Advances in Clinical Medicine 临床医学进展, 2025, 15(10), 363-378
Published Online October 2025 in Hans. https://www.hanspub.org/journal/acm
https://doi.org/10.12677/acm.2025.15102766

# 探究不同他汀类药物治疗高脂血症的影响：基于网状Meta分析和多变量孟德尔随机化研究

刘　凯，王　磊*，杨玉林，吴　燕，成安勇，孙　甫

西安医学院第一附属医院骨科，陕西 西安

收稿日期：2025年8月26日；录用日期：2025年9月19日；发布日期：2025年9月29日

## 摘　要

**目的：探究不同他汀类药物治疗高脂血症的疗效和对人体不良反应的影响。方法：本次研究联合使用了网状Meta分析和多变量孟德尔随机化研究方法，对瑞舒伐他汀、阿托伐他汀、普伐他汀、辛伐他汀，4种他汀类药物治疗高脂血症临床疗效及不良反应症状进行了研究分析。结果：基于临床数据的网状Meta分析研究显示：① 治疗总胆固醇(TC)疗效排序：瑞舒伐他汀 > 阿托伐他汀 > 辛伐他汀 > 普伐他汀；② 治疗低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)疗效排序：瑞舒伐他汀 > 阿托伐他汀 > 普伐他汀 > 辛伐他汀；③ 治疗甘油三脂(TG)疗效排序：瑞舒伐他汀 > 阿托伐他汀 > 普伐他汀 > 辛伐他汀；④ 治疗高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)疗效排序：瑞舒伐他汀 > 阿托伐他汀 > 辛伐他汀 > 普伐他汀。基于基因组数据的多变量孟德尔随机化研究显示：① 高血压：阿托伐他汀具有增加高血压的潜在风险，普伐他汀与高血压的风险降低有关，但显著性均不高；瑞舒伐他汀与高血压的风险降低有关，辛伐他汀的使用与高血压的风险增加有关，且显著性相关。② 糖尿病：阿托伐他汀、瑞舒伐他汀与糖尿病的风险降低有关，普伐他汀与糖尿病的风险增加有关，但显著性均不高；辛伐他汀与糖尿病的风险增加有关，显著性相关。③ 瑞舒伐他汀、阿托伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀与便秘的风险增加有关，但显著性均不高。结论：瑞舒伐他汀在调节血浆中低密度脂蛋白胆固醇、甘油三酯、胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇较其他他汀类药物疗效最优，并且治疗时患有高血压、糖尿病、便秘的不良反应风险可能较其他他汀类药物低。**

## 关键词

**高脂血症，他汀，网状Meta分析，孟德尔随机化研究**

*通讯作者。

文章引用: 刘凯, 王磊, 杨玉林, 吴燕, 成安勇, 孙甫. 探究不同他汀类药物治疗高脂血症的影响: 基于网状 Meta 分析和多变量孟德尔随机化研究[J]. 临床医学进展, 2025, 15(10): 363-378. DOI: 10.12677/acm.2025.15102766

# Exploring the Effects of Different Statins in the Treatment of Hyperlipidemia: A Reticular Meta-Analysis and Multivariate Mendelian Randomization Study

**Kai Liu, Lei Wang*, Yulin Yang, Yan Wu, Anyong Cheng, Fu Sun**

Department of Orthopedics, The First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

Received: August 26, 2025; accepted: September 19, 2025; published: September 29, 2025

## Abstract

**Objective: To explore the efficacy of different statins in the treatment of hyperlipidemia and their effects on adverse reactions in humans. Methods: This study combined with reticular meta-analysis and multivariable Mendelian randomization research method to study and analyze the clinical efficacy and adverse reaction symptoms of rosuvastatin, atorvastatin, pravastatin, simvastatin, and four statins in the treatment of hyperlipidemia and their symptoms. Results: A reticular meta-analysis study based on clinical data showed that: ① The efficacy ranking of total cholesterol (TC) treatment: rosuvastatin > atorvastatin > simvastatin > pravastatin; ② The efficacy ranking of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) treatment: rosuvastatin > atorvastatin > pravastatin > simvastatin; ③ The efficacy ranking of triglycerides (TG) treatment: rosuvastatin > atorvastatin > pravastatin > simvastatin; ④ The efficacy ranking of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) treatment: rosuvastatin > atorvastatin > simvastatin > pravastatin. Multivariable Mendelian randomization study based on genomic data shows: ① Hypertension: atorvastatin has the potential risk of increasing hypertension, and pravastatin is related to the reduced risk of hypertension, but the significance is not high; rosuvastatin is related to the reduced risk of hypertension, and the use of simvastatin is related to the increased risk of hypertension, and it is significantly related. ② Diabetes: Atorvastatin and rosuvastatin are related to the reduced risk of diabetes, and pravastatin is related to the increased risk of diabetes, but the significance is not high; simvastatin is related to the increased risk of diabetes, and is significantly related. ③ Rosuvastatin, atorvastatin, simvastatin, and pravastatin are associated with an increased risk of constipation, but their significance is not high. Conclusions: Rosuvastatin is the most effective in regulating low-density lipoprotein cholesterol, triglycerides, cholesterol and high-density lipoprotein cholesterol in plasma, and the risk of adverse reactions of hypertension, diabetes, and constipation during treatment is lower than that of other statins.**

## Keywords

**Hyperlipidemia, Statin, Reticular Meta-Analysis, Mendelian Randomization Study**

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

高脂血症(hyperlipidemia)也称高血脂，指的是血清中低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、甘油三酯(TG)、胆固醇(CH)水平升高，高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平降低[1]。高脂血症可导致与动脉粥样硬化有关的心血管疾病、脑中风、急性胰腺炎、增加肿瘤的患病风险等诸多疾病，严重损害着人类健康和生存质量[2]-[4]。在临床上，高脂血症主要使用药物进行调血脂治疗，他汀类药物作为临床上一线调血脂药物，在降低心血管疾病发病风险，调节血脂稳定方面，有着显著疗效，停滞甚至逆转动脉粥样硬化的形成[5]。本次研究联合使用网状 Meta 分析与孟德尔随机化研究方法，从多维度分析不同他汀类药物治疗高脂血症过程中对人体的影响。网状 Meta 分析是基于证据图存在闭合环的前提下，可以实现对多种治疗措施及多臂研究进行直接、间接、混合治疗效应的比较[6]。多变量孟德尔随机化研究则是基于全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS)，使用遗传变异作为工具变量，对暴露和结局进行关联性分析研究，有效避免传统流行病学研究的混杂偏倚，并且可以评估多个暴露对结局的独立效应[7]。此次研究，分别基于临床数据对瑞舒伐他汀、阿托伐他汀、普伐他汀、辛伐他汀，4 他汀类药物的临床疗效进行直接、间接、混合治疗效应的网状 Meta 分析疗效评估比较；基于基因组数据对他汀类药物与文献报道的不良反应症状进行因果关系的关联性研究，希望可以为临床医生治疗高脂血症患者，在选择他汀类药物时提供参考依据。

## 2. 网状 Meta 分析

本次研究已在系统评价网站 PROSPERO 平台完成注册，注册编号为 CRD420251014123。

### 2.1. 检索策略

检索中国知网、万方、中国生物医学文献服务系统、OVID、PubMed、Embase、Cochrane Library、Web of Science 多个数据库，检索时限至 2025 年 2 月 21 日。使用主题词与自由词相结合的方式检索瑞舒伐他汀、阿托伐他汀、普伐他汀、辛伐他汀治疗高脂血症的随机对照研究。检索策略以万方数据库为例，主题：(高脂血症 or 高胆固醇血症 or 高甘油三酯血症) and 主题：(阿托伐他汀 or 普伐他汀 or 瑞舒伐他汀 or 辛伐他汀) and 主题：(随机对照试验 or 随机对照实验 or 随机对照研究 or 随机对照)。

### 2.2. 文献纳入与排除标准

纳入标准：(1) 研究对象为高脂血症的患者；(2) 治疗措施为瑞舒伐他汀、阿托伐他汀、普伐他汀、辛伐他汀；(3) 药物治疗剂量须为 10 mg，治疗周期 8 周；(4) 研究类型为随机对照研究。

