检验:采用 Cochran's Q 检验评估各 IVW 分析中工具变量间的异质性,若 $P<0.05$ 提示存在异质性,需结合随机效应模型结果及后续检验综合判断。(2)多效性检验:通过 MR-Egger 回归截距检验评估方向多效性(截距 $P>0.05$ 提示无显著多效性),并采用 MR-PRESSO 检验识别并校正水平多效性离群值。(3)稳定性检验:采用留一法分析,依次剔除单个 SNP 后重复 IVW 分析,观察效应值(OR 及 95%CI)的波动情况。(4)阈值敏感性分析:针对反向 MR 中放宽 SNP 筛选阈值的情况,进一步在 $P<5\times10^{-8}$、$P<5\times10^{-6}$、$P<1\times10^{-5}$ 条件下重复分析,并结合 F 统计量及上述敏感性分析结果综合评估弱工具偏倚风险。

2 结果

2.1 MR 分析

经筛选后,正向 MR 分析中最终纳入 15~22 个与 EphA2 相关的有效工具变量,反向 MR 分析中最终纳入 17~57 个与肺癌相关的有效工具变量。

2.2 EphA2 与肺癌(ieu-a-966)的正向 MR 分析

正向 MR 分析显示,5 个肺癌 GWAS 数据集中,仅 ieu-a-966 数据集提示 EphA2 升高与肺癌风险增加存在统计学关联(OR=1.219,95%CI:1.034~1.438,P=0.019),其余 4 个数据集均未达到统计学显著水平($P>0.05$),但效应方向均为正(表 2)。所有纳入的 SNPs 的 F 值均大于 10,提示弱工具变量偏

表 1 EphA2 与肺癌的 GWAS 数据信息

Table 1 GWAS data information for EphA2 and lung cancer

变量	GWAS ID	样本量/例	总 SNP 位点数/个	研究人群来源	发表年份
EphA2	deCODE	35 559	27 200 000	欧洲	2021
肺癌	ebi-a-GCST004748	85 716	7 857 154	欧洲	2017
肺癌	ebi-a-GCST004749	40 187	7 924 801	欧洲	2017
肺癌	ieu-a-966	27 209	8 945 893	欧洲	2014
肺癌	ieu-a-985	40 453	7 877 791	欧洲	2017
肺癌	ieu-a-987	85 449	10 439 018	欧洲	2017

表 2　EphA2 与肺癌的正向 MR 研究结果(IVW 法)

Table 2　Results of forward MR analysis of EphA2 and lung cancer using IVW method

结局	SNP 数量/个	β	OR(95%CI)	P	SE
ebi-a-GCST004748	22	3.958×10^{-2}	1.040(0.914~1.185)	0.550	0.066
ebi-a-GCST004749	22	6.817×10^{-2}	1.071(0.945 ~1.213)	0.284	0.064
ieu-a-966	15	1.980×10^{-1}	1.219(1.034~1.438)	0.019	0.084
ieu-a-985	17	7.591×10^{-2}	1.079(0.932 ~1.249)	0.309	0.075
ieu-a-987	22	1.658×10^{-2}	1.017(0.889~1.163)	0.810	0.069

倚风险较低。Cochran´s Q 检验结果(IVW Q=8.439，P=0.865；MR-Egger Q=7.725，P=0.861)提示纳入的 SNPs 间无显著异质性。MR-Egger 截距检验（P=0.413)、MR-PRESSO 法(P=0.855)均未提示存在水平多效性。漏斗图显示各 SNP 效应量分布较为对称留一法分析显示，剔除任一单个 SNP 后整体效应值未见明显波动，提示结果稳健性较好(图2、表 3)。

2.3　EphA2 与肺癌(ieu-a-987)的反向 MR 分析

反向 MR 分析未发现肺癌对 EphA2 具有统计学显著的因果效应(均 P>0.05)。其中 ieu-a-987 数据集 IVW 结果(OR=1.035，95%CI：0.998~1.074，P=0.059)，加权中位数法结果(OR=1.048，95%CI：0.998~1.099，P=0.056)，效应方向一致，但均未达到统计学显著水平。其余数据集亦无统计学意义(P>0.05)(图 3、表 4)。Cochran´s Q 检验结果(IVW：Q=76.700，P=0.015；MR-Egger：Q=76.580，P=0.012)提示工具变量存在一定异质性，进一步采用 MR-PRESSO 和留一法进行稳健性检验。MR-PRESSO 结果表明，异质性主要来源于离群 SNP，剔除离群值后扭曲检验差异无统计学意义(P=0.202)，留一法分析未见单个 SNP 对总体效应产生显著影响。MR-Egger 截距检验结果显示未发现明显水平多效性(P=0.778)，结合漏斗图的对称分布，提示工具变量无明显水平多效性(图 3、表 5)。

