

降压药物和降脂药物与眼部疾病的因果关联: 一项跨种族药物靶点孟德尔随机化分析

陈昌海,张秀美,袁中尚,王淑康

(1.山东大学齐鲁医学院公共卫生学院生物统计系,山东 济南 250012;

2.国家健康医疗大数据研究院,山东 济南 250003)

摘要: **目的** 通过药物靶点孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)分析,探索东亚和欧洲人群中常用降压药及降脂药与常见眼部疾病的因果关联。**方法** 利用 GWAS Catalog 公开发布的全基因组关联研究(genome-wide association studies, GWAS)汇总数据,开展跨种族药物靶点MR分析。将5类常用降压药物,包括血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitors, ACEIs)、血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(angiotensin II receptor blockers, ARBs)、β-受体阻滞剂(β-blockers, BBs)、钙通道阻滞剂(calcium channel blockers, CCBs)及噻嗪类利尿剂(thiazide diuretics, TDs)和3类常用降脂药物,包括3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A还原酶(3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase, HMGCR)抑制剂、前蛋白转化酶枯草溶菌素9(propotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9)抑制剂、尼曼-匹克C1型类似蛋白1(Niemann-Pick C1-like 1, NPC1L1)抑制剂作为暴露因素,6种常见眼部疾病(老年白内障、青光眼、干眼症、视力障碍、老花眼、近视)作为结局变量。以逆方差加权法(inverse variance weighted, IVW)作为主要分析方法,对关联有统计学意义的结果辅以7种MR方法进行验证。采用Cochran's Q检验、MR-Egger截距分析和留一法进行敏感性分析。**结果** 在东亚人群中,ACEIs与近视($OR=1.024$, 95%CI:1.01~1.038, $P_{FDR}=0.002$)、老年白内障($OR=1.022$, 95%CI:1.019~1.024, $P_{FDR}<0.001$)及青光眼($OR=1.017$, 95%CI:1.011~1.023, $P_{FDR}<0.001$)风险增加存在因果关联,BBs与老年白内障风险降低存在因果关联($OR=0.994$, 95%CI:0.989~0.999, $P_{FDR}=0.034$);PCSK9抑制剂与老花眼($OR=0.992$, 95%CI:0.986~0.997, $P_{FDR}=0.003$)和视力障碍($OR=0.996$, 95%CI:0.993~0.999, $P_{FDR}=0.048$)风险降低存在因果关联。在欧洲人群中,ACEIs与青光眼风险增加存在因果关联($OR=1.088$, 95%CI:1.029~1.152, $P_{FDR}=0.016$);HMGCR抑制剂与老年白内障风险增加存在因果关联($OR=1.194$, 95%CI:1.049~1.359, $P_{FDR}=0.022$);PCSK9抑制剂与干眼症($OR=1.106$, 95%CI:1.039~1.176, $P_{FDR}=0.004$)和老花眼($OR=1.082$, 95%CI:1.024~1.145, $P_{FDR}=0.017$)风险增加存在因果关联,与青光眼风险降低存在因果关联($OR=0.892$, 95%CI:0.822~0.968, $P_{FDR}=0.018$);NPC1L1抑制剂与青光眼风险降低存在因果关联($OR=0.706$, 95%CI:0.579~0.861, $P_{FDR}=0.002$)。 **结论** ACEIs在东亚与欧洲人群中均可能增加部分眼部疾病风险;BBs在东亚人群中可能降低老年白内障风险;HMGCR抑制剂在欧洲人群中可能增加白内障风险;NPC1L1抑制剂在欧洲人群中可能降低青光眼风险;PCSK9抑制剂对眼部疾病的效应呈现种族差异。

关键词: 药物靶点孟德尔随机化;降压药;降脂药;眼部疾病

中图分类号:R77

文献标志码:A

Causal associations of antihypertensive and lipid-lowering drugs with ocular diseases: a cross-ancestry drug target Mendelian randomization study

CHEN Changhai, ZHANG Xiumei, YUAN Zhongshang, WANG Shukang

(1. Department of Biostatistics, School of Public Health, Cheeloo College of Medicine, Shandong University, Jinan 250012, Shandong, China; 2. National Institute of Health and Medical Big Data, Jinan 250003, Shandong, China)

收稿日期:2025-09-22

基金项目:国家自然科学基金(82373686);中央高校青年教师科研创新能力支持项目(SRICSPYF-ZY2025123);山东省自然科学基金(ZR2024JQ029);山东省泰山学者项目(tsqn202211025)