排除标准：(1) 重复文献、动物实验研究、综述、系统评价、Meta 分析、回顾性研究；(2) 非他汀类药物治疗如中医药等；(3) 非随机对照研究实验；(4) 联合使用其他如依折麦布、普罗布考、非诺贝特等其他调血脂药物治疗。

### 2.3. 文献筛选及数据提取

(1) 将检索的文献均导入到 Endnote 20 文献管理软件；(2) 依据纳入及排除标准，通过阅读标题、摘要对文献初步筛选；(3) 初步筛选的文献，则下载全文阅读，选取符合本次研究的文献；(4) 筛选文献由 2 名研究员独立进行筛选，并进行交叉核对，意见不统一，则求助第 3 方专家的意见解决。

### 2.4. 文献的偏倚风险评估

采用 Cochrane 协作网的偏倚风险评估工具，对纳入的文献进行评估，包括 6 个方面：① 随机分配的方法；② 分配方案是否隐藏；③ 盲法的应用(患者、医疗工作者以及研究结果的测量者)；④ 结果数

据的完整性报告；⑤ 是否有选择性报告研究；⑥ 其他偏倚来源。对每个方面以“低偏倚风险”“偏倚风险不确定”“高偏倚风险”，进行评估，依然由两名研究人员分别独立完成，并进行交叉核对，如遇分歧再咨询第 3 方专家意见并讨论解决。

## 2.5. 统计学方法

### 2.5.1. 模型检测

应用 R 语言软件(版本 4.4.1)，在一致性、不一致性两种模型下，使用随机效应模型进行分析，采用误差信息准则(deviance information criteria, DIC)对模型结果进行比较。本次研究中，所纳入的血脂 4 项的结局指标，DIC 差异均在 5 以内，差异较小。故使用一致性模型中的随机效应模型进行研究分析。

### 2.5.2. 网状 Meta 分析

使用 R 语言的 GeMTC 程序包，在贝叶斯框架下进行网状 Meta 分析，并使用马尔科夫链－蒙特卡罗法算法，将参数设置 20,000 次为预迭代次数，50,000 次迭代次数，步长设置为 1，计算潜在规模缩减因子(potential scale reduction factor, PSRF)，数值若接近 1，则认为模型收敛结果满意。本次研究结据指标均为连续性变量，故采用均数差(mean difference, MD)及 95%可信区间(confidence interval, CI)表示，95% CI 包含 0 则表示差异没有显著意义。直接与间接的比较结果则以联赛表的方式呈现。另外，使用 ggplot2 程序包绘制累积排序概率图，根据累计排名曲线下面积(surface under the cumulative ranking curve, SUCRA)进行排序，SUCRA 值的范围为 0%~100%，越接近 100%，表明此治疗干预越好[8]。

### 2.5.3. 不一致性检测

不一致性检验，使用节点劈裂法进行分析，评估治疗措施间的不一致性，若 P 值 > 0.05，则表明差异无显著统计学意义，反之，则相反。

## 2.6. 结果

### 2.6.1. 文献筛选及方法流程

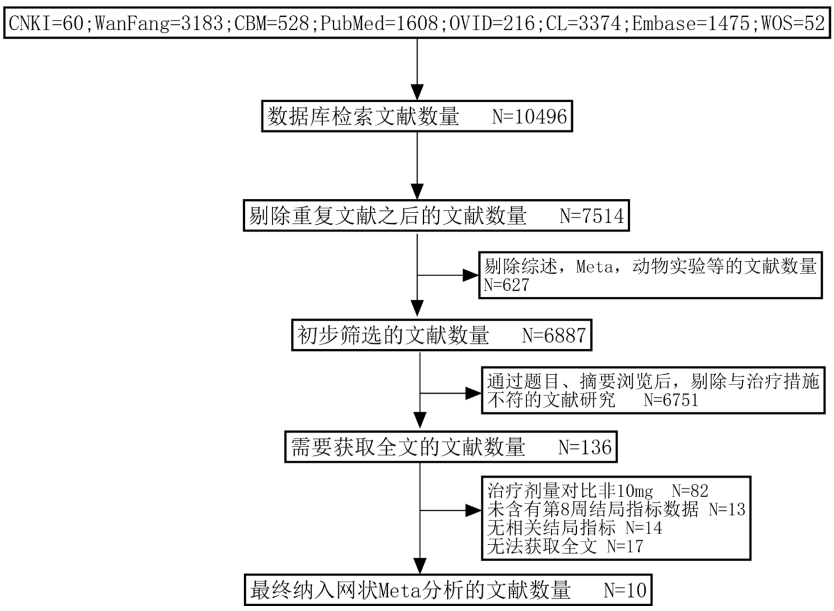


**Figure 1.** Reticular meta-analysis screening process diagram
**图 1.** 网状 Meta 分析筛选流程图

通过数据库检索文献共 10,496 篇，初步筛选文献数量 6887 篇。再通过对研究类型、治疗措施、及相关结局指标等内容的筛选后，最终纳入符合网状 Meta 分析文献为 10 篇。筛选流程图见图 1。

### 2.6.2. 纳入文献的基本特征

通过筛选共纳入 10 篇文献，其中 7 篇中文文献，3 篇英文文献，均为随机对照研究，治疗措施涉及瑞舒伐他汀、阿托伐他汀、普伐他汀、辛伐他汀 4 种治疗高脂血症临床疗效。纳入文献基本特征见表 1。

**Table 1.** Basic characteristics of inclusion in literature
**表 1.** 纳入文献基本特征

| 第一作者 | 发表时间(年) | 研究类型 | 患者例数 | 患者年龄(岁) | 干预措施 | 结局指标 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 柯元南[9] | 2000 | 随机对照研究 | 52 VS 53 | 18~75 | ATOR VS SIM | ①②③④ |
| 董波[10] | 2006 | 随机对照研究 | 53 VS 53 | 58.6 ± 8.5 | ATOR VS PRAV | ①②③④ |
| 曹金仪[11] | 2018 | 随机对照研究 | 50 VS 50 | 62.30 ± 11.81 VS 62.89 ± 11.58 | ROS VS SIM | ①②③④ |
| 胡钢英[12] | 2013 | 随机对照研究 | 16 VS 15 | 18~75 | ROS VS ATOR | ①②③④ |
| 吴章英[13] | 2010 | 随机对照研究 | 110 VS 104 | 18~75 | ROS VS ATOR | ①②③④ |
| 周琳[14] | 2013 | 随机对照研究 | 23 VS 22 | 18~70 | ROS VS ATOR | ①②③④ |
| 成其发[15] | 2016 | 随机对照研究 | 30 VS 30 | 52.3 ± 8.3 VS 51.7 ± 8.8 | ROS VS SIM | ①②③④ |
| Hai Yan Qu [16] | 2009 | 随机对照研究 | 35 VS 34 | 59.2 ± 9.3 VS 57.7 ± 11.1 | ROS VS ATOR | ①②③④ |
| Suman Lata [17] | 2017 | 随机对照研究 | 40 VS 40 | 55.07 ± 12.57 VS 53.63 ± 13.76 | ROS VS ATOR | ①②③④ |
| Chau Chung Wu [18] | 2002 | 随机对照研究 | 79 VS 78 | 18~80 | ATOR VS SIM | ①②③④ |

注：瑞舒伐他汀：ROS；阿托伐他汀：ATOR；辛伐他汀：SIM；普伐他汀：PRAV。

## 2.7. 纳入文献质量评价

在纳入的 10 篇文献研究中，随机分配方法方面：10 篇文献研究多采用随机数字表、随机分配等随机方法被定为低偏倚风险；分配方案隐藏方面：9 篇分配方案隐藏均无明确表达被定义未知偏倚风险，1 篇严格按照分配的隐蔽性被定为低偏倚风险；盲法方面：4 篇严格对患者和医疗工作者、评估者和数据分析者盲法被定为低偏倚风险，6 篇患者和医疗工作者、评估者和数据分析者盲法无明确表达被定义为未知偏倚风险；10 篇文献结果数据均具有完整性、无选择性报告研究结果、无其他偏倚来源被定义为低偏倚风险。纳入研究的风险偏倚评估表。见表 2。