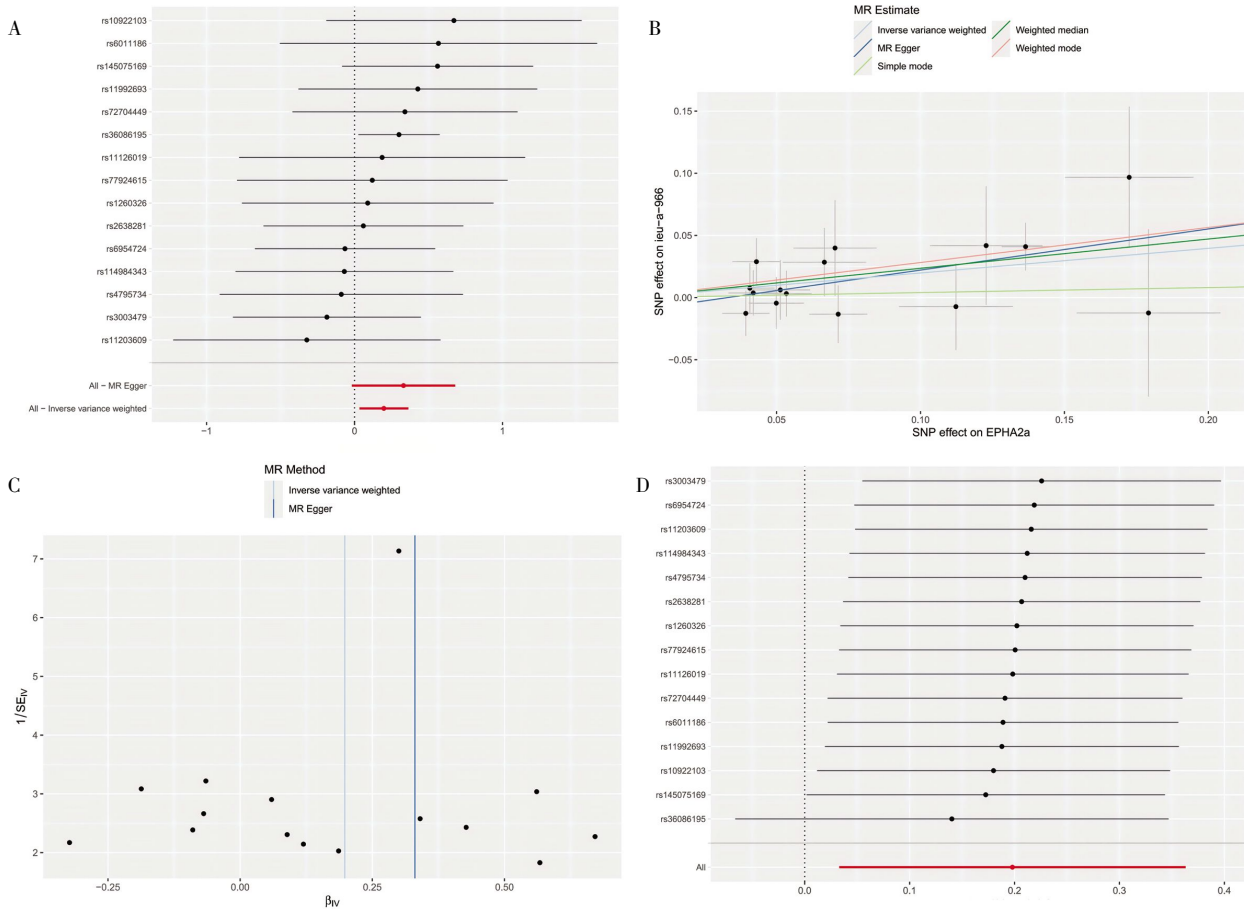


图 2　EphA2 与肺癌(ieu-a-966)正向 MR 分析结果

Fig.2　Results of forward MR analysis of EphA2 and lung cancer (ieu-a-966)