通信作者:王淑康。E-mail:wsk2001@sdu.edu.cn

Abstract: Objective To investigate the causal associations between commonly used antihypertensive and lipid-lowering drugs and prevalent ocular diseases in East Asian and European populations using drug-target Mendelian randomization (MR). **Methods** This cross-ancestry drug-target MR study utilized publicly available genome-wide association study (GWAS) summary data from the GWAS Catalog. Five classes of antihypertensive drugs, including angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs), angiotensin II receptor blockers (ARBs), β -blockers (BBs), calcium channel blockers (CCBs), and thiazide diuretics (TDs), and three classes of lipid-lowering drugs, including 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase (HMGCR) inhibitors, proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors, and Niemann - Pick C1-like 1 (NPC1L1) inhibitors were selected as exposures. Six common ocular diseases (senile cataract, glaucoma, dry eye syndrome, visual impairment, presbyopia, and myopia) were defined as outcomes. Inverse variance weighted (IVW) was employed as the primary analytical method, supplemented by seven additional MR methods for findings with statistically significant correlation. Sensitivity analyses were conducted using Cochran's Q test, MR-Egger intercept test, and leave-one-out analysis. **Results** In East Asian populations, ACEIs were causally associated with increased risks of myopia (OR = 1.024, 95% CI: 1.010-1.038, P_{FDR} = 0.002), senile cataract (OR = 1.022, 95% CI: 1.019-1.024, P_{FDR} < 0.001), and glaucoma (OR = 1.017, 95% CI: 1.011-1.023, P_{FDR} < 0.001); BBs were associated with reduced risk of senile cataract (OR = 0.994, 95% CI: 0.989-0.999, P_{FDR} = 0.034); PCSK9 inhibitors were associated with reduced risks of presbyopia (OR = 0.993, 95% CI: 0.986-0.997, P_{FDR} = 0.003) and visual impairment (OR = 0.996, 95% CI: 0.992-0.999, P_{FDR} = 0.048). In European populations, ACEIs were associated with increased glaucoma risk (OR = 1.088, 95% CI: 1.029-1.152, P_{FDR} = 0.016); HMGCR inhibitors were associated with increased senile cataract risk (OR = 1.194, 95% CI: 1.049-1.359, P_{FDR} = 0.022); PCSK9 inhibitors were associated with increased risks of dry eye syndrome (OR = 1.106, 95% CI: 1.039-1.176, P_{FDR} = 0.004) and presbyopia (OR = 1.082, 95% CI: 1.024-1.145, P_{FDR} = 0.017), but with reduced glaucoma risk (OR = 0.892, 95% CI: 0.822-0.968, P_{FDR} = 0.018); NPC1L1 inhibitors were associated with reduced glaucoma risk (OR = 0.706, 95% CI: 0.579-0.861, P_{FDR} = 0.002). **Conclusion** ACEIs may increase risks of certain ocular diseases in both East Asian and European populations. BBs may reduce senile cataract risk in East Asians. HMGCR inhibitors may increase cataract risk in Europeans, while NPC1L1 inhibitors may reduce glaucoma risk in Europeans. The effects of PCSK9 inhibitors on ocular diseases exhibit ethnic differences.

Key words: Drug target Mendelian randomization; Antihypertensive drugs; Lipid-lowering drugs; Ocular diseases

根据世界卫生组织 2019 年发布的《全球视力报告》,全球范围内约有 22 亿人受到眼部疾病的困扰^[1]。眼部疾病在中老年人群中尤为普遍,而该群体也是高血压与血脂异常的高发人群^[2]。研究显示,超过 50% 的高血压患者并发眼部疾病^[3],血脂异常也与多种眼部病变密切相关^[4]。因此,深入探讨常用降压药物与降脂药物对眼部健康的影响,具有重要的临床价值和公共卫生意义。

多项观察性研究显示,长期使用降压药可能与青光眼风险上升相关^[5];他汀类药物的长期应用也可能与干眼症或白内障的患病风险存在潜在关联^[6]。然而,观察性研究难以完全排除混杂因素与反向因果关系的干扰,无法明确推断药物与眼部疾病之间的因果效应。例如,有队列研究报道他汀类药物的使用可能增加白内障风险^[7],而另一项研究则未发现显著关联^[8]。这种结果的不一致性提示传统观察性研究在阐明因果关系方面存在局限。此外,现有证据表明,药物效应及眼部疾病的遗传易感性在不同种族中存在差异^[9-10]。然而,现有研究多

仅限于单一种族,难以系统评估药物效应的种族异质性^[11]。因此,开展跨种族的系统性因果评估,对于全面理解降压与降脂药物对眼部疾病的作用具有重要意义。

药物靶点孟德尔随机化 (Mendelian randomization, MR) 是一种新兴的遗传学分析工具^[12-13],为克服上述观察性研究的局限性提供了新路径。该方法以位于药物靶点基因内部或邻近区域的单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 作为工具变量 (instrumental variables, IVs),其核心优势在于能有效减轻未知混杂和反向因果的干扰,从而更可靠地推断药物对疾病的因果效应^[14]。基于此,本研究利用公开的欧洲与东亚人群遗传数据^[15],开展跨种族药物靶点 MR 分析,系统评估常用降压药与降脂药对 6 种常见眼部疾病的因果关联,并深入比较不同药物靶点在两类人群中的效应差异,以期眼部疾病的精准预防与临床合理用药提供遗传学证据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究所有遗传数据均来源于公开数据库。

1.1.1 暴露数据来源

降压药物的 IVs 筛选基于收缩压(systolic blood pressure, SBP)的全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS)汇总数据,降脂药物的 IVs 筛选基于低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)的 GWAS 汇总数据。本研究采用迄今样本量最大的 GWAS meta 分析结果,以确保 IVs 的可靠性和统计效能。东亚人群 SBP 数据($n = 238\ 120$)与 LDL-C 数据($n = 165\ 481$)以及欧洲人群 SBP 数据($n = 1\ 028\ 980$)与 LDL-C 数据($n = 1\ 320\ 016$)均来自 GWAS Catalog (<https://www.ebi.ac.uk/gwas/home>)^[16-17]。

1.1.2 结局数据来源

6 种眼部疾病(干眼症、老年白内障、青光眼、视力障碍、近视、老花眼)的 GWAS 汇总数据均来源于“百万退伍军人计划”(Million Veteran Program, MVP)^[18]。该研究包含约 64 万名参与者,涵盖多个人种族群。本研究分别提取了欧洲与东亚人群的分种族 GWAS 结果。