**Table 2.** Risk bias assessment of included literatures
**表 2.** 纳入文献风险偏倚评估表

| 第一作者 | 发表时间(年) | 偏倚风险评价项目 | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 随机分配方法 | 分配方案隐藏 | 患者和医疗工作者盲法 | 评估者和数据分析者盲法 | 结果数据的完整性 | 选择性报告结果 | 其他偏倚 |
| 柯元南 | 2000 | 1 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 |
| 董波 | 2006 | 1 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 |
| 曹金仪 | 2018 | 1 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 |
| 胡钢英 | 2013 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 吴章英 | 2010 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 周琳 | 2013 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 成其发 | 2016 | 1 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 |
| Hai Yan Qu | 2009 | 1 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 |
| Suman Lata | 2017 | 1 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 |
| Chau Chung Wu | 2002 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |

注：1 代表低偏倚风险；2 代表未知偏倚风险；3 代表高偏倚风险。

## 2.8. 结局指标网络关系图

Stata 15.0 软件绘制网状 Meta 分析网络图形，网络中节点大小为药物治疗措施的样本量，点与线的大小与研究数量呈正比，即线条越粗，比较这两个干预措施的研究数目越多，见图 2。

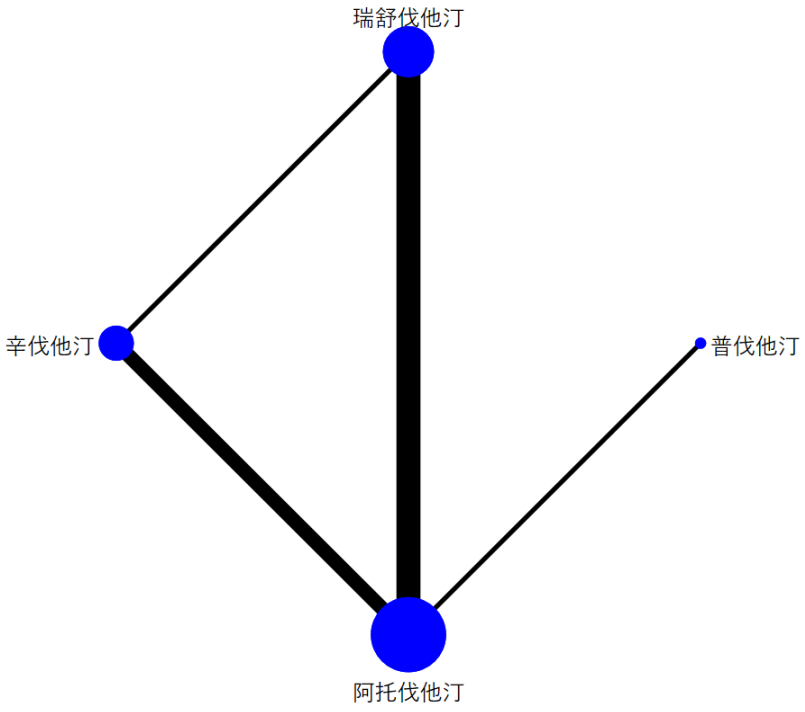


**Figure 2.** Network relationship diagram
**图 2.** 网络关系图

## 2.9. 网状 Meta 分析结果

总胆固醇(TC)疗效对比：纳入的 10 篇文献当中，均报告了患者总胆固醇前后治疗对比，共涉及患者 955 例，其中瑞舒伐他汀 275 例、阿托伐他汀 422 例、普伐他汀 53 例、辛伐他汀 205 例。疗效排序(从优到劣)为瑞舒伐他汀(SUCRA = 99.35%) > 阿托伐他汀(SUCRA = 66.55%) > 辛伐他汀(SUCRA = 21.47%) > 普伐他汀(SUCRA = 12.61%)。不同他汀类药物累积排序图，见图 3。

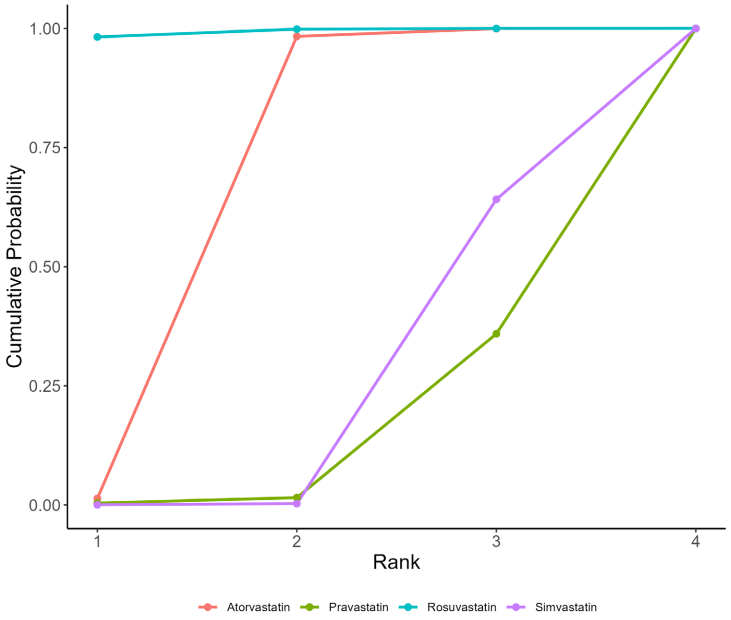


**Figure 3.** Ascending rank plot of total cholesterol efficacy of different statins
**图 3.** 不同他汀类药物总胆固醇疗效累积排序图

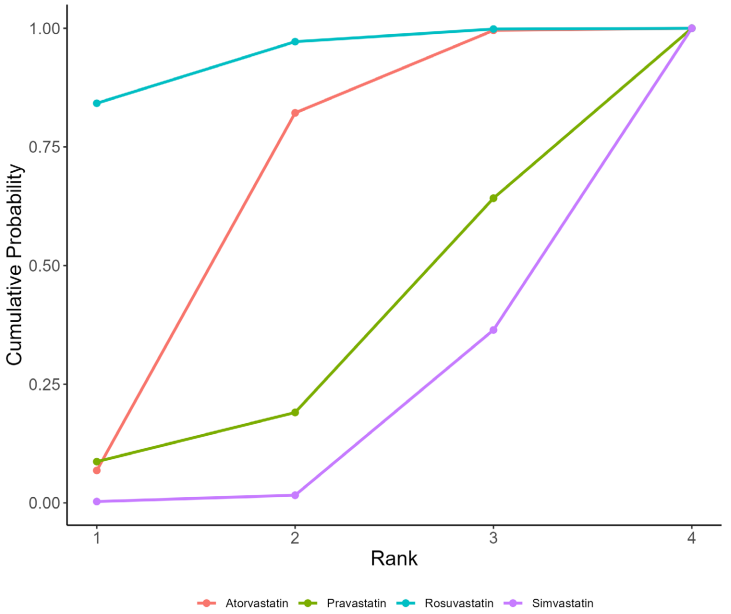


**Figure 4.** Ascending rank plot of efficacy of different statins on low-density lipoprotein cholesterol
**图 4.** 不同他汀类药物低密度脂蛋白胆固醇疗效累积排序图

低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)疗效对比：纳入的 10 篇文献当中，均报告了患者 LDL-C 前后治疗对比，共涉及患者 955 例，其中瑞舒伐他汀 275 例、阿托伐他汀 422 例、普伐他汀 53 例、辛伐他汀 205 例。疗效排序(从优到劣)为瑞舒伐他汀(SUCRA = 93.73%) > 阿托伐他汀(SUCRA = 62.84%) > 普伐他汀(SUCRA = 30.64%) > 辛伐他汀(SUCRA = 12.77%)。不同他汀类药物累积排序图，见图 4。

