

辛伐他汀预防胆石症的孟德尔随机化研究

牛斌¹ 余林璐² 翁康强² 李沪² 吴翔² 戴英波²

【摘要】 目的 利用全基因组关联 (GWAS) 分析相关数据,通过孟德尔随机化 (MR) 研究探讨辛伐他汀对胆石症的预防作用。方法 采用 MR 研究方法,以基因工具变量探讨辛伐他汀预防胆石症的作用。以 icuopen GWAS 数据库公开发表的基因数据为参考依据,借助 R 语言平台,筛选出与辛伐他汀关联有统计学意义的单核苷酸多态性 (SNP) 作为工具变量,通过逆方差加权分析法 (IVW)、加权中位数法 (WM) 和 MR-Egger 法分别判断辛伐他汀与胆石症的因果关联,绘制 SNP 相关的辛伐他汀与胆石症风险的森林图及散点图。结果 共筛选出 36 个与辛伐他汀相关的 SNP。IVW 分析 ($OR=0.956$, $95\%CI:0.935\sim0.978$, $P=8.57\times10^{-5}$)、WM 分析 ($OR=0.957$, $95\%CI:0.926\sim0.983$, $P=1.82\times10^{-3}$)、MR-Egger 回归法分析 ($OR=0.963$, $95\%CI:0.922\sim1.007$, $P=1.07\times10^{-1}$) 均显示辛伐他汀与胆石症具有负相关因果关联。MR-Egger 回归法分析表明无多效性 (截距 $=-6.36\times10^{-5}$, $P=0.69$)。根据散点图直线斜率判断,IVW、WM、MR-Egger 回归法分析的因果关联估计相近。辛伐他汀每增加一个标准差,胆石症的发病风险减低约 4.4%。结论 两样本 MR 分析结果表明,辛伐他汀与胆石症的发病风险存在负向因果关系,辛伐他汀每增加一个标准差,胆石症发病风险会降低约 4.4%。

【关键词】 辛伐他汀; 胆结石; 孟德尔随机化; 胆固醇饱和指数

Mendelian randomization of simvastatin in preventing cholelithiasis Niu Bin¹, She Linlu², Weng Kangqiang², Li Hu², Wu Xiang², Dai Yingbo². ¹Department of Gastrointestinal Surgery, ²Department of Urology, the Fifth Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Zhuhai 519000, China

Corresponding author: Dai Yingbo, Email: daiyb@mail.sysu.edu.cn

【Abstract】 **Objective** To analyze related data by genome-wide association studies (GWAS) and evaluate preventive effect of simvastatin on cholelithiasis by Mendelian randomization (MR). **Methods** MR was adopted to evaluate the preventive effect of simvastatin on cholelithiasis with genetic variants as instrumental variables. Based on the published gene data in icuopen GWAS database, the single nucleotide polymorphism (SNP) with significant association with simvastatin was selected as an instrumental variable using R language platform. The causal association between simvastatin and cholelithiasis was evaluated by inverse-variance weighted (IVW), weighted median (WM) and MR-Egger methods, respectively. The forest and scatter plots of simvastatin and the risk of cholelithiasis associated with SNP were delineated. **Results** A total of 36 SNPs associated with simvastatin were screened. IVW ($OR=0.956$, $95\%CI: 0.935-0.978$, $P=8.57\times10^{-5}$), WM ($OR=0.957$, $95\%CI: 0.926-0.983$, $P=1.82\times10^{-3}$) and MR-Egger regression analyses ($OR=0.963$, $95\%CI: 0.922-1.007$, $P=1.07\times10^{-1}$) showed negative causal association between simvastatin and cholelithiasis. MR-Egger regression analysis indicated no pleiotropic effect (intercept $=-6.36\times10^{-5}$, $P=0.69$). According to the slope of the straight line in the scatter plot, the causal correlation estimates were similar among IVW, WM and MR-Egger regression methods. With every one standard deviation (SD) increase of simvastatin, the risk of cholelithiasis decreased by approximately 4.4%. **Conclusions** MR analysis of two samples demonstrates that

there is a negative causal association between simvastatin and the risk of cholelithiasis. The risk of cholelithiasis will decreased by approximately 4.4% with every one SD increase of simvastatin.

【Key words】 Simvastatin; Cholelithiasis; Mendelian randomization (MR); Cholesterol saturation index (CSI)

胆石症是一种由多种因素引起的疾病,涉及遗传易感性和环境诱因之间的复杂相互作用,影响全球 10%~20% 的成人人口^[1]。胆石症常见于女性,长者、肥胖和快速减肥者^[2,3],可发展为胆囊炎、胆管炎和胰腺炎,给患者带来长期困扰,增加手术风险和胆囊切除术后胆管结石发生风险^[4],并带来健康状况不佳和生活不便^[5],加重个人和社会负担^[6,7]。有效地进行早期预防,对降低胆石症发病率及减少家庭和社会负担具有重要意义。