1.1.3 阳性对照数据来源

为验证工具变量的有效性,本研究以冠状动脉疾病(coronary artery disease, CAD)作为阳性对照结局。欧洲人群 CAD 数据($n = 1\ 165\ 690$)来源于 Aragam 等^[19]研究,东亚人群 CAD 数据($n = 51\ 442$)来源于 Matsunaga 等^[20]研究。这些均为目前对应人群中样本量最大的 CAD GWAS 数据。

暴露及结局变量的数据来源、样本特征、种族信息等详见表 1。

表 1 数据来源和描述
Table 1 Data sources and description

数据类别	数据来源	数据编号	样本量(病例/对照)	种族
暴露				
SBP	GWAS Catalog	GCST90310294	1 028 980/—	欧洲
SBP	GWAS Catalog	GCST90278668	238 120/—	东亚
LDL-C	GWAS Catalog	GCST90239658	1 320 016/—	欧洲
LDL-C	GWAS Catalog	GCST90278665	165 481/—	东亚
结局				
干眼症	GWAS Catalog	GCST90475895	398 636(84 262 / 314 374)	欧洲
干眼症	GWAS Catalog	GCST90477755	6 029(1 219 / 4 810)	东亚
老年白内障	GWAS Catalog	GCST90477674	404 086(197 600 / 206 486)	欧洲
老年白内障	GWAS Catalog	GCST90477672	6 255(2 197 / 4 058)	东亚
青光眼	GWAS Catalog	GCST90475869	430 721(81 303 / 349 418)	欧洲
青光眼	GWAS Catalog	GCST90477662	6 503(1 446 / 5 057)	东亚
视力障碍	GWAS Catalog	GCST90475878	399 356(267 840 / 131 516)	欧洲
视力障碍	GWAS Catalog	GCST90477677	6 010(3 830 / 2 180)	东亚
近视	GWAS Catalog	GCST90475880	398 816(65 574 / 333 242)	欧洲
近视	GWAS Catalog	GCST90477680	5 874(1 535 / 4 339)	东亚
老花眼	GWAS Catalog	GCST90475881	390 253(211 535 / 178 718)	欧洲
老花眼	GWAS Catalog	GCST90477686	6 065(2 868 / 3 197)	东亚
阳性对照				
CAD	GWAS Catalog	GCST90132314	1 165 690(181 522 / 984 168)	欧洲
CAD	GWAS Catalog	GCST010480	51 442(15 302 / 36 140)	东亚

注:“—”表示该数据项未核实。

1.2 方法

1.2.1 研究设计

本研究依据《2024 年欧洲高血压学会临床实践指南》^[21]和《中国血脂管理指南(基层版 2024

年)》^[22],选取了 5 类常用降压药,包括血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitors, ACEIs)、血管紧张素 II 受体拮抗剂(angiotensin II receptor blockers, ARBs)、 β -受体阻滞剂

(β -blockers, BBs)、钙通道阻滞剂 (calcium channel blockers, CCBs) 及噻嗪类利尿剂 (thiazide diuretics, TDs), 以及 3 类常用降脂药, 包括 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶 (3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase, HMGCR) 抑制剂、前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9) 抑制剂、尼曼-匹克 C1 型类似蛋白 1 (Niemann-Pick C1-like 1, NPC1L1) 抑制剂作为

暴露, 见表 2。在药物靶向 MR 框架下, 以逆方差加权法 (inverse variance weighted, IVW) 为主要分析方法, 系统评估上述药物与 6 种常见眼部疾病之间的因果关联。为增强结果的稳健性, 本研究同时采用基于不同模型假设的 7 种补充 MR 方法进行验证, 并通过留一法、Cochran's Q 异质性检验以及 MR-Egger 截距检验进行敏感性分析。

表 2 常见降压药物和降脂药物及靶基因信息
Table 2 Common antihypertensive and lipid-lowering drugs and their target gene information

药物类别	代表药物	主要靶基因	染色体位置	基因位点 (<i>GRCh37</i> / <i>hg19</i>)
降压药				
ACEIs	卡托普利	<i>ACE</i>	17	61554422-61575734
ARBs	氯沙坦	<i>AGTR1</i>	3	148415690-148460790
BBs	美托洛尔	<i>ADRA1A/ADRA1B/ADRA1D/ADRB1/ADRB2/ADRB3</i>	8/5/20/ 10/5/8	26605667-26724795/ 159343489-159400019/ 4201277-4229934/ 115803625-115806663/ 148206174-148208186/ 37820508-37824117
CCBs	氨氯地平	<i>CACNA1C/CACNA1D/CACNA1G/CACNA1H/CACNA1I/CACNA1S/CACNA2D1/CACNA2D2/CACNB1/CACNB2/CACNB3/CACNB4/CACNG1</i>	12/3/17/16/ 22/1/7/3/17/ 10/12/2/17	2162153-2807116/53528638-53847760/ 48638076-48704835/1203106-1271768/ 39966758-40085740/201008640-201081554/ 81575760-82073272/50400044-50541675/ 37329706-37353922/18429353-18832486/ 49208263-49222724/152689285-152955681/ 65040670-65052913
TDs	氢氯噻嗪	<i>SLC12A1/SLC12A3</i>	15/16	48498499-48596275/56899119-56949762
降脂药				
HMGCR 抑制剂	阿托伐他汀	<i>HMGCR</i>	5	74632993-74657941
PCSK9 抑制剂	依洛尤单抗	<i>PCSK9</i>	1	55505221-55530525
NPC1L1 抑制剂	依折麦布	<i>NPC1L1</i>	7	44552134-44580929