注：A.正向 MR 分析森林图；B.正向 MR 分析散点图；C.正向 MR 分析漏斗图；D.正向 MR 分析留一法敏感性分析图。

表 3 正向 MR 敏感性分析

Table 3 Sensitivity analysis of forward MR

结局	水平多效性检验			异质性检验			
	MR-Egger			MR-Egger		IVW	
	Intercept	SE	*P*	Q	*P*	Q	*P*
ebi-a-GCST004748	-5.223×10^{-3}	1.054×10^{-2}	0.626	32.963	0.017	33.412	0.022
ebi-a-GCST004749	-4.348×10^{-3}	9.980×10^{-3}	0.668	18.262	0.439	18.455	0.492
ieu-a-966	-1.093×10^{-2}	1.294×10^{-2}	0.413	7.725	0.861	8.439	0.865
ieu-a-985	-9.470×10^{-3}	1.167×10^{-2}	0.432	15.574	0.273	16.363	0.292
ieu-a-987	-6.496×10^{-3}	1.075×10^{-2}	0.553	33.837	0.013	34.523	0.016

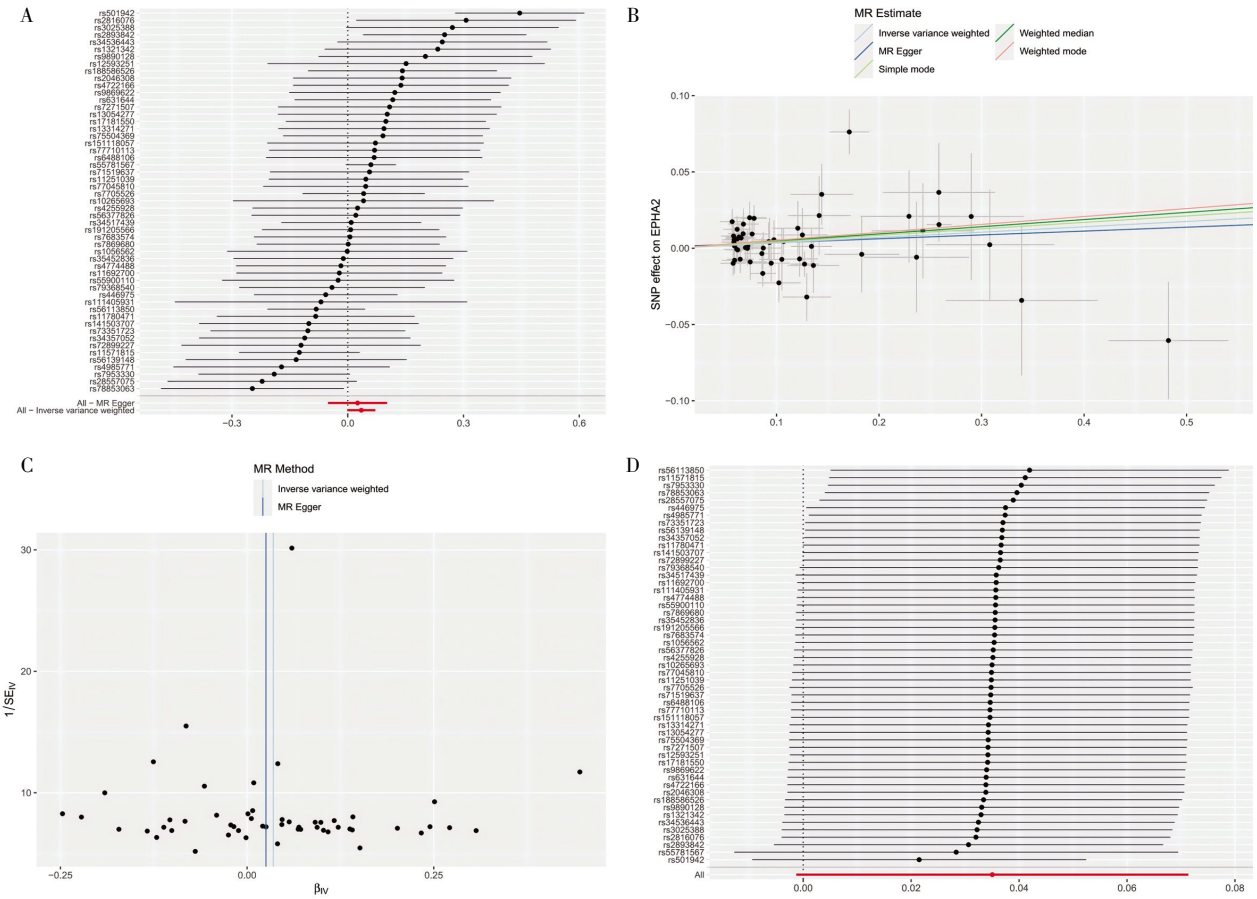


图 3 肺癌(ieu-a-987)与 EphA2 反向 MR 分析结果

Fig.3 Results of reverse MR analysis of lung cancer (ieu-a-987) and EphA2

注:A.反向 MR 分析森林图;B.反向 MR 分析散点图;C.反向 MR 分析漏斗图;D.反向 MR 分析留一法敏感性分析图。

表 4 肺癌与 EphA2 的反向 MR 研究结果(IVW 法)

Table 4 Results of reverse MR analysis of lung cancer and EphA2 using IVW method

暴露	SNP 数量/个	*β*	OR(95%CI)	*P*	SE
ebi-a-GCST004748	57	-1.290×10^{-4}	1.000(0.968~1.033)	0.994	0.017
ebi-a-GCST004749	38	1.840×10^{-2}	1.019(0.980~1.058)	0.345	0.020
ieu-a-966	17	2.385×10^{-2}	1.024(0.976~1.075)	0.332	0.025