他汀类药物是一种 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 a 还原酶抑制剂,已被证明可以通过抑制胆固醇产生来降低血清胆固醇水平^[8]。有研究发现他汀类药物可以降低胆固醇饱和指数 (cholesterol saturation index, CSI) 甚至溶解胆固醇结石^[9]。回顾性研究提示辛伐他汀与胆石症发病风险呈负相关关系^[10];因为他汀类药物可抑制 HMGCoA 还原酶,降低胆汁成石性和促进胆石症溶解^[11]。然而,目前大部分研究都属于传统观察性临床研究,无法避免传统临床研究中反向因果关系和混杂因素的干扰^[12]。因此辛伐他汀与胆石症发病是否具有因果关系尚不清楚。孟德尔随机化 (Mendelian randomization, MR) 是 1986 年由 Katan 提出,通过基因型作为工具变量来探究表型与疾病之间的因果关系^[13,14]。MR 研究设计遵循“上一代等位基因随机分配给下一代”的孟德尔遗传规律,如果基因型决定表型,基因型通过表型而与疾病发生关联,因此可以使用基因型作为工具变量来推断表型与疾病之间的关联^[15]。全基因组关联分析 (genome-wide association analysis, GWAS) 是一种数据研究方法,用于确定在统计学上与疾病风险或特定特征相关的基因组变异,包括对人类基因组进行调查,寻找与没有这种疾病或特征的人群相比,在患有某种特定疾病或特征的人群身上更频繁发生的基因组变异。本研究利用 GWAS 数据库,纳入欧洲人作为研究人群,选择单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 位点作为工具变量,采用两样本 MR 分析探究辛伐他汀与胆石症的因果关联。

资料与方法

一、数据来源与获取

本研究伦理委员会批准了初始 GWAS,所有受试者均提供了知情许可,无需伦理委员会批准。辛伐他汀和胆石症的 SNP 数据均来自于 ieuopenGWAS 数据库,辛伐他汀引自 2018 年发表的一组关于辛伐他汀的大型 GWAS 研究的 UKBB 数据库 (ukb-b-11268),该数据库的样本量为 462 933 例,SNP 数量为 9 851 867 个^[16,17]。胆石症的数据来源于 2017 年的研究数据 (ukb-a-559),该数据含有 6 986 例胆石症患者和 330 213 例对照组患者,SNP 数量为 10 894 596 个^[18]。

采用 R 4.2.2 的软件包“TwoSampleMR”作为 MR 分析的应用工具进行分析,其中 MR-IVW、MR-WME 和 MR-Egger 用 R 软件包“TwoSampleMR”完成,MR-PRESSO 和多变量 MR 方法分别用 R 软件包 MRPRESSO、Mendelian randomization 完成。这样可不直接获取数据进行 MR 研究,减少编码工作量和运算错误的风险,使研究结果更快捷方便可靠。

二、与辛伐他汀相关的 SNP 筛选

参考既往 MR 中关于 SNP 的设置标准,本研究参数设置为 $P < 5 \times 10^{-8}$ 、连锁不平衡 $r^2 < 0.01$,筛选出与辛伐他汀基因组显著相关的 SNP,将其作为工具变量进行下一步 MR 研究。

三、效应估计

本研究使用 2 个数据库的数据进行两样本 MR 研究,采用逆方差加权法 (inverse variance weighted, IVW)、加权中位数法 (weighted median, WM) 和 MR-Egger 回归法 3 种统计学方法对辛伐他汀与胆石症的因果效应进行分析^[19-21],IVW 是假设所有的 SNP 都是有效的工具变量,对筛选出的 SNP 的 Wald 比值进行加权,得到最后的效应估计。在此统计学方法中,设定当 SNP-辛伐他汀的效应为 0 时,SNP-胆石症也为 0^[19]。WM 获得的效应值为全部单个 SNP 效应值依照权重大小重新排列后

得到的中位数。为了得到最终效应的估计,这种方法要求至少 50% 的 SNP 为有效的工具变量^[20]。MR-Egger 回归法假设水平多变性与 SNP 暴露效应无关,能在所有 SNP 都是无效工具时提供有效的因果效应评估,回归的斜率代表辛伐他汀对胆石症的因果效应估计值。

四、敏感性分析

以留一法对上述结果进行敏感性分析。留一法每次排除其中单个 SNP 后,使用 IVW 法计算剩余所有 SNP 的统计效应,以此判断单个 SNP 对因果判断估计值的影响大小作为敏感性分析。

五、统计学方法

采用 R 4.2.2 进行数据获取与分析。所有评价指标为 OR 和 95%CI。为实现数据可视化,直观展示每个 SNP 的统计效应,并绘制 SNP 相关辛伐他汀与胆石症的森林图及散点图,文献发表偏倚分析采用漏斗图。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、辛伐他汀相关 SNP 筛选结果

按照参数设置 $P < 5 \times 10^{-8}$ 、连锁不平衡 $r^2 < 0.01$,共筛选出 40 个 SNP 与辛伐他汀显著相关,通过 MR-PRESSO 检验发现 4 个离群值^[22],舍弃离群值后,对剩下的 36 个 SNP 进行 phenoscanner 审查,未发现关联结局的 SNP,进行异质性和多效性分析发现 $P > 0.05$,异质性和多效性均不显著,计算 $F > 10$ 显示这 36 个 SNP 为强工具,再进行 MR 分析(表 1)。