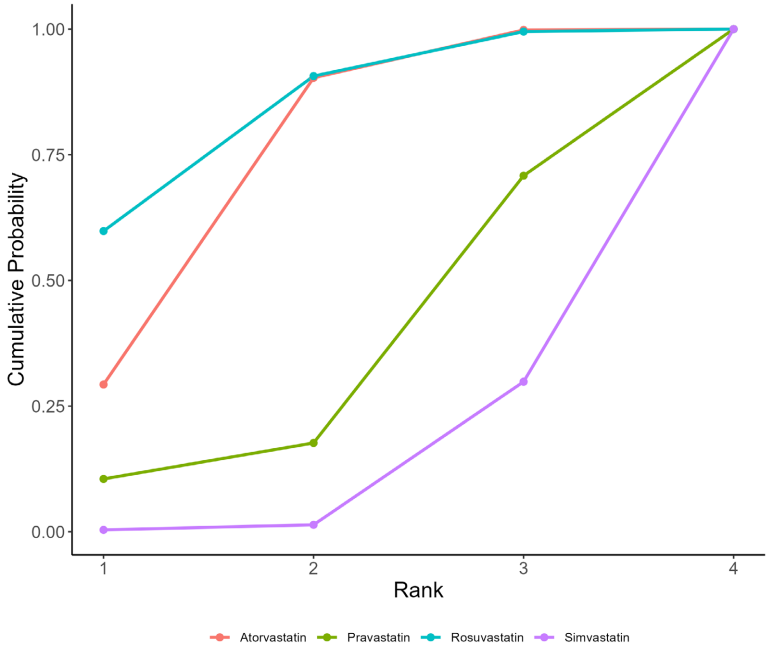


**Figure 5.** Ascending rank plot of triglyceride efficacy for different statins
**图 5.** 不同他汀类药物甘油三酯疗效累积排序图

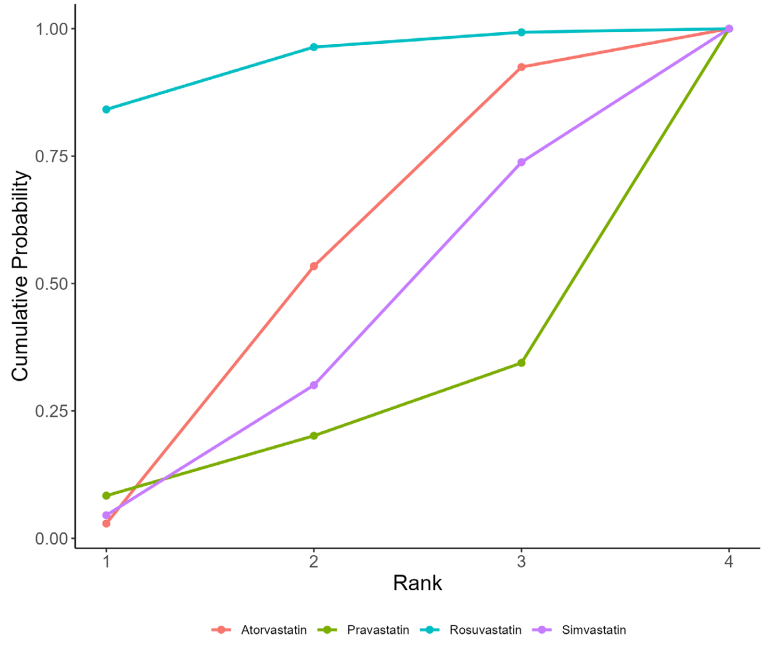


**Figure 6.** Ascending rank plot of the efficacy of different statins on high-density lipoprotein cholesterol
**图 6.** 不同他汀类药物高密度脂蛋白胆固醇疗效累积排序图

甘油三酯(TG)疗效对比：纳入的 10 篇文献当中，均报告了患者 TG 前后治疗对比，共涉及患者 955 例，其中瑞舒伐他汀 275 例、阿托伐他汀 422 例、普伐他汀 53 例、辛伐他汀 205 例。疗效排序(从优到劣)为瑞舒伐他汀(SUCRA = 83.32%) > 阿托伐他汀(SUCRA = 73.13%) > 普伐他汀(SUCRA = 33%) > 辛伐他汀(SUCRA = 10.53%)。不同他汀类药物累积排序图，见图 5。

高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)疗效对比：纳入的 10 篇文献当中，均报告了患者 HDL-C 前后治疗对比，共涉及患者 955 例，其中瑞舒伐他汀 275 例、阿托伐他汀 422 例、普伐他汀 53 例、辛伐他汀 205 例。疗效排序(从优到劣)为瑞舒伐他汀(SUCRA = 93.27%) > 阿托伐他汀(SUCRA = 49.59%) > 辛伐他汀(SUCRA = 36.14%) > 普伐他汀(SUCRA = 20.98%)。不同他汀类药物累积排序图，见图 6。

### 2.10. 发表偏倚评价

使用 R 语言的 netmeta 程序包，进行网状 Meta 分析的发表偏倚评价。根据 Egger 检验 P 值的大小评估是否存在发表偏倚。若 $P < 0.05$，则说明纳入研究中存在一定的发表偏倚或小样本效应；反之，$P > 0.05$ 则不存在发表偏倚或小样本效应。

从 Egger 检验 P 值显示，不同他汀类药物治疗高脂血症结局指标为总胆固醇疗效的 Egger 检验 P = 0.44；不同他汀类药物治疗高脂血症结局为低密度脂蛋白胆固醇疗效的 Egger 检验 P = 0.12；不同他汀类药物治疗高脂血症结局为甘油三酯疗效的 Egger 检验 P = 0.99；不同他汀类药物治疗高脂血症结局为高密度脂蛋白胆固醇疗效的 Egger 检验 P = 0.45。综上，各结局指标的 P 值均大于 0.05，故不存在发表偏倚及小样本效应。

## 3. 孟德尔随机化研究

### 3.1. 研究设计

依据文献研究报道他汀类药物治疗高脂血症的患有高血压、糖尿病、便秘风险作为结局[18]-[22]，使用孟德尔随机化研究的方法评估其药物治疗时患有不良反应风险的影响。见图 7。

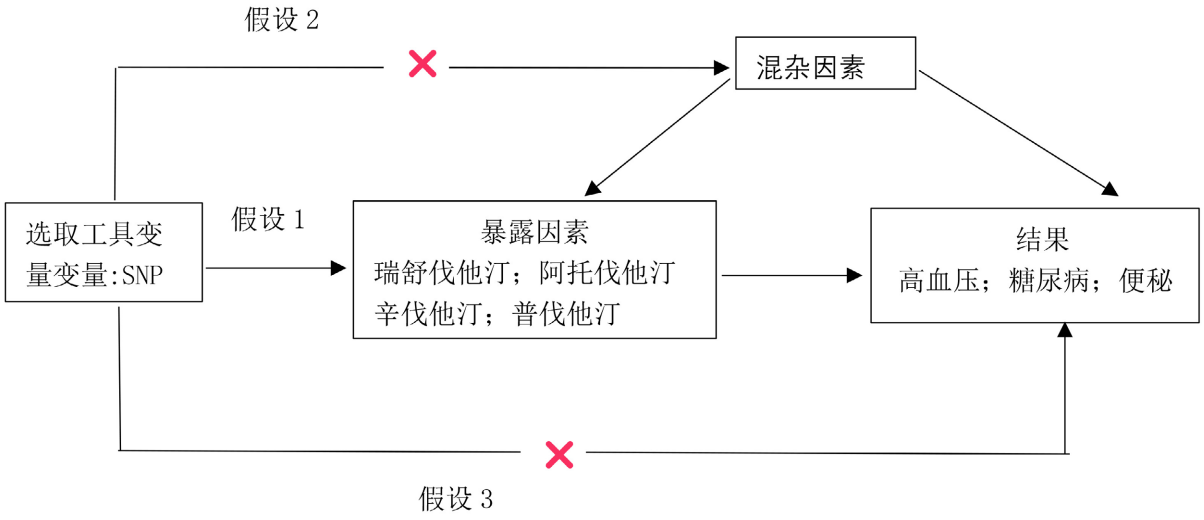


**Figure 7.** Mendel's research design chart
**图 7.** 孟德尔研究设计图

选取瑞舒伐他汀、阿托伐他汀、普伐他汀、辛伐他汀 4 种他汀类药物作为暴露因素，文献研究报道他汀类药物治疗时患有高血压、糖尿病、便秘不良反应作为结局因素，分别进行两样本及多变量孟德尔