ieu-a-985	17	2.126×10^{-2}	1.022(0.977~1.069)	0.355	0.023
ieu-a-987	53	3.504×10^{-2}	1.035(0.998~1.074)	0.059	0.019

3 讨论

本研究基于中医学“毒损络脉”理论,采用两样本双向 MR 设计,探究 EphA2 与肺癌之间的潜在关联。结果显示,正向 MR 分析支持 EphA2 与肺癌风险增加相关,反向 MR 分析未获得肺癌对 EphA2 水

表 5　反向敏感性分析

Table 5　Sensitivity analysis of reverse MR

结局	水平多效性检验			异质性检验			
	MR-Egger			MR-Egger		IVW	
	Intercept	SE	*P*	Q	*P*	Q	*P*
ebi-a-GCST004748	-8.950×10^{-4}	3.641×10^{-3}	0.807	68.511	0.062	68.591	0.073
ebi-a-GCST004749	-4.520×10^{-3}	5.120×10^{-3}	0.384	62.341	0.002	63.770	0.002
ieu-a-966	-5.014×10^{-3}	7.875×10^{-3}	0.532	54.679	<0.001	55.845	<0.001
ieu-a-985	-7.012×10^{-3}	6.129×10^{-3}	0.262	61.613	<0.001	64.394	<0.001
ieu-a-987	1.100×10^{-3}	3.885×10^{-3}	0.778	76.580	0.012	76.700	0.015

平具有显著因果效应的证据，仍需进一步验证。这一因果关联证据为从遗传学层面理解 EphA2 在肺癌中的作用提供了依据，也为结合中医病机开展后续机制研究提供了参考。

3.1　EphA2 与肺癌发生的关联

既往研究表明，EphA2 在肺癌组织中呈高表达，与肿瘤分化程度差、淋巴结转移、远处转移及不良预后相关[7]；EphA2 介导细胞间通讯及细胞外基质互作，其异常激活通过多种信号通路促进肺癌细胞增殖、抗凋亡、EMT、血管生成及肿瘤微环境重塑[19-20]，并与肿瘤干性维持及耐药表型相关[21]。但 EphA2 与肺癌发生发展的直接因果关系尚待确证。本研究正向 MR 分析显示，EphA2 升高与肺癌风险增加相关，提示其可能在肺癌发生发展中发挥致病作用，并与肿瘤进展相关[7]。