二、辛伐他汀对胆石症的效应估计

IVW 分析 ($OR = 0.956, 95\%CI: 0.935 \sim 0.978, P = 8.57 \times 10^{-5}$)、WM 分析 ($OR = 0.957, 95\%CI: 0.926 \sim 0.983, P = 1.82 \times 10^{-3}$)、MR-Egger 回归法分析 ($OR = 0.963, 95\%CI: 0.922 \sim 1.007, P = 1.07 \times 10^{-1}$) 均显示辛伐他汀与胆石症具有负相关因果关联(图 1)。MR-Egger 回归法分析表明遗传多效性不会对结果造成偏倚(截距 $= -6.36 \times 10^{-5}, P = 0.69$)。散点图直线斜率判断,IVW、WM 和 MR-Egger 法的因果关联估计相近(图 2)。结果显示,辛伐他汀每增加一个标准差,胆石症的发病风险减低约 4.4%。

三、敏感性分析

从 36 个 SNP 依次剔除 1 个 SNP,剩余的 SNP 作为工具变量采用 IVW 进行 MR 分析。数据表明,

没有对结果影响很大的 SNP,所有的分析均具有统计学意义(图 3)。

四、文献发表偏倚分析

漏斗图分析显示左右基本对称,说明文献发表偏倚不大(图 4)。

讨 论

MR 分析基于三大假设:(1) 风险等位基因与暴露因素密切相关;(2) 风险等位基因与影响暴露因素的其他混杂因素无关;(3) 风险等位基因仅通过与暴露因素的联系对结果起作用^[14]。与 RCT 研究相比,MR 还具有节省时间、节省成本和可行性更强等优点^[23]。此外,由于基因和疾病之间的单向因果关系,因此避免了在传统观察研究中常见的反向因果关系^[13]。近年来,两样本法 MR 研究逐渐获得研究者的认可,其允许基因工具变量与表型、表型与疾病之间的数据来自于两个不同的独立人群,提高了研究效率与统计能力^[24]。

本研究通过两个大样本量的 GWAS 研究数据库,以两样本 MR 的方法研究了辛伐他汀与胆石症的因果关联。结果显示,辛伐他汀每增加 1 个标准差,胆石症的发病风险将降低约 4.4%。该 MR 结果提示,辛伐他汀是降低胆石症发生的重要保护因素,强调了辛伐他汀对于预防胆石症的重要性,也对高脂血症人群肝胆手术后胆石症的预防有积极作用^[25]。

长期以来,辛伐他汀一直被用于降低血脂,近年来研究发现,长期服用他汀类药物与胆道胆固醇和 CSI 的降低有关,认为是胆石症发病的重要保护因素^[26-30]。首先,他汀类药物动物研究表明,他汀类药物在胆石症疾病中具有有益作用^[9,31,32]。有报道关于普伐他汀治疗高胆固醇血症后胆囊胆固醇结石完全溶解^[33]。高胆固醇血症患者接受他汀类药物治疗后血清总胆固醇和 CSI 分别降低 32.5% 和 38%^[27,30],胆道胆固醇和 CSI 也分别降低 19.5% 和 24%^[10]。一项病例对照研究发现,胆石病患者使用辛伐他汀 20 mg 持续 12 个月后,血清总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇以及甘油三酯分别降低 27%、31% 和 34%^[26];胆石直径和 CSI 在 12 个月时出现了减小^[34],辛伐他汀组胆囊和胆总管胆汁中的胆固醇浓度明显降低 41% 和 68%^[28]。另外一项辛伐他汀 40 mg 治疗的患者胆道胆固醇可沉淀百分比明