1.2.2 工具变量的筛选

MR 分析的有效性依赖于 IVs 同时满足 3 个核心假设^[23]: ①与暴露强关联 (相关性假设); ②与混杂因素独立 (独立性假设); ③仅通过暴露影响结局 (排他性假设), 见图 1。基于此, 本研究按以下步骤筛选工具变量: ①依据药物药理作用, 降压药的 IVs 从与 SBP 显著相关的遗传变异中筛选; 降脂药的 IVs 则从与 LDL-C 显著相关的遗传变异中筛选。②通过 DrugBank (<https://www.drugbank.com/datasets>) 与 GeneCards 数据库 (<https://www.gene-cards.org>) 确定各类药物靶点蛋白对应的编码基因及其染色体位置信息 (表 1)。对于每种药物, 选择位于其靶基因内部或上下游 500 千碱基对 (kilobase

pairs, kb) 范围内的 SNP, 且要求其 与 SBP 或 LDL-C 的 GWAS 关联显著性满足 $P<5\times10^{-5}$ 。③基于千人基因组计划中欧洲和亚洲人群的连锁不平衡 (linkage disequilibrium, LD) 参考面板, 对候选 SNP 进行 LD 聚类剔除 (LD clumping), 设定参数为 $r^2<0.1$, 遗传距离窗口为 10 000 kb, 以确保保留的 SNP 相互独立。为减少弱工具变量偏倚, 计算每个 IVs 的 F 统计量, 仅保留 $F>10$ 的 SNP。同时进行 MR Steiger 方向性检验, 排除对结局表型方差解释度高于对暴露表型解释度的 SNP, 以控制反向因果的潜在影响。④利用降压药和降脂药对 CAD 具有保护效应这一共识, 通过阳性对照分析验证所筛选 IVs 的可靠性。

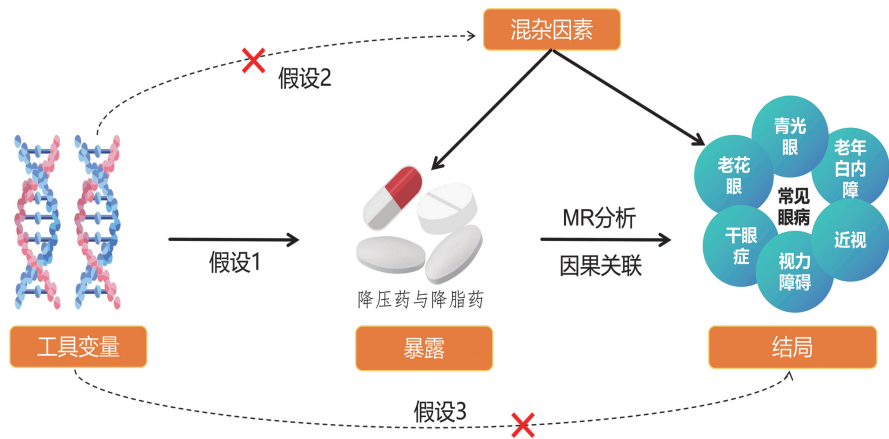


图 1 MR 研究设计框架与假设
Figure 1 Framework and assumptions of the MR study design

1.3 统计学处理

所有分析均采用 R 软件(版本 4.4.0)及其软件包“MendelianRandomization”“TwoSampleMR”“MRPRESSO”和“MR.rap”进行。

1.3.1 MR 分析方法

因果效应估计:以 IVW 为主要分析方法。当 IVs 为单个 SNP 时,采用 Wald 比值法。

多模型验证:对 IVW 法得出的显著结果,进一步采用加权中位数法(weighted median estimator, WME)、加权模式法(weighted mode, WM)、基于稳健性回归的 MR-IVW 法(MR-IVW method using robust regression, MR-Robust)、MR-Egger 回归法(MR-Egger regression, MR-Egger)、基于套索算法的 MR 方法(MR-least absolute shrinkage and selection operator, MR-Lasso)、MR 稳健调整的轮廓得分法(MR-robust adjusted profile score, MR-RAPS)及 MR 多效性残差和异质性检测(MR pleiotropy residual sum and outlier, MR-PRESSO)等 7 种方法进行一致性验证。

1.3.2 敏感性分析与多重检验校正

采用 Cochran’s Q 检验评估 SNP 间的异质性, MR-Egger 回归的截距项检验水平多效性。采用留

一法,逐一剔除每个 SNP 后重复 MR 分析,以评估结果的稳健性及是否存在由单个 SNP 驱动的偏倚。主要分析结果的 P 值采用 Benjamini-Hochberg 方法进行错误发现率(false discovery rate, FDR)校正。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

本研究的设计、分析与报告均遵循 STROBE-MR 声明^[24]。

2 结 果

2.1 IVs 筛选

依据预设的筛选标准,在东亚人群中共获得 31 个与 4 类降压药相关的 SNPs 和 44 个与 2 类降脂药相关的 SNPs;在欧洲人群中共获得 163 个与 5 类降压药相关的 SNPs 以及 221 个与 3 类降脂药相关的 SNPs。

其中,ARBs 与 NPC1L1 抑制剂未在东亚人群中筛选到符合条件的 SNP,故未纳入该人群的后续分析。

2.2 阳性对照分析

在东亚人群与欧洲人群中,以 CAD 为阳性对照结局的分析结果显示,所有降压药和降脂药相关的 IVs 均与其呈负相关($P<0.05$),见表 3。

表 3 降压药物和降脂药物的阳性对照分析结果
Table 3 Positive control analysis results of antihypertensive and lipid-lowering drugs

药物类别	结局	n_{SNP}	方法	OR	95%CI	P
东亚人群						
ACEIs	CAD	1	Wald 比值法	0.988	0.979~0.996	0.005
BBs	CAD	5	IVW	0.994	0.992~0.996	<0.001
CCBs	CAD	10	IVW	0.997	0.995~0.999	<0.001
HMGCR 抑制剂	CAD	8	IVW	0.998	0.996~0.999	0.005
PCSK9 抑制剂	CAD	20	IVW	0.994	0.991~0.997	<0.001