结合现有研究，EphA2 可能通过“炎症因子及缺氧相关肿瘤微环境—EphA2 异常激活—EMT 增强与血管异常重塑/血管生成拟态”这一连续病理过程发挥促癌作用。一方面，肿瘤坏死因子-α 等炎症刺激可通过相关信号促进 EphA2 活化，并增强肺癌细胞迁移、侵袭[22-23]；另一方面，乏氧环境可增强肺癌类干细胞样细胞的小管形成能力及内皮样表型，并伴随缺氧诱导因子-1α(hypoxia-inducible factor-1α, HIF-1α)、血管内皮钙黏蛋白(vascular endothelial cadherin, VE-cadherin)及 EphA2 等分子变化，提示 EphA2 可能参与缺氧驱动的血管异常重塑及血管生成拟态形成[24]。本研究仅在 ieu-a-966 数据集中观察到显著关联，其余 4 个数据集虽效应方向均为正，但均未达到统计学显著水平。不同数据集在病例定义、样本构成及肺癌组织学亚型等方面存在差异，而不同肺癌亚型间存在明显的遗传易感性异质性，可能影响效应估计[25]。因此，EphA2 与肺癌风险增加的因果关联仍需更多独立数据进一步验证。

3.2　EphA2 与“毒损络脉”的病机

中医学认为，肺癌病机以癌毒内生、毒邪伏络为要[9-26]。癌毒之成，一则由于正气亏虚、脏腑失调，气血津液运行失常，痰浊、瘀血、郁热胶结日久，酿而成毒；二则由于烟草烟雾、空气污染等外邪乘肺体空虚而入，内外相合，伏而不解[27]。《温热论·温病大纲》曰：“温邪上受，首先犯肺。”《临证指南医案·积聚》云：“初病气结在经，久病血伤入络。”以上均说明病程迁延可由气入血、由经及络。络脉分为“气络”与“血络”，前者主宣行气机、统摄防御，与神经-内分泌-免疫网络及肺局部防御功能相联系；后者主渗灌营血、濡养肺体，与微小血管、微循环及内皮屏障稳态相关[28]。

结合本研究结果，EphA2 与“毒损络脉”的契合主要体现于肿瘤微环境失衡及脉管结构、功能异常。在气络层面，炎症因子及缺氧等微环境变化可促进 EphA2 表达和活化[22-23]。局部缺氧可能通过 HIF-1α 上调 EphA2 表达，形成炎症-缺氧-氧化应激的正反馈环路[29]。气络失于宣行，则气机壅滞，进而累及血络；氧化应激增强可使 EphA2 配体非依赖性磷酸化增加，信号持续时间延长，病势由气入血[30]。在血络层面，EphA2 参与肿瘤血管异常新生、内皮细胞迁移及脉管结构紊乱，并可影响细胞间黏附和血管通透性[31-34]，相关内皮屏障损伤可伴 VE-cadherin 变化[32-33]。

同时，EphA2 还参与细胞外基质重塑及EMT，促进肿瘤细胞侵袭扩散[35]。缺氧状态下，肿瘤细胞内皮样表型和小管形成能力增强，血管生成拟态得以维持[29]，与络脉受损后脉道失司、络中失守、痰瘀毒互结的病理演变相一致。EphA2 由气络失和而始动，继则损伤血络，终助痰瘀成积；其异常表达与活化，与毒邪伏络、络损成瘀的病理特点相吻合。

3.3 EphA2 与“解毒通络”法的应用

结合上述分析，EphA2 异常表达与活化涉及炎症、缺氧、脉管异常及侵袭转移等多个环节，为从“毒损络脉”角度认识肺癌病机、指导“解毒通络”法的临床应用提供依据。中医学认为，癌毒伏肺日久，易致络脉壅滞，气络失和则宣发失司，血络受损则瘀阻内生，终致痰、瘀、毒互结而成积。“解毒”重在清解癌毒，减轻炎症、氧化应激及缺氧等促癌微环境刺激，以阻遏 EphA2 异常激活的上游驱动；“通络”则重在改善肺络壅滞与血络瘀阻，维护脉道通利，减轻络损失司所致的肿瘤浸润、扩散及痰瘀留伏。临床辨治中，可在扶正基础上，结合毒、痰、瘀互结之偏盛，酌配解毒散结、活血化瘀、化痰通络之法，以求毒去络通、瘀化结散。现代研究表明，活血化瘀类中药及其活性成分可通过调控 EMT、肿瘤血管生成、炎症反应及肿瘤微环境等环节，抑制肺癌侵袭转移[36]；三七总皂苷可通过抑制 EphA2 表达，调节肿瘤血管形态及肿瘤微环境[31]。结合本研究结果，后续可围绕EphA2及其相关通路开展中医药干预研究，并结合中医证候及临床疗效进一步明确中医药治疗的优势人群，为提高临床用药的针对性及肺癌中医药精准辨治提供依据。