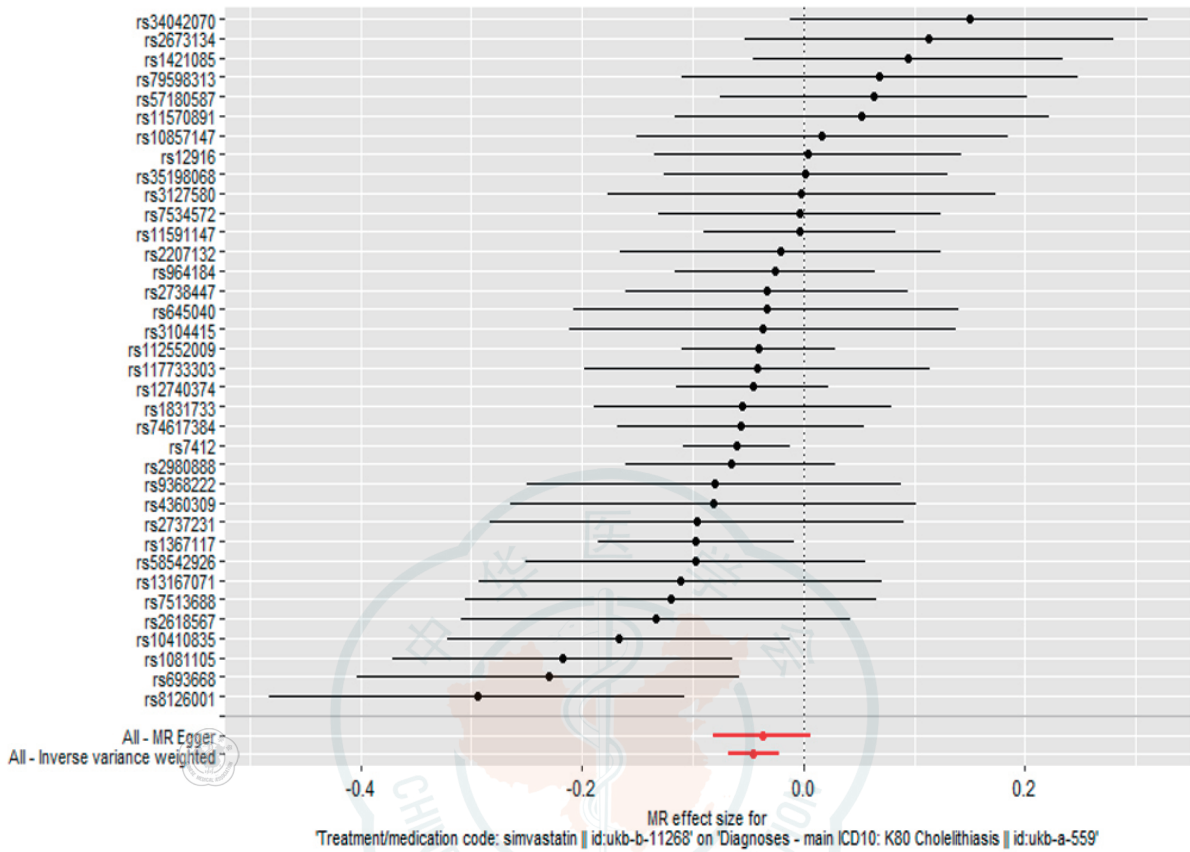
表 1 筛选后 36 个辛伐他汀相关 SNP 的染色体位点

染色体编号	坐标位置	单核苷酸多态性位点	辛伐他汀效应等位基因	辛伐他汀其他等位基因	胆石症效应等位基因	胆石症其他等位基因
19	45358353	rs10410835	C	T	C	T
19	45412955	rs1081105	C	A	C	A
4	81181072	rs10857147	T	A	T	A
19	11193091	rs112552009	G	T	G	T
8	19822810	rs11570891	T	C	T	C
1	55505647	rs11591147	T	G	T	G
6	160922870	rs117733303	G	A	G	A
1	109817590	rs12740374	T	G	T	G
5	74656539	rs12916	C	T	C	T
5	156373637	rs13167071	C	G	C	G
2	21263900	rs1367117	A	G	A	G
16	53800954	rs1421085	C	T	C	T
9	22076071	rs1831733	C	T	C	T
20	39142516	rs2207132	A	G	A	G
20	17844492	rs2618567	T	G	T	G
2	227145757	rs2673134	G	A	G	A
8	116650219	rs2737231	G	A	G	A
19	11227480	rs2738447	C	A	C	A
8	126507308	rs2980888	C	T	C	T
6	32582577	rs3104415	C	A	C	A
6	160710851	rs3127580	T	C	T	C
16	72101525	rs34042070	G	C	G	C
10	114754784	rs35198068	C	T	C	T
8	126523523	rs4360309	T	C	T	C
8	18269581	rs57180587	T	A	T	A
19	19379549	rs58542926	T	C	T	C
3	135926622	rs645040	T	G	T	G
1	55521109	rs693668	A	G	A	G
19	45412079	rs7412	T	C	T	C
6	160997118	rs74617384	T	A	T	A
1	6652745	rs7513688	A	G	A	G
1	62999675	rs7534572	G	C	G	C
1	27284913	rs79598313	T	C	T	C
20	62711459	rs8126001	T	C	T	C
6	20686996	rs9368222	A	C	A	C
11	116648917	rs964184	C	G	C	G

显降低^[35],这些治疗效果都可能对胆石症有益。还有一项包括 32 494 例胆石症患者和 324 925 例对照组的大型病例对照研究显示,他汀类药物的使用与胆石症发病率呈负相关^[36]。然而,也有一些研究未发现他汀类药物能抑制胆石症^[37-39],可能所研究的结石并非胆固醇结石,而是含钙量较高的混合性结石^[40]。