随机化研究。其中，工具变量 SNP 的选择需要满足 3 大假设[23]：

(1) 关联性假设：即工具变量与暴露因素存在强相关关系。

(2) 独立性假设：工具变量与影响“暴露–结局”的混杂因素无关。

(3) 排他性假设：工具变量只能通过暴露影响结局，不能通过其他因素对结局产生影响。

### 3.2. 数据来源

本次研究的数据从 IEU Open GWAS 数据库，从 https://gwas.mrcieu.ac.uk/网站中检索获取不同他汀类药物以及药物不良反应的数据，具体相关信息见表 3。

**Table 3.** Summary of exposure-outcome data information used in Mendelian randomization studies
**表 3.** 孟德尔随机化研究中所用暴露于结局数据信息汇总

| 特征 | 变量 | GWAS ID | 样本量(例) | SNP 数量/个 | 年份 |
|---|---|---|---|---|---|
| 暴露因素 | 阿托伐他汀 | ukb-b-10008 | 462,933 | 9,851,867 | 2018 |
| 暴露因素 | 辛伐他汀 | ukb-b-3380 | 462,933 | 9,851,867 | 2018 |
| 暴露因素 | 瑞舒伐他汀 | ukb-b-13664 | 462,933 | 9,851,867 | 2018 |
| 暴露因素 | 辛伐他汀 | ukb-b-11268 | 462,933 | 9,851,867 | 2018 |
| 结局 | 高血压 | ebi-a-GCST90038604 | 484,598 | 9,587,836 | 2021 |
| 结局 | 糖尿病 | ebi-a-GCST90038599 | 484,598 | 9,587,836 | 2021 |
| 结局 | 便秘 | ebi-a-GCST90018829 | 411,623 | 24,176,599 | 2021 |

其中，瑞舒伐他汀、阿托伐他汀、普伐他汀、辛伐他汀 4 种他汀类药物的 GWAS 数据来源于英国布里斯托大学的 MRC 综合流行病学单位(MRC-IEU)，共包含样本量为 9,851,867 例；结局数据高血压、糖尿病，共包含样本 484,598 例，便秘包含样本 411,623 例。研究数据均来源于公共数据库，并且相应的原始研究均已获得受试者的同意，不需额外的伦理批准。

### 3.3. 工具变量的筛选

使用 R 语言的 TwoSampleMR 程序包，在满足 3 大假设的基础上对遗传工具变量进行严格的筛选，从 IEU Open GWAS 数据库中提取暴露和结局有强相关性的 SNP。由于将显著性阈值设置为 $P < 5 \times 10^{-8}$ 时，只可获得少量的遗传工具变量可供分析，故将显著性阈值调整设置为 $P < 1 \times 10^{-5}$，以获取更多的遗传工具变量参与因果关联性的分析研究[24] [25]。并设置其他相关参数 $r^2 = 0.001$，kb = 10,000，通过 Clump 函数进行连锁不平衡检验，确保遗传工具变量的独立性[26]。

另外，为避免工具变量所带来的偏倚，剔除回文 SNP 及不兼容等位基因，并检测工具变量的 F 值，剔除弱工具变量 $F < 10$ [27]，F 值计算公式：$F = \beta^2 exposure/SE^2 exposure$，其中 $\beta$ 为暴露 SNP 等位基因效应值，SE 是暴露 SNP 的标准误[28]。通过 MR-PRESSO 程序包查看离群值，对检测出异常的离群 SNP 剔除，避免出现水平多效性，剩余的 SNP 则进行后续孟德尔随机化研究[29]。

### 3.4. MR 统计分析

先进行两样本孟德尔随机化，使用逆方差加权法(inverse variance-weighted, IVW)、MR-Egger、加权中位数法(weighted median, WM)、加权模型(weighted mode)和简单模型(simple mode)分别评估暴露与结局

间效应，其中 IVW 为主要分析统计方法，通过单个工具变量进行逆方差加权后合并，评估其因果效应量[30]-[32]。异质性检测使用 Cochran's Q 统计量评估异质性，P > 0.05，提示不存在异质性，反之，则存在异质性。使用 Egger-intercept 检验水平多效性，通过 MR-Egger 回归法观察截距项评估是否存在水平多效性，当截距项接近零时，并且 P > 0.05，提示不存在水平多效性，反之，则存在[33]。

基于两样本孟德尔随机化研究之后，进一步进行多变量孟德尔随机化研究，使瑞舒伐他汀、阿托伐他汀、普伐他汀、辛伐他汀多个治疗药物同时作为暴露因素，分别对结局为高血压、糖尿病、便秘的他汀类药物不良反应文献报道，探究其直接且独立的因果效应影响。同时为避免共线性问题，即出现多个暴露相关的 SNP 高度重叠，使用 TwoSampleMR 程序包中的 mv_lasso_feature_selection 相关命令，去除不必要的暴露。

分析研究中 P < 0.05 认为具有统计学意义，OR 值(Odds ratio) > 1 表示暴露与结果之间正相关，OR < 1 代表负相关，OR (95% CI)代表置信区间[34]。

## 3.5. 结果

### 3.5.1. 不同他汀类药物对结局为高血压患病风险影响

进行两样本孟德尔随机化研究时，通过对 GWAS 基因组数据筛选分别得到工具变量，阿托伐他汀 68 个、普伐他汀 4 个、瑞舒伐他汀 11 个、辛伐他汀 101 个。① 阿托伐他汀 IVW 法显示 P < 0.05，OR 值为 1.82 > 1，OR (95% CI)为 1.589216~2.089179，提示与患有高血压呈正相关；② 普伐他汀 5 种方法显示 P > 0.05，OR 值为 0.47 < 1，OR (95% CI)为 0.080751~2.754887，与患有高血压无明显因果效应；③ 瑞舒伐他汀 IVW 法显示 P < 0.05，OR 值为 3.19 > 1，OR (95% CI)为 1.412095~7.209317，提示与患有高血压呈正相关；④ 辛伐他汀 IVW 法显示 P < 0.05，OR 值为 1.7 > 1，OR (95% CI) 1.572567~1.837562 提示与患有高血压呈正相关。

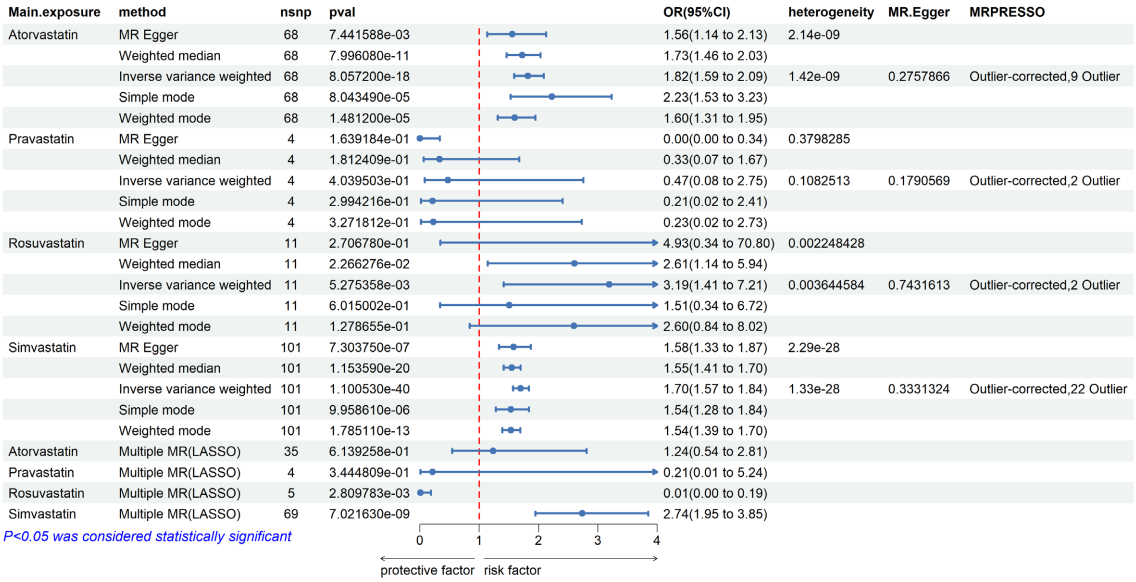


**Figure 8.** Forest plot of the results from the Mendelian randomization analysis of the outcomes of different statins for hypertension