续表						
药物类别	结局	n_{SNP}	方法	OR	95%CI	P
欧洲人群						
ACEIs	CAD	4	IVW	0.961	0.929~0.994	0.019
ARBs	CAD	49	IVW	0.956	0.944~0.969	<0.001
BBs	CAD	3	IVW	0.933	0.900~0.966	<0.001
CCBs	CAD	100	IVW	0.964	0.955~0.972	<0.001
TDs	CAD	6	IVW	0.933	0.902~0.966	<0.001
HMGCR 抑制剂	CAD	39	IVW	0.733	0.636~0.844	<0.001
PCSK9 抑制剂	CAD	88	IVW	0.556	0.527~0.587	<0.001
NPC1L1 抑制剂	CAD	36	IVW	0.504	0.410~0.620	<0.001

2.3 MR 分析

2.3.1 东亚人群中降压药和降脂药与眼部疾病的因果关联

MR 分析结果显示,在降压药中,ACEIs 与近视 ($P_{\text{FDR}}=0.002$)、老年白内障 ($P_{\text{FDR}}<0.001$) 和青光眼 ($P_{\text{FDR}}<0.001$) 的发病风险增加存在因果关联;BBs 与老年白内障的发病风险降低存在因果关联 ($P_{\text{FDR}}=0.034$)。在降脂药中,PCSK9 抑制剂与老花眼的发病风险降低存在因果关联 ($P_{\text{FDR}}=0.002$)。见表 4。

表 4 东亚人群中降压药和降脂药与常见眼部疾病的药物靶点 MR 分析结果
Table 4 Drug target MR analysis results of antihypertensive and lipid-lowering drugs with common ocular diseases in East Asian populations

药物类别	结局	n_{SNP}	方法	OR	95%CI	P_{FDR}
ACEIs	干眼症	2	IVW	1.018	1.003~1.034	0.061
ACEIs	近视	2	IVW	1.024	1.010~1.038	0.002
ACEIs	老花眼	1	Wald 比值法	1.055	0.928~1.199	0.412
ACEIs	老年白内障	2	IVW	1.022	1.019~1.024	<0.001
ACEIs	青光眼	2	IVW	1.017	1.011~1.023	<0.001
ACEIs	视力障碍	1	Wald 比值法	1.055	0.928~1.199	0.767
BBs	干眼症	9	IVW	0.996	0.990~1.002	0.302
BBs	近视	9	IVW	1.000	0.994~1.007	0.945
BBs	老花眼	9	IVW	0.994	0.986~1.001	0.269
BBs	老年白内障	9	IVW	0.994	0.989~0.999	0.034
BBs	青光眼	9	IVW	1.000	0.991~1.009	0.951
BBs	视力障碍	9	IVW	0.995	0.989~1.002	0.051
CCBs	干眼症	14	IVW	0.997	0.992~1.002	0.606
CCBs	近视	14	IVW	1.001	0.994~1.009	0.945
CCBs	老花眼	14	IVW	0.997	0.992~1.003	0.412
CCBs	老年白内障	14	IVW	1.002	0.996~1.009	0.442
CCBs	青光眼	13	IVW	0.993	0.985~1.000	0.090
CCBs	视力障碍	14	IVW	0.999	0.993~1.005	0.767
HMGCR 抑制剂	干眼症	13	IVW	0.999	0.996~1.003	0.712
HMGCR 抑制剂	近视	12	IVW	0.998	0.994~1.002	0.328
HMGCR 抑制剂	老花眼	13	IVW	0.998	0.994~1.002	0.444
HMGCR 抑制剂	老年白内障	12	IVW	0.997	0.993~1.001	0.163
HMGCR 抑制剂	青光眼	12	IVW	0.997	0.993~1.001	0.108
HMGCR 抑制剂	视力障碍	13	IVW	0.997	0.994~1.000	0.064
PCSK9 抑制剂	干眼症	24	IVW	0.996	0.991~1.001	0.170
PCSK9 抑制剂	近视	24	IVW	0.996	0.991~1.000	0.083
PCSK9 抑制剂	老花眼	24	IVW	0.992	0.986~0.997	0.003
PCSK9 抑制剂	老年白内障	24	IVW	0.996	0.990~1.001	0.163
PCSK9 抑制剂	青光眼	24	IVW	0.997	0.992~1.002	0.188
PCSK9 抑制剂	视力障碍	24	IVW	0.996	0.993~0.999	0.048

2.3.2 欧洲人群中降压药和降脂药与眼部疾病的因果关联

MR 结果显示,在降压药中,ACEIs 与青光眼发病风险增加存在因果关联 ($P_{\text{FDR}} = 0.016$)。在降脂药中,HMGCR 抑制剂与老年白内障发病风险增加存在因果关联 ($P_{\text{FDR}} = 0.022$);PCSK9 抑制剂与干眼

症 ($P_{\text{FDR}} = 0.004$) 和老花眼 ($P_{\text{FDR}} = 0.017$) 的发病风险增加存在因果关联,与青光眼的发病风险降低存在因果关联 ($P_{\text{FDR}} = 0.018$);NPC1L1 抑制剂与青光眼的发病风险降低存在因果关联 ($P_{\text{FDR}} = 0.002$)。见表 5。

表 5 欧洲人群中降压药和降脂药与常见眼部疾病的药物靶点 MR 分析结果
Table 5 Drug target MR analysis results of antihypertensive and lipid-lowering drugs with common ocular diseases in European populations