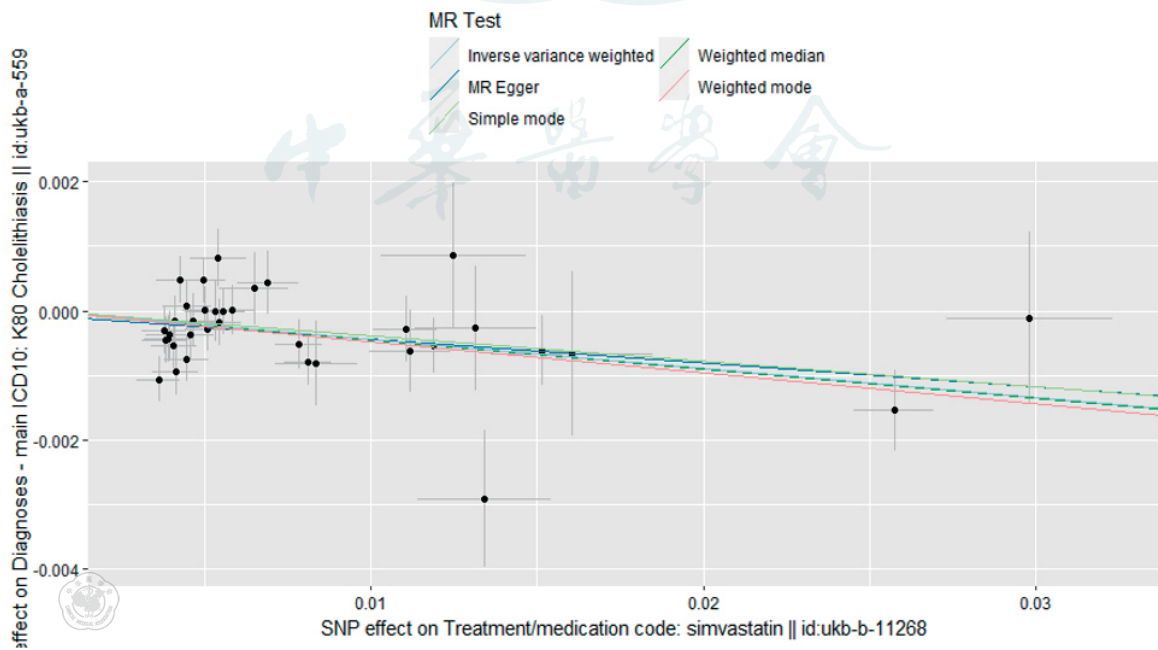
Ahmed 等^[41]研究发现,他汀类药物通过 HMGCR 酶抑制肝脏胆固醇生物合成和激活 PPAR- γ 受体(一种核激素受体),两种机制有助于预防胆固醇胆结石。Han 等^[42]研究发现,HMGCR 酶的

抑制导致胆固醇生物合成减少,进而减少胆道胆固醇分泌,降低了胆汁中的胆固醇浓度,因此胆固醇胆结石形成发生率也降低了。内源性 PPAR- γ 受体激动剂的缺乏会加剧胆汁中的胆固醇过饱和,肝脏 PPAR- γ 辅激活剂 -1 的表达降低会导致胆固醇胆结石的形成。2006 年的研究发现,PPAR- γ 受体激活可通过多种途径抑制胆固醇结石形成,包括抑制 HMGCR/SREBP-2 介导的胆固醇生物合成、激活 CYP7A1 介导的转化和 ABCG5/8 介导的外排^[43]。胆囊切除术后有一定的胆管结石发病率,有研究证实辛伐他汀可降低胆盐疏水性,这种作用可能防止



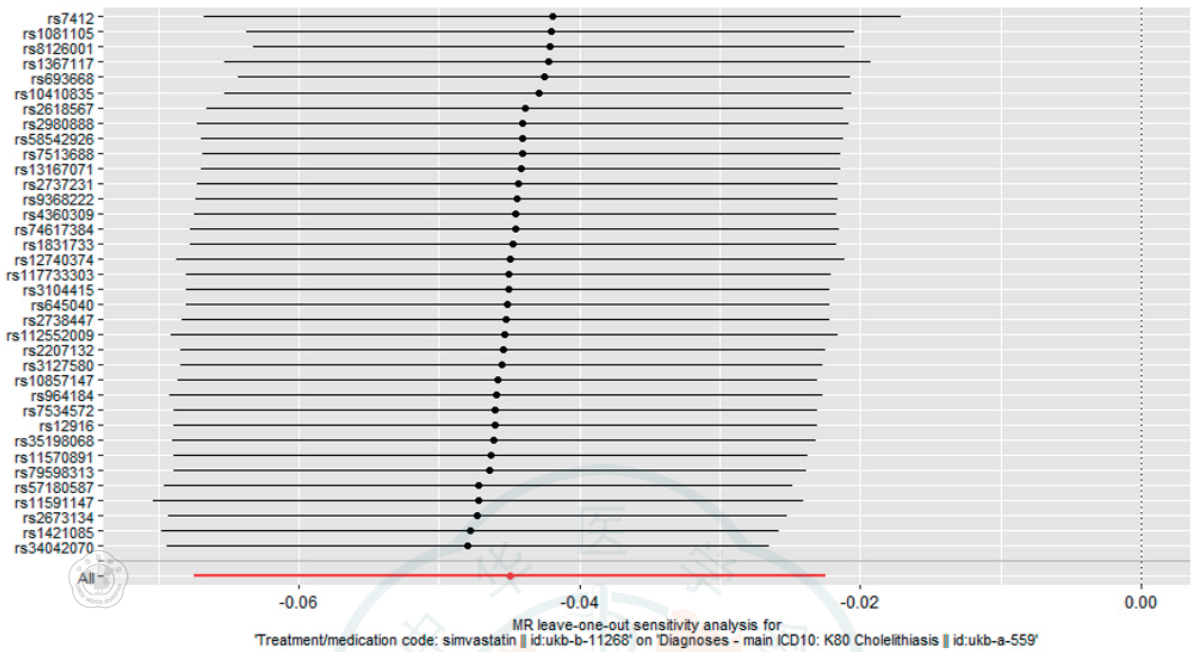
注:纵轴各组数字表示所分析的 SNP, 每个黑点代表辛伐他汀水平增加导致胆石症发病风险的 OR, 红点代表使用 3 种不同的方法汇总结果, 水平线段表示估计值的 95%CI; SNP 为单核苷酸多态性, simvastatin 为辛伐他汀, cholelithiasis 为胆石症, MR 为孟德尔随机化