**图 8.** 不同他汀类药物对结局为高血压孟德尔随机化分析结果的森林图

更进一步进行异质性和水平多效性检测：① 阿托伐他汀异质性检测 P < 0.05，故存在异质性，水平

多效性显示截距为 0.0005091343，P = 0.28 > 0.05，故不存在水平多效性；② 普伐他汀异质性检测 P > 0.05，故不存在异质性，水平多效性显示，截距为 0.00883364，P = 0.18 > 0.05，故不存在水平多效性；③ 瑞舒伐他汀异质性检测 P < 0.05，故存在异质性，水平多效性显示，截距为−0.0005258499，P = 0.74 > 0.05，故不存在水平多效性；④ 辛伐他汀异质性检测 P < 0.05，故存在异质性，水平多效性显示，截距为 0.0004160567，P = 0.33 > 0.05，故不存在水平多效性。

在两样本孟德尔随机化研究基础上，进行多变量孟德尔随机化研究时，对 GWAS 基因组数据筛选分别得到工具变量，阿托伐他汀 35 个、普伐他汀 4 个、瑞舒伐他汀 5 个、辛伐他汀 69 个。阿托伐他汀 P > 0.05，OR > 1，提示具有潜在增加高血压的风险，但不显著相关；辛伐他汀 P < 0.05，OR > 1，提示具有潜在增加高血压的风险，具有显著性；瑞舒伐他汀 P < 0.05，OR < 1，提示具有潜在降低高血压的风险，但不显著相关；普伐他汀 P > 0.05，OR < 1，提示具有潜在降低高血压的风险，但不显著相关。见图 8。

### 3.5.2. 不同他汀类药物对结局为糖尿病患病风险影响

进行两样本孟德尔随机化研究时，通过对 GWAS 基因组数据筛选分别得到工具变量，阿托伐他汀 71 个、普伐他汀 6 个、瑞舒伐他汀 12 个、辛伐他汀 108 个。① 阿托伐他汀 IVW 法显示 P < 0.05，OR 值为 1.1 > 1，OR (95% CI)为 1.017134~1.197107，提示与患有糖尿病呈正相关；② 普伐他汀 5 种方法显示 P > 0.05，OR 值为 1.63 > 1，OR (95% CI)为 0.774904~3.430048，提示与患有糖尿病无明显因果效应；③ 瑞舒伐他汀 5 种方法显示 P > 0.05，OR 值为 0.87 < 1，OR (95% CI)为 0.531162~1.420204，提示与患有糖尿病无明显因果效应；④ 辛伐他汀 IVW 法显示 P < 0.05，OR 值为 1.17 > 1，OR (95% CI) 1.124175~1.223129 提示与患有糖尿病呈正相关。

更进一步进行异质性和水平多效性检测：① 阿托伐他汀异质性检测 P < 0.05，故存在异质性，水平多效性显示截距为 0.000470218，P = 0.09 > 0.05，故不存在水平多效性；② 普伐他汀异质性检测 P > 0.05，故不存在异质性，水平多效性显示，截距为 0.001668346，P = 0.54 > 0.05，故不存在水平多效性；③ 瑞舒伐他汀异质性检测 P < 0.05，故存在异质性，水平多效性显示，截距为 5.19718e−05，P = 0.96 > 0.05，故不存在水平多效性；④ 辛伐他汀异质性检测 P < 0.05，故存在异质性，水平多效性显示，截距为 0.0005003747，P = 0.05001545 > 0.05，故不存在水平多效性。

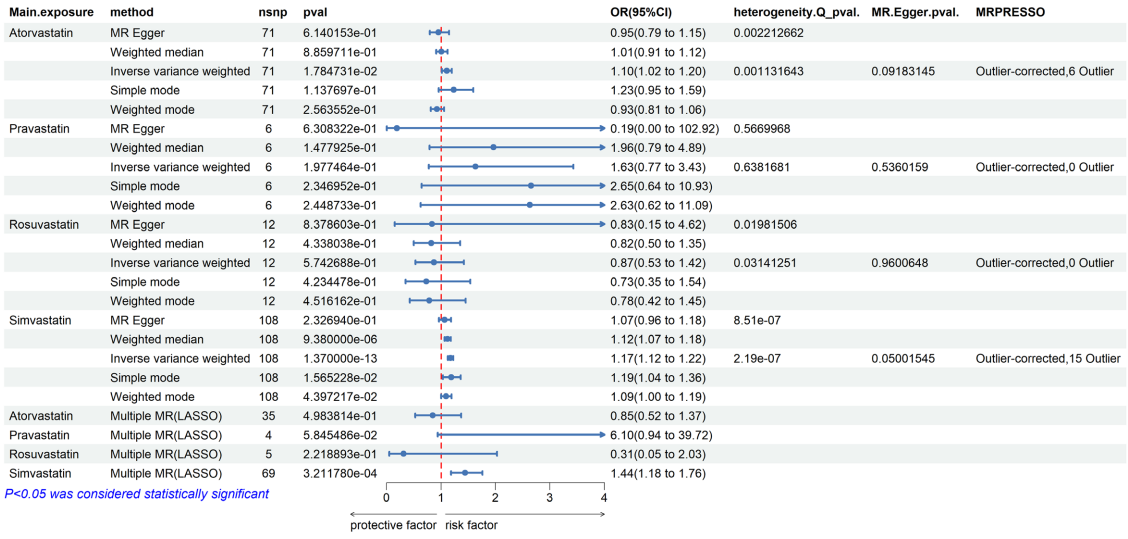


**Figure 9.** Forest plot of Mendelian randomization analysis results for different statin drugs on the outcome of diabetes
**图 9.** 不同他汀类药物对结局为糖尿病孟德尔随机化分析结果的森林图

在两样本孟德尔随机化研究基础上，进行多变量孟德尔随机化研究时，对 GWAS 基因组数据筛选分别得到工具变量，阿托伐他汀 35 个、普伐他汀 4 个、瑞舒伐他汀 5 个、辛伐他汀 69 个。阿托伐他汀 $P > 0.05$，$OR < 1$，提示具有潜在降低糖尿病的风险，但不显著相关；普伐他汀 $P > 0.05$，$OR > 1$，提示具有潜在升高糖尿病的风险，但不显著相关；瑞舒伐他汀 $P > 0.05$，$OR < 1$，提示具有潜在降低糖尿病的风险，但不显著相关；辛伐他汀 $P < 0.05$，$OR > 1$，提示提示具有潜在升高糖尿病的风险，显著性相关。见图 9。

### 3.5.3. 不同他汀类药物对结局为便秘患病风险影响

进行两样本孟德尔随机化研究时，通过对 GWAS 基因组数据筛选分别得到工具变量，阿托伐他汀 75 个、普伐他汀 6 个、瑞舒伐他汀 13 个、辛伐他汀 124 个。① 阿托伐他汀 5 种方法显示 $P > 0.05$，OR 值为 2.95 > 1，OR (95% CI)为 0.829607~10.48848，提示与患有便秘无明显因果效应；② 普伐他汀 5 种方法显示 $P > 0.05$，OR 值为 2.73 > 1，OR (95% CI)为 3.26885~2273662.35，提示与便秘无明显因果效应；③ 瑞舒伐他汀 IVW 法显示 $P < 0.05$，OR 值为 816.58 > 1，OR (95% CI)为 1.2777~521867.49，提示与患有便秘呈正相关；④ 辛伐他汀 IVW 法显示 $P < 0.05$，OR 值为 2.14 > 1，OR (95% CI) 1.2417~3.67345 提示与患有便秘呈正相关。

更进一步进行异质性和水平多效性检测：① 阿托伐他汀异质性检测 $P > 0.05$，故不存在异质性，水平多效性显示截距为 0.0008360673，$P = 0.85 > 0.05$，故不存在水平多效性；② 普伐他汀异质性检测 $P > 0.05$，故不存在异质性，水平多效性显示，截距为 0.08093103，$P = 0.15 > 0.05$，故不存在水平多效性；③ 瑞舒伐他汀异质性检测 $P > 0.05$，故不存在异质性，水平多效性显示，截距为 0.01279149，$P = 0.32 > 0.05$，故不存在水平多效性；④ 辛伐他汀异质性检测 $P > 0.05$，故不存在异质性，水平多效性显示，截距为 0.002257093，$P = 0.45 > 0.05$，故不存在水平多效性。