药物类别	结局	n_{SNP}	方法	OR	95%CI	P_{FDR}
ACEIs	干眼症	4	IVW	1.002	0.974~1.030	0.919
ACEIs	近视	4	IVW	0.988	0.879~1.110	0.869
ACEIs	老花眼	3	IVW	0.996	0.971~1.022	0.741
ACEIs	老年白内障	4	IVW	1.018	0.984~1.054	0.869
ACEIs	青光眼	4	IVW	1.088	1.029~1.152	0.016
ACEIs	视力障碍	4	IVW	1.001	0.974~1.030	0.930
ARBs	干眼症	3	IVW	0.998	0.963~1.034	0.919
ARBs	近视	3	IVW	1.002	0.976~1.029	0.869
ARBs	老花眼	3	IVW	1.012	0.964~1.063	0.741
ARBs	老年白内障	3	IVW	1.020	0.975~1.067	0.869
ARBs	青光眼	3	IVW	0.967	0.902~1.036	0.423
ARBs	视力障碍	3	IVW	1.011	0.974~1.050	0.699
BBs	干眼症	46	IVW	1.008	0.996~1.020	0.809
BBs	近视	49	IVW	1.001	0.990~1.013	0.869
BBs	老花眼	48	IVW	1.002	0.992~1.013	0.741
BBs	老年白内障	47	IVW	0.999	0.988~1.010	0.869
BBs	青光眼	48	IVW	1.008	0.988~1.029	0.441
BBs	视力障碍	47	IVW	1.008	0.996~1.020	0.442
CCBs	干眼症	100	IVW	0.997	0.988~1.006	0.809
CCBs	近视	99	IVW	0.999	0.987~1.011	0.869
CCBs	老花眼	98	IVW	1.009	1.001~1.017	0.137
CCBs	老年白内障	98	IVW	1.002	0.993~1.011	0.869
CCBs	青光眼	98	IVW	1.009	0.998~1.019	0.237
CCBs	视力障碍	98	IVW	1.005	0.996~1.013	0.442
TDs	干眼症	6	IVW	0.986	0.952~1.021	0.809
TDs	近视	6	IVW	1.039	0.996~1.084	0.366
TDs	老花眼	6	IVW	0.982	0.945~1.019	0.741
TDs	老年白内障	6	IVW	1.006	0.968~1.045	0.869
TDs	青光眼	6	IVW	1.019	0.994~1.046	0.237
TDs	视力障碍	6	IVW	0.979	0.942~1.017	0.442
HMGCR 抑制剂	干眼症	41	IVW	1.060	0.915~1.228	0.437
HMGCR 抑制剂	近视	41	IVW	0.967	0.779~1.201	0.762
HMGCR 抑制剂	老花眼	40	IVW	1.112	0.958~1.29	0.246
HMGCR 抑制剂	老年白内障	41	IVW	1.194	1.049~1.359	0.022
HMGCR 抑制剂	青光眼	40	IVW	0.967	0.812~1.151	0.704
HMGCR 抑制剂	视力障碍	41	IVW	1.144	0.999~1.311	0.155
PCSK9 抑制剂	干眼症	107	IVW	1.106	1.039~1.176	0.004
PCSK9 抑制剂	近视	108	IVW	1.021	0.949~1.099	0.762
PCSK9 抑制剂	老花眼	108	IVW	1.082	1.024~1.145	0.017

续表						
药物类别	结局	n_{SNP}	方法	OR	95%CI	P_{FDR}
PCSK9 抑制剂	老年白内障	108	IVW	1.001	0.939~1.067	0.974
PCSK9 抑制剂	青光眼	107	IVW	0.892	0.822~0.968	0.018
PCSK9 抑制剂	视力障碍	108	IVW	1.030	0.968~1.095	0.348
NPC1L1 抑制剂	干眼症	42	IVW	1.026	0.850~1.239	0.788
NPC1L1 抑制剂	近视	42	IVW	1.070	0.860~1.331	0.762
NPC1L1 抑制剂	老花眼	42	IVW	0.957	0.820~1.118	0.583
NPC1L1 抑制剂	老年白内障	39	IVW	1.069	0.912~1.252	0.618
NPC1L1 抑制剂	青光眼	42	IVW	0.706	0.579~0.861	0.002
NPC1L1 抑制剂	视力障碍	42	IVW	0.936	0.800~1.097	0.415

2.3.3 多方法分析降压药和降脂药与眼部疾病的因果关联

对上述经 IVW 检验具有统计学意义的因果关联,进一步采用其余 7 种 MR 方法进行验证的结果显示,在东亚人群中,ACEIs 与近视、老年白内障及青光眼的因果关联,均得到基于稳健性回归的 MR-Robust 法的验证,且与其他所有补充方法

的效应方向一致;PCSK9 抑制剂与眼部疾病的因果关联均得到至少 4 种以上 MR 方法的一致性验证。在欧洲人群中,除 PCSK9 抑制剂与老花眼的因果关联得到了 4 种方法的验证外,其余因果关联均得到 6 种方法的一致性验证。所有补充分析方法的效应估计方向均与 IVW 结果一致,未出现方向性矛盾。见图 2。