图 1 SNP 与辛伐他汀及胆石症风险的森林图



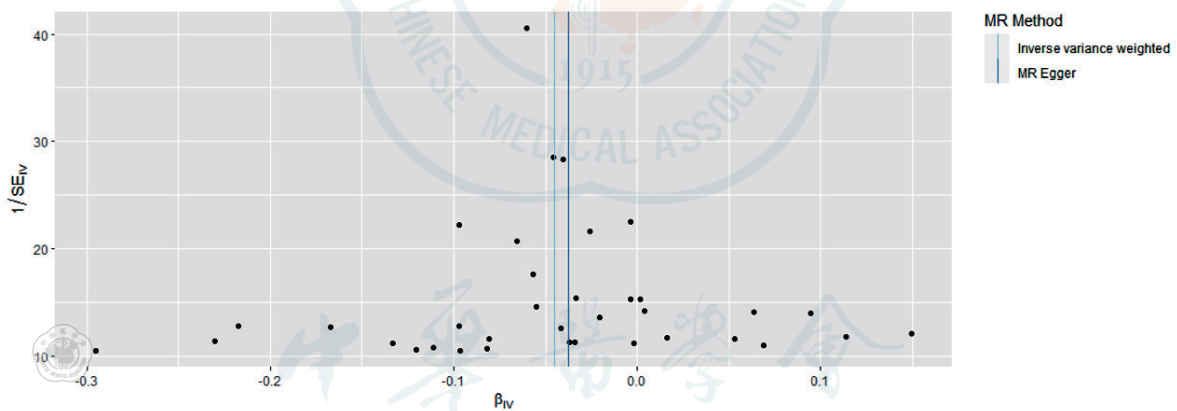
注:SNP 为单核苷酸多态性, simvastatin 为辛伐他汀, cholelithiasis 为胆石症, MR 为孟德尔随机化

图 2 SNP 与辛伐他汀及胆石症风险的关联及合并效应的散点图



注:纵轴各组数字表示所剔除的 SNP, 每个黑点表示排除特定 SNP 后辛伐他汀水平增加所导致的胆石症发病风险的 OR, 红点代表使用所有 SNP 的 IVW 估计值, 水平线段表示估计值的 95%CI; SNP 为单核苷酸多态性, IVW 为逆加权方差法, MR 为孟德尔随机化

图 3 采用留一法对 SNP 与辛伐他汀及胆石症关系的 MR 效应值进行敏感性分析



注:漏斗图显示左右基本对称,说明文献偏倚不大;SNP 为单核苷酸多态性, MR 为孟德尔随机化

图 4 SNP 与辛伐他汀及胆石症风险的漏斗图

胆汁中胆固醇晶体成核^[44]。患者可应用他汀类药物预防胆管新发结石形成^[25, 45, 46]。2009 年的两项及 2016 年一项病例研究发现,胆石症患者口服他汀类药物后结石状态稳定,降低了手术率^[37, 47, 48]。另外病例研究发现,对于需要手术的患者,术前应用他汀类药物能减少手术时间和出血量^[49]。

本研究采用两样本法的 MR 研究,且在分析中使用 IVW、WM 和 MR-Egger 回归法 3 种统计方法,统计分析的结果更加可靠。与传统研究相比,该研究很好地避免了混杂因素以及反向因果关系的干扰,但本研究也存在一定的局限性。由于本研

究对应人种为欧洲人种,该研究结论需进一步验证后才能应用于其他人种,且由于信息平台的限制,无法直接获得研究人群的性别数据,因而无法对该数据进行性别分层后研究,辛伐他汀主要对于胆固醇结石的预防,由于信息平台的限制,只能获取所有胆石症数据,不能单独获取胆固醇结石数据,这样会对结局造成一定的偏倚。本 MR 研究仅能对其因果关系作出初步判断,辛伐他汀与胆石症之间具体的作用机制仍需进一步研究。