在两样本孟德尔随机化研究基础上，进行多变量孟德尔随机化研究时，对 GWAS 基因组数据筛选分别得到工具变量，阿托伐他汀 35 个、普伐他汀 4 个、瑞舒伐他汀 5 个、辛伐他汀 69 个。阿托伐他汀、普伐他汀、瑞舒伐他汀、辛伐他汀均 $P > 0.05$，$OR > 1$，提示具有潜在增加便秘的风险，但不显著相关。见图 10。

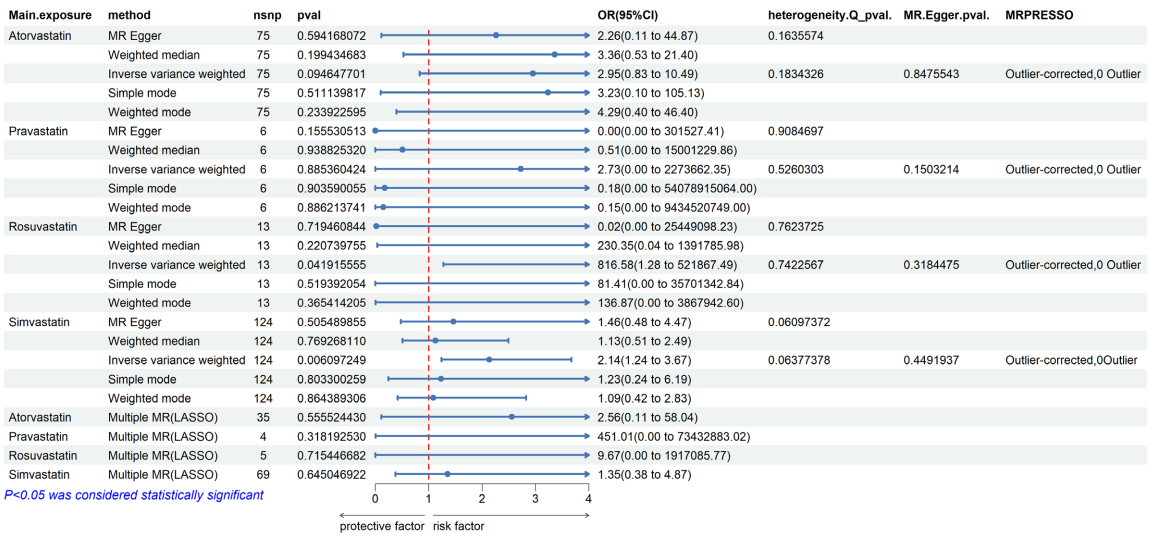


**Figure 10.** Forest plot of the results from the Mendelian randomization analysis of the outcome of constipation for different statins

**图 10.** 不同他汀类药物对结局为便秘孟德尔随机化分析结果的森林图

## 4. 讨论

随着人们生活方式和饮食习惯的改变，高脂血症目前处于高发病率的状态，其中仅中国的患病率就高达 34.7%左右[35]。血脂异常可以导致多种疾病的发生风险，例如胆石症、急性胰腺炎、脂肪肝、动脉粥样硬化性心血管疾病等，其对人类潜在危害巨大，对于其药物治疗的选择显得至关重要，临床上有多种调脂药物，但他汀类药物依然是临床一线调脂稳斑的常用药物，其作用方式主要是竞争性的抑制体内 HMG-CoA 还原酶的活性，减少胆固醇的生成，并上调细胞上 LDL 受体，加速 LDL 的代谢分解，抑制 VLDL 的生成，可以显著调节身体的异常情况，使血脂趋于稳定。本次研究使用网状 Meta 分析及孟德尔随机化研究方法，深入比较分析阿托伐他汀、普伐他汀、瑞舒伐他汀、辛伐他汀，4 种他汀类药物对人体的临床治疗疗效与不良反应事件的因果关联情况。在本次网状 Meta 分析中，在设定药物治疗剂量 10 mg，治疗周期 8 周的情况下，瑞舒伐他汀相较其他他汀类药物可能为较合适的选择。孟德尔随机化研究中使用瑞舒伐他汀在治疗高脂血症时患有高血压、糖尿病、便秘的不良反应风险较其他他汀类药物低，可能为较优选择。在不同他汀类药物治疗高脂血症时的影响，两样本孟德尔提示阿托伐他汀患有糖尿病呈正相关，但多变量孟德尔研究结果显示阿托伐他汀具有潜在降低糖尿病的风险，但不显著相关，两种分析结果冲突的原因可能是筛选的工具变量数量不同、或存在其他的潜在混杂因素导致，未来可能需要其他研究方法做进一步探索研究。

网状 Meta 分析使用 R 语言中 GeMTC 程序包，使用一致性模型中的随机效应模型，在贝叶斯框架下，直接、间接、混合比较不同他汀类对低密度脂蛋白胆固醇、甘油三酯、胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇治疗情况，并根据累计排名曲线下面积 SUCRA 值进行排序。关于不同他汀类药物不良反应事件的则先进行两样本孟德尔随机化研究，并在两样本的基础上进行多变量孟德尔随机化研究，使用包括 TwoSampleMR、MRPRESSO、forestploter 等多个程序包详细分析及绘制森林图，对分析结果多角度展示。

根据本次研究可以得到结论如下：瑞舒伐他汀在调节血浆中低密度脂蛋白胆固醇、甘油三酯、胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇相较其他他汀类药物疗效最优。两样本孟德尔随机化研究显示，阿托伐他汀与患有高血压、糖尿病呈正相关，且显著性相关；辛伐他汀与患有高血压、糖尿病、便秘呈正相关，且显著性相关；瑞舒伐他汀与患有糖尿病、便秘呈正相关，且显著性相关；普伐他汀与患有高血压、糖尿病、便秘无明显因果关系。多变量孟德尔随机化研究显示，阿托伐他汀、普伐他汀与患有高血压、糖尿病、便秘不显著相关；瑞舒伐他汀与患有高血压、糖尿病风险降低有关，且显著性相关；辛伐他汀与患有高血压、糖尿病的风险增加有关，且显著性相关。

综上所述，在本次研究中瑞舒伐他汀相较其他 3 种他汀类药物临床疗效最优，患有不良反应风险较低，可能为临床治疗高脂血症的最佳他汀类药物。但此次研究也存在一定的局限性：符合研究纳入标准的网状 Meta 分析的文献较少；多数文献报道为非多中心、多样本的随机对照试验，且对研究中的分配方案是否隐藏及盲法的应用没有提及；孟德尔随机化研究中的样本主要是欧洲人群，对其他地区和种族是否适用，尚有待进一步证实，并且将显著性阈值放宽为 $P < 1 \times 10^{-5}$ 时，普伐他汀、瑞舒伐他汀筛选的遗传工具变量 SNP 仍相对较少，期待今后 GWAS 基因组数据的增加，可以做进一步的验证。

## 作者贡献

刘凯及王磊提出研究设计思路，负责提取数据、制作图表、数据分析及论文的撰写；杨玉林负责对研究过程监督管理、研究问题的解决，论文质量的把控及统计学的核对；吴燕、成安勇、孙甫收集数据并整理，负责图、表核对及解释数据。

## 声　明

本文无利益冲突。

## 参考文献


[1] 《混合型高脂血症基层诊疗中国专家共识(2024 年)》编写专家组. 混合型高脂血症基层诊疗中国专家共识(2024年) [J]. 中华全科医师杂志, 2024, 23(9): 907-917.

[2] 奇丽娜, 陈平. 高脂血症性急性胰腺炎反复发作的病因及防治策略[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(10): 2109-2115.

[3] 任楼生, 辛艳峰. 阿托伐他汀与瑞舒伐他汀治疗高脂血症的效果及对患者内皮功能的影响[J]. 中国实用医刊, 2022, 49(7): 91-94.