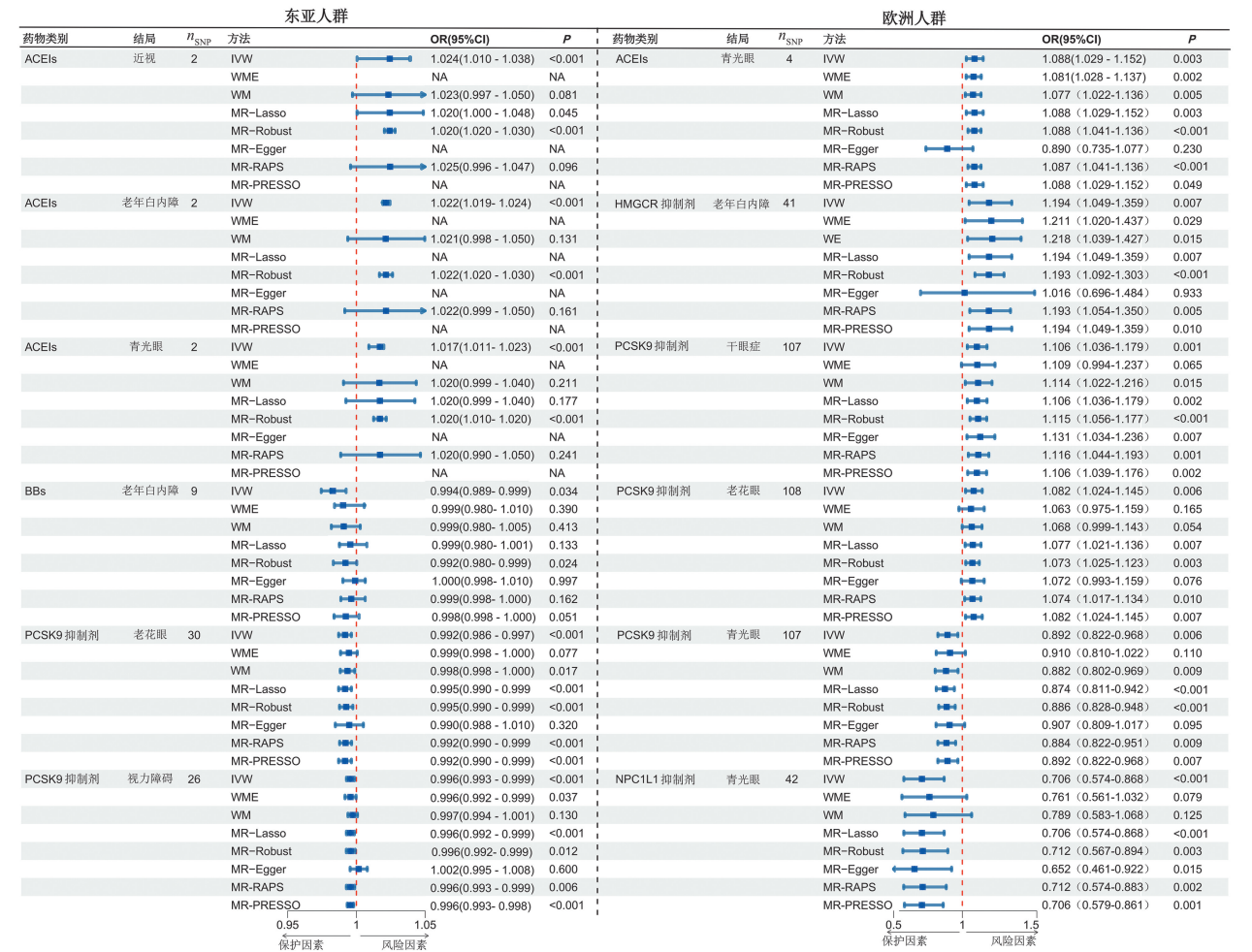


图 2 东亚和欧洲人群中 IVW 结果显著因果关联的所有方法结果
Figure 2 Results of all methods with significant causal associations in IVW analysis in East Asian and European populations

2.4 敏感性分析结果

Cochran's Q 检验的结果提示,PCSK9 抑制剂与青光眼的因果关联存在异质性($P=0.015$),其他

因果关联均未检测到显著异质性。MR-Egger 截距检验的结果显示,所有因果关联截距项的 P 均 >0.05 ,提示不存在水平多效性,见表 6。

表 6 异质性和水平多效性分析结果
Table 6 Results of heterogeneity and horizontal pleiotropy analyses

暴露	结局	异质性检验		水平多效性检验	
		<i>Q</i>	<i>P</i>	MR-Egger 截距值	<i>P</i>
东亚人群					
ACEIs	近视	—	—	—	—
ACEIs	老年白内障	—	—	—	—
ACEIs	青光眼	—	—	—	—
BBs	老年白内障	3.450	0.902	−0.034	0.704
PCSK9 抑制剂	老花眼	36.773	0.152	−0.026	0.502
PCSK9 抑制剂	视力障碍	17.298	0.871	−0.054	0.052
欧洲人群					
ACEIs	青光眼	5.977	0.113	0.042	0.054
HMGCR 抑制剂	老年白内障	46.948	0.209	0.006	0.374
PCSK9 抑制剂	干眼症	97.221	0.717	−0.001	0.478
PCSK9 抑制剂	老花眼	120.341	0.178	5.7×10 ^{−4}	0.734
PCSK9 抑制剂	青光眼	140.079	0.015	−0.001	0.682
NPC1L1 抑制剂	青光眼	37.827	0.612	0.002	0.574