综上所述,两样本 MR 分析结果表明,辛伐他汀与胆石症的发病风险存在负向因果关系,辛伐

他汀每增加一个标准差,胆石症发病风险会降低约 4.4%。

参 考 文 献

- [1] Lammert F, Gurusamy K, Ko CW, et al. Gallstones[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016(2):16024.
- [2] Stinton LM, Myers RP, Shaffer EA. Epidemiology of gallstones[J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2010, 39(2):157-169, vii.
- [3] Tsai CJ, Leitzmann MF, Willett WC, et al. Prospective study of abdominal adiposity and gallstone disease in US men[J]. *Am J Clin Nutr*, 2004, 80(1):38-44.
- [4] Choi K, Amarasena T, Hughes A, et al. Management of bile duct stones at cholecystectomy: an Australian single-centre experience over 2 years[J]. *Surg Endosc*, 2021, 35(3):1247-1253.
- [5] Wirth J, Joshi AD, Song M, et al. A healthy lifestyle pattern and the risk of symptomatic gallstone disease: results from 2 prospective cohort studies[J]. *Am J Clin Nutr*, 2020, 112(3):586-594.
- [6] Portincasa P, Moschetta A, Palasciano G. Cholesterol gallstone disease[J]. *Lancet*, 2006, 368(9531):230-239.
- [7] European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones[J]. *J Hepatol*, 2016, 65(1):146-181.
- [8] Criner GJ, Connett JE, Aaron SD, et al. Simvastatin for the prevention of exacerbations in moderate-to-severe COPD[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(23):2201-2210.
- [9] Saunders KD, Cates JA, Abedin MZ, et al. Lovastatin inhibits gallstone formation in the cholesterol-fed prairie dog[J]. *Ann Surg*, 1991, 214(2):149-154.
- [10] Duane WC, Hunninghake DB, Freeman ML, et al. Simvastatin, a competitive inhibitor of HMG-CoA reductase, lowers cholesterol saturation index of gallbladder bile[J]. *Hepatology*, 1988, 8(5):1147-1150.
- [11] Tazuma S, Kajiyama G, Mizuno T, et al. A combination therapy with simvastatin and ursodeoxycholic acid is more effective for cholesterol gallstone dissolution than is ursodeoxycholic acid monotherapy[J]. *J Clin Gastroenterol*, 1998, 26(4):287-291.
- [12] Boyko EJ. Observational research-opportunities and limitations[J]. *J Diabetes Complications*, 2013, 27(6):642-648.
- [13] Katan MB. Apolipoprotein E isoforms, serum cholesterol, and cancer[J]. *Lancet*, 1986, 1(8479):507-508.
- [14] Emdin CA, Khera AV, Kathiresan S. Mendelian randomization[J]. *JAMA*, 2017, 318(19):1925-1926.
- [15] Hemani G, Zheng J, Elsworth B, et al. The MR-base platform supports systematic causal inference across the human phenome[J]. *Elife*, 2018, 7: e34408.
- [16] Li R, Huang G, Li Y, et al. Assessing the role of statin therapy in bladder cancer: evidence from a mendelian randomization study[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15:1427318.
- [17] Min Y, Wei X, Liu Z, et al. Assessing the role of lipid-lowering therapy on multi-cancer prevention: a mendelian randomization study[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14:1109580.
- [18] Li W, Ren A, Qin Q, et al. Causal associations between human gut microbiota and cholelithiasis: a mendelian randomization study[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, 13:1169119.
- [19] Burgess S, Butterworth A, Thompson SG. Mendelian randomization analysis with multiple genetic variants using summarized data[J]. *Genet Epidemiol*, 2013, 37(7):658-665.
- [20] Bowden J, Davey Smith G, Haycock PC, et al. Consistent estimation in Mendelian randomization with some invalid instruments using a weighted Median estimator[J]. *Genet Epidemiol*, 2016, 40(4):304-314.
- [21] Bowden J, Davey Smith G, Burgess S. Mendelian randomization with invalid instruments: effect estimation and bias detection through Egger regression[J]. *Int J Epidemiol*, 2015, 44(2):512-525.
- [22] Verbanck M, Chen CY, 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.
- [23] Smith GD, Ebrahim S. Mendelian randomization: prospects, potentials, and limitations[J]. *Int J Epidemiol*, 2004, 33(1):30-42.
- [24] Burgess S, Davies NM, Thompson SG. Bias due to participant overlap in two-sample Mendelian randomization[J]. *Genet Epidemiol*, 2016, 40(7):597-608.
- [25] Smith JL, Roach PD, Wittenberg LN, et al. Effects of simvastatin on hepatic cholesterol metabolism, bile lithogenicity and bile acid hydrophobicity in patients with gallstones[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2000, 15(8):871-879.
- [26] Chapman BA, Burt MJ, Chisholm RJ, et al. Dissolution of gallstones with simvastatin, an HMG CoA reductase inhibitor[J]. *Dig Dis Sci*, 1998, 43(2):349-353.
- [27] Tazuma S, Takizawa I, Kunita T, et al. Effects of long-term treatment with low-dose pravastatin on biliary lipid and bile acid composition in patients with nonfamilial hyperlipoproteinemia[J]. *Metabolism*, 1995, 44(11):1410-1412.
- [28] Mazzella G, Parini P, Festi D, et al. Effect of simvastatin, ursodeoxycholic acid and simvastatin plus ursodeoxycholic acid on biliary lipid secretion and cholic acid kinetics in nonfamilial hypercholesterolemia[J]. *Hepatology*, 1992, 15(6):1072-1078.
- [29] Mitchell JC, Logan GM, Stone BG, et al. Effects of lovastatin on biliary lipid secretion and bile acid metabolism in humans[J]. *J Lipid Res*, 1991, 32(1):71-78.
- [30] Hoogerbrugge-vd Linden N, de Rooy FW, Jansen H, et al. Effect of pravastatin on biliary lipid composition and bile acid synthesis in familial hypercholesterolaemia[J]. *Gut*, 1990, 31(3):348-350.
- [31] Abedin MZ, Narins SC, Park EH, et al. Lovastatin alters biliary lipid composition and dissolves gallstones: a long-term study in prairie dogs[J]. *Dig Dis Sci*, 2002, 47(10):2192-2210.
- [32] Saunders KD, Cates JA, Abedin MZ, et al. Lovastatin and gallstone dissolution: a preliminary study[J]. *Surgery*, 1993, 113(1):28-35.
- [33] Smit JW, van Erpecum KJ, Stolk MF, et al. Successful dissolution of cholesterol gallstone during treatment with pravastatin[J]. *Gastroenterology*, 1992, 103(3):1068-1070.
- [34] Smit JW, van Erpecum KJ, Gadella MM, et al. Does the HMG-CoA reductase inhibitor pravastatin influence nucleation of cholesterol