3.4 局限与展望

本研究局限性主要在于：(1)GWAS 数据主要来源于欧洲人群，可能限制结果对亚洲及其他族群中的普适性，未来需开展多族群验证；(2)反向 MR 虽通过 F 统计量、不同阈值及敏感性分析评估结果稳健性，但仍难完全排除弱工具变量偏倚，且阈值设定的合理性仍有待进一步论证；(3)研究未对肺癌亚型或分期进行详细分层分析，未来可整合纵向队列数据探讨动态效应及亚组差异；(4)本研究仅基于遗传汇总数据，未进一步整合转录组、蛋白组或单细胞数据，因而对下游效应分子的揭示仍有限；(5)本研究以“毒损络脉”为理论框架，但尚未纳入可表征中医证候的临床或代理变量，理论推导与实证研究之间的关联尚需加强。未来可在分型明确的人群中，结合多组学资料和临床证候信息进一步验证。

参考文献

[1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA, 2024, 74(3): 229-263.

[2] 中华医学会肿瘤学分会. 中华医学会肺癌临床诊疗指南(2024版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2024, 46(9): 805-843.

[3] Ashrafi A, Akter Z, Modareszadeh P, et al. Current landscape of therapeutic resistance in lung cancer and promising strategies to overcome resistance[J]. Cancers, 2022, 14(19): 4562.

[4] Kilmister E J, Koh S P, Weth F R, et al. Cancer metastasis and treatment resistance: mechanistic insights and therapeutic targeting of cancer stem cells and the tumor microenvironment[J]. Biomedicines, 2022, 10(11): 2988.

[5] Peng Q, Chen L, Wu W, et al. EPH receptor A2 governs a feedback loop that activates Wnt/β-catenin signaling in gastric cancer[J]. Cell Death & Disease, 2018, 9(12): 1146.

[6] Wilson K, Shiuan E, Brantley-Sieders D M. Oncogenic functions and therapeutic targeting of EphA2 in cancer[J]. Oncogene, 2021, 40(14): 2483-2495.

[7] Xiao T, Xiao Y H, Wang W X, et al. Targeting EphA2 in cancer[J]. Journal of Hematology & Oncology, 2020, 13(1): 114.

[8] Kim J, Chang I Y, You H J. Interactions between EGFR and EphA2 promote tumorigenesis through the action of Ephexin1[J]. Cell Death & Disease, 2022, 13: 528.

[9] 程海波, 周仲瑛. 癌毒病机科学内涵的现代诠释[J]. 南京中医药大学学报, 2021, 37(5): 637-641.

[10] 程海波, 沈卫星, 吴勉华, 等. 基于肿瘤微环境的癌毒病机理论研究[J]. 南京中医药大学学报, 2014, 30(2): 105-107.

[11] 程海波, 王俊壹. 癌毒病机的生物学基础探讨[J]. 南京中医药大学学报, 2019, 35(3): 241-244.

[12] 何伟, 张亚密, 胡勇, 等. 肿瘤微环境新生血管的病络机制[J]. 天津中医药, 2021, 38(12): 1553-1556.

[13] Pasquale E B. Eph receptors and ephrins in cancer progression[J]. Nature Reviews Cancer, 2024, 24(1): 5-27.

[14] Emdin C A, Khera A V, Kathiresan S. Mendelian randomization[J]. JAMA, 2017, 318(19): 1925-1926.

[15] Benn M, Nordestgaard B G. From genome-wide association studies to Mendelian randomization: novel opportunities for understanding cardiovascular disease causality, pathogenesis, preven-

tion, and treatment[J]. Cardiovascular Research, 2018, 114(9): 1192-1208.

[16] Ferkingstad E, Sulem P, Atlason B A, et al. Large-scale integration of the plasma proteome with genetics and disease[J]. Nature Genetics, 2021, 53(12): 1712-1721.

[17] Pan T Y, Bai L, Zhu D W, et al. The causal relationship between genetically predicted blood metabolites and idiopathic pulmonary fibrosis: a bidirectional two-sample Mendelian randomization study[J]. PLoS One, 2024, 19(4): e0300423.