[4] 田海英, 石汉平. 肿瘤患者的高脂血症: 卫士还是杀手? [J]. 肿瘤代谢与营养电子杂志, 2025, 12(1): 1-6+153.

[5] 张远生, 史丽. 瑞舒伐他汀与阿托伐他汀对冠心病伴高脂血症患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(4): 315-318.

[6] 黄嘉杰, 赖鸿皓, 刘佳宁, 等. 网状 Meta 分析证据确信度分级与结果解读: 方法与案例[J]. 中国循证医学杂志, 2024, 24(10): 1231-1240.

[7] Birney, E. (2021) Mendelian Randomization. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, **12**, a041302. https://doi.org/10.1101/cshperspect.a041302

[8] 胡玉婷, 严颖, 祁力文, 等. 不同骨改良药物治疗实体瘤骨转移或多发性骨髓瘤患者的安全性的网状 Meta 分析[J]. 海南医科大学学报, 2025, 31(5): 373-386.

[9] 柯元南, 师树英, 郭静萱, 等. 阿托伐他汀治疗混合型高脂血症的疗效和安全性[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2000, 2(1): 20-23.

[10] 董波, 朱今之. 普伐他汀、阿托伐他汀对心绞痛患者 C 反应蛋白及血脂的影响[J]. 心血管康复医学杂志, 2006(4): 373-375.

[11] 曹金仪. 瑞舒伐他汀、辛伐他汀治疗高脂血症伴发冠心病疗效的对比观察[J]. 现代诊断与治疗, 2018, 29(3): 369-370.

[12] 胡钢英, 江洪, 耿晶. 瑞舒伐他汀钙治疗高脂血症的临床研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2013, 11(10): 1161-1163.

[13] 吴章英, 陈君柱, 杨侃, 等. 瑞舒伐他汀钙治疗原发性高胆固醇血症量效关系和安全性研究[J]. 中国循环杂志, 2010, 25(3): 181-184.

[14] 周琳, 许嘉鸿, 宋浩明, 等. 瑞舒伐他汀与阿托伐他汀治疗高胆固醇血症的疗效比较[J]. 同济大学学报(医学版), 2013, 34(3): 94-97.

[15] 成其发, 刘均英, 汤英贤. 阿托伐他汀与辛伐他汀治疗原发性高脂血症疗效比较[J]. 中国现代药物应用, 2016, 10(13): 158-159.

[16] Qu, H.Y., Xiao, Y.W., Jiang, G.H., Wang, Z.Y., *et al*. (2009) Effect of Atorvastatin versus Rosuvastatin on Levels of Serum Lipids, Inflammatory Markers and Adiponectin in Patients with Hypercholesterolemia. *Pharmaceutical Research*, **26**, 958-964. https://doi.org/10.1007/s11095-008-9798-6

[17] Lata, S., Gupta, B.M., Bhat, N.K., Bhat, S. and Kumar, D. (2017) A Randomized, Open Label, Comparative, Prospective Study Evaluating Efficacy, Safety and Compliance of Rosuvastatin Versus Atorvastatin in Overweight and Obese Dyslipidemic Patients. *JK Science*, **19**, 17-21.

[18] Wu, C.C., Sy, R., Tanphaichitr, V., Hin, A.T.T., *et al*. (2002) Comparing the Efficacy and Safety of Atorvastatin and Simvastatin in Asians with Elevated Low Density Lipoprotein-Cholesterol—A Multinational, Multicenter, Double-Blind Study. *Journal of the Formosan Medical Association*, **101**, 478-487.

[19] Sweany, A.E., Daubresse, J.C., DeBacker, G., Ducobu, J., *et al*. (1993) Comparison of the Efficacy, Safety and Tolerability of Simvastatin and Pravastatin for Hypercholesterolemia. *American Journal of Cardiology*, **71**, 1408-1414.

[20] Kadikoylu, G., Yukselen, V., Yavasoglu, I. and Bolaman, Z. (2003) Hemostatic Effects of Atorvastatin versus Simvastatin. *Annals of Pharmacotherapy*, **37**, 478-484. https://doi.org/10.1345/aph.1c189

[21] Simha, V. (2025) Do Statins "Shape" Diabetes Risk? *Mayo Clinic Proceedings*, **100**, 405-407. https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2025.01.013

[22] Sattar, N. (2023) Statins and Diabetes: What Are the Connections? *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, **37**, Article 101749. https://doi.org/10.1016/j.beem.2023.101749

[23] Skrivankova, V.W., Richmond, R.C., Woolf, B.A.R., Yarmolinsky, J., Davies, N.M., Swanson, S.A., *et al*. (2021)

Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology Using Mendelian Randomization. *Journal of the American Medical Association*, **326**, 1614-1621. https://doi.org/10.1001/jama.2021.18236

[24] Li, P., Wang, H., Guo, L., Gou, X., Chen, G., Lin, D., *et al*. (2022) Association between Gut Microbiota and Preeclampsia-Eclampsia: A Two-Sample Mendelian Randomization Study. *BMC Medicine*, **20**, Article No. 443. https://doi.org/10.1186/s12916-022-02657-x

[25] Xiao, G., He, Q., Liu, L., Zhang, T., Zhou, M., Li, X., *et al*. (2022) Causality of Genetically Determined Metabolites on Anxiety Disorders: A Two-Sample Mendelian Randomization Study. *Journal of Translational Medicine*, **20**, Article No. 475. https://doi.org/10.1186/s12967-022-03691-2

[26] Wu, F., Huang, Y., Hu, J. and Shao, Z. (2020) Mendelian Randomization Study of Inflammatory Bowel Disease and Bone Mineral Density. *BMC Medicine*, **18**, Article No. 312. https://doi.org/10.1186/s12916-020-01778-5

[27] Pierce, B.L., Ahsan, H. and VanderWeele, T.J. (2011) Power and Instrument Strength Requirements for Mendelian Randomization Studies Using Multiple Genetic Variants. *International Journal of Epidemiology*, **40**, 740-752. https://doi.org/10.1093/ije/dyq151

[28] Burgess, S., Dudbridge, F. and Thompson, S.G. (2016) Combining Information on Multiple Instrumental Variables in Mendelian Randomization: Comparison of Allele Score and Summarized Data Methods. *Statistics in Medicine*, **35**, 1880-1906. https://doi.org/10.1002/sim.6835

[29] 王洪波, 王秀娟, 郭新红, 等. 抵抗素与多发性骨髓瘤: 两样本孟德尔随机化研究[J]. 中国循证医学杂志, 2023, 23(9): 1005-1010.

[30] Zhao, J., Wang, J., Xu, H., Hu, W., Shi, F., Fan, Z., *et al*. (2024) Intervertebral Disk Degeneration and Bone Mineral Density: A Bidirectional Mendelian Randomization Study. *Calcified Tissue International*, **114**, 228-236. https://doi.org/10.1007/s00223-023-01165-1

[31] Yuan, S., Miao, Y., Ruan, X., Chen, J., Li, X. and Larsson, S.C. (2023) Therapeutic Role of Interleukin-1 Receptor Antagonist in Pancreatic Diseases: Mendelian Randomization Study. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article 1240754. https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1240754

[32] Han, Y., Zhang, Y. and Zeng, X. (2022) Assessment of Causal Associations between Uric Acid and 25-Hydroxyvitamin D Levels. *Frontiers in Endocrinology*, **13**, Article 1024675. https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1024675

[33] Xue, H. and Pan, W. (2022) Robust Inference of Bi-Directional Causal Relationships in Presence of Correlated Pleiotropy with GWAS Summary Data. *PLOS Genetics*, **18**, e1010205. https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1010205

[34] 胡颖, 侯宪玉. 不同糖尿病药物使用对欧洲人群结直肠癌风险的影响: 一组孟德尔随机化分析[J/OL]. 复旦学报(自然科学版): 1-12. https://doi.org/10.15943/j.cnki.fdxb-jns.20250213.001, 2025-04-21.

[35] 李苏宁, 张林峰, 王馨, 等. 2012~2015年我国 ≥35岁人群血脂异常状况调查[J]. 中国循环杂志, 2019, 34(7): 681-687.