- crystals in supersaturated model bile[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 1996, 8(3):197-200.
- [35] Miettinen TE, Vuoristo M. The sedimentable sterols in gallstone patients before and during ursodeoxycholic acid and simvastatin treatments[J]. *Scand J Gastroenterol*, 1998, 33(12):1297-1302.
- [36] Erichsen R, Frøsløv T, Lash TL, et al. Long-term statin use and the risk of gallstone disease: a population-based case-control study[J]. *Am J Epidemiol*, 2011, 173(2):162-170.
- [37] Wang HH, Portincasa P, de Bari O, et al. Prevention of cholesterol gallstones by inhibiting hepatic biosynthesis and intestinal absorption of cholesterol[J]. *Eur J Clin Invest*, 2013, 43(4):413-426.
- [38] Chiu HF, Chen CC, Kuo HW, et al. Statin use and the risk of gallstone disease: a population-based case-control study[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2012, 11(3):369-374.
- [39] Martin D, Schmidt R, Mortensen EM, et al. Association of statin therapy and risks of cholelithiasis, biliary tract diseases, and gallbladder procedures: retrospective cohort analysis of a US population[J]. *Ann Pharmacother*, 2016, 50(3):161-171.
- [40] Shaffer EA. Gallstone disease: epidemiology of gallbladder stone disease[J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2006, 20(6): 981-996.
- [41] Ahmed MH, Hamad MA, Routh C, et al. Statins as potential treatment for cholesterol gallstones: an attempt to understand the underlying mechanism of actions[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2011, 12(17): 2673-2681.
- [42] Han T, Lv Y, Wang S, et al. PPAR γ overexpression regulates cholesterol metabolism in human L02 hepatocytes[J]. *J Pharmacol Sci*, 2019, 139(1):1-8.
- [43] Bertolotti M, Gabbi C, Anzivino C, et al. Decreased hepatic expression of PPAR-gamma coactivator-1 in cholesterol cholelithiasis[J]. *Eur J Clin Invest*, 2006, 36(3):170-175.
- [44] Smit JW, van Erpecum KJ, Portincasa P, et al. Effects of simvastatin and cholestyramine on bile lipid composition and gall bladder motility in patients with hypercholesterolaemia[J]. *Gut*, 1995, 37(5): 654-659.
- [45] Porsch-Ozçürümez M, Hardt PD, Schnell-Kretschmer H, et al. Effects of fluvastatin on biliary lipids in subjects with an elevated cholesterol saturation index[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2001, 56(12):873-879.
- [46] Lanzarotto F, Panarotto B, Sorbara R, et al. Effect of long term simvastatin administration as an adjunct to ursodeoxycholic acid: evidence for a synergistic effect on biliary bile acid composition but not on serum lipids in humans[J]. *Gut*, 1999, 44(4):552-556.
- [47] Bodmer M, Brauchli YB, Krähenbühl S, et al. Statin use and risk of gallstone disease followed by cholecystectomy[J]. *JAMA*, 2009, 302(18):2001-2007.
- [48] Tsai CJ, Leitzmann MF, Willett WC, et al. Statin use and the risk of cholecystectomy in women[J]. *Gastroenterology*, 2009, 136(5):1593-1600.
- [49] Pulkkinen J, Eskelinen M, Kiviniemi V, et al. Effect of statin use on outcome of symptomatic cholelithiasis: a case-control study[J]. *BMC Gastroenterol*, 2014, 14:119.

(收稿日期:2024-11-10)

(本文编辑:张俊峰)

牛斌, 余林璐, 翁康强, 等. 辛伐他汀预防胆石症的孟德尔随机化研究 [J/OL]. *中华肝脏外科手术学电子杂志*, 2025, 14(1):60-67.

中华医学会