[18] Zeng X Y, Wang H Y, Wu T, et al. Associations of intestinal diseases with anal diseases: a Mendelian randomization study[J]. Scientific Reports, 2024, 14: 24304.

[19] 李晓静, 熊文婧, 辛鑫, 等. 肿瘤血管拟态生成机制与相关治疗的研究进展[J]. 癌症, 2025, 44(4): 184-191.

[20] 郑佳玮,朱必胜,丁千雪,等. JAK2/STAT3 通路在不同类型肿瘤中的重要作用[J]. 河北医药, 2025, 47(9): 1537-1541, 1546.

[21] Liang S M, Wang Q P, Wen Y, et al. Ligand-independent EphA2 contributes to chemoresistance in small-cell lung cancer by enhancing PRMT1-mediated SOX2 methylation [J]. Cancer Science, 2023, 114(3): 921-936.

[22] 宋磊鑫. 基于 NF-κB 及 EphA2 信号通路探讨人参皂苷 Rg5 抑制 TNF-α 诱导的肺腺癌细胞转移机制[D]. 上海: 上海中医药大学, 2020.

[23] 陈昊. EphA2 在肺腺癌中的表达和功能及其与预后关系的研究[D]. 上海: 同济大学, 2022.

[24] 李蒙. 川芎和丹参对肺癌干细胞样细胞血管生成拟态的干预和机制研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2019.

[25] McKay J D, Hung R J, Han Y, et al. Large-scale association analysis identifies new lung cancer susceptibility loci and heterogeneity in genetic susceptibility across histological subtypes[J]. Nature Genetics, 2017, 49(7): 1126-1132.

[26] 何伟. 从“风毒入络”论中晚期肺癌远端转移病机[J]. 北京中医药大学学报, 2018, 41(7): 542-546.

[27] 肖志敏, 顾岩. 环境因素通过 DNA 甲基化调控肺癌的分子机制及临床转化研究进展[J]. 环境与职业医学, 2025, 42(12): 1536-1545.

[28] 胡东森, 赵林华, 郑景辉, 等. 络病理论视域下气络、血络、津络学说探析[J]. 北京中医药大学学报, 2025, 48(12): 1663-1670.

[29] Tang N N, Zhu H, Zhang H J, et al. HIF-1α induces VE-cadherin expression and modulates vasculogenic mimicry in esophageal carcinoma cells[J]. World Journal of Gastroenterology, 2014, 20(47): 17894-17904.

[30] Miao H, Li D Q, Mukherjee A, et al. EphA2 mediates ligand-dependent inhibition and ligand-independent promotion of cell migration and invasion via a reciprocal regulatory loop with Akt[J]. Cancer Cell, 2009, 16(1): 9-20.

[31] Xia L Y, Liu X L, Mao W Y, et al. Panax notoginseng saponins normalises tumour blood vessels by inhibiting EphA2 gene expression to modulate the tumour microenvironment of breast cancer[J]. Phytomedicine, 2023, 114: 154787.

[32] Khan N, Kumar V, Li P C, et al. Inhibiting Eph/ephrin signaling reduces vascular leak and endothelial cell dysfunction in mice with sepsis[J]. Science Translational Medicine, 2024, 16(744): eadg5768.

[33] Holtermann L, Rivera-Galdos R, Nottebaum A F, et al. Distinct VE-cadherin serine and tyrosine phosphorylation sites and their role for inflammation-induced vascular permeability in vivo[J]. Cellular and Molecular Life Sciences, 2025, 82(1): 223.

[34] Han B A, Zhang H, Tian R N, et al. Exosomal EPHA2 derived from highly metastatic breast cancer cells promotes angiogenesis by activating the AMPK signaling pathway through Ephrin A1-EPHA2 forward signaling[J]. Theranostics, 2022, 12(9): 4127-4146.

[35] Cui S, Wu Q, Liu M, et al. EphA2 super-enhancer promotes tumor progression by recruiting FOSL2 and TCF7L2 to activate the target gene EphA2[J]. Cell Death & Disease, 2021, 12(3): 264.

[36] Wu S, Sun Z, Guo Z, et al. The effectiveness of blood-activating and stasis-transforming traditional Chinese medicines (BAST) in lung cancer progression-a comprehensive review[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2023, 314: 116565.

(本文编辑 苏 维)