注：“—”表示不适用。

留一法分析的结果显示,逐一剔除贡献度最大的前 10 个 SNP 中的任意一个,均未对总体因果效

应的估计产生方向性改变,表明结果具有稳健性,见图 3。

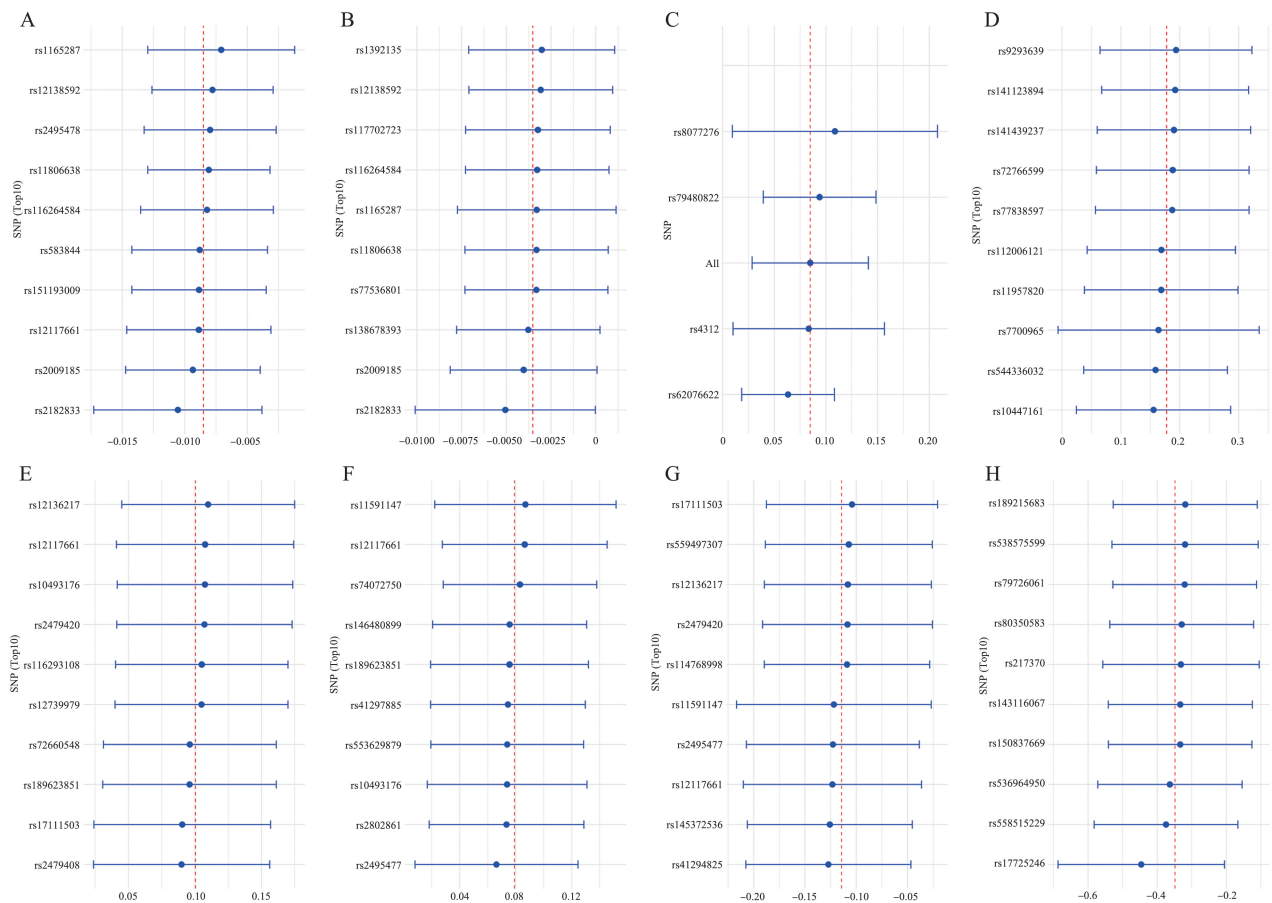


图 3 对总体效应贡献最大的前 10 个 SNP 的留一法分析结果
A: PCSK9 抑制剂与老花眼 (东亚); B: PCSK9 抑制剂与视力障碍 (东亚); C: ACEIs 与青光眼 (欧洲); D: HMGCR 抑制剂与老年白内障 (欧洲); E: PCSK9 抑制剂与干眼症 (欧洲); F: PCSK9 抑制剂与老花眼 (欧洲); G: PCSK9 抑制剂与青光眼 (欧洲); H: NPC1L1 抑制剂与青光眼 (欧洲)。
Figure 3 Leave-one-out analysis of the top 10 SNPs contributing most to the overall effect
A: PCSK9 inhibition and presbyopia (East Asian); B: PCSK9 inhibition and visual impairment (East Asian); C: ACEIs and glaucoma (European); D: HMGCR inhibition and senile cataract (European); E: PCSK9 inhibition and dry eye disease (European); F: PCSK9 inhibition and presbyopia (European); G: PCSK9 inhibition and glaucoma (European); H: NPC1L1 inhibition and glaucoma (European).

3 讨 论

近年多项研究表明,降压药和降脂药可能对眼部健康产生影响^[25-26],但其在不同人群及药物类别上的因果关系尚未得到系统阐明^[27]。本研究整合了多族群、多药物类别与多类眼部疾病结局,系统揭示了不同药物在东亚与欧洲人群中的潜在风险或保护作用,为高血压与血脂异常人群的眼部健康管理提供了新的循证依据。

Dai 等^[28]大型队列研究发现,ACEIs 与东亚人群白内障发病率升高显著相关;Lee 等^[29]的全人群回顾性研究发现,使用 ACEIs 的高血压患者发生青光眼的风险较未使用者增加 35%。本研究发现,ACEIs 与老年白内障、青光眼及近视的风险升高存在因果关联,与上述研究结果基本一致。其原因可能与 ACEIs 促进缓激肽积累,改变眼部微血管功能、诱发炎症与氧化应激有关,进而可能导致视网膜神经节细胞层与神经纤维层厚度减少,损害晶状体和视网膜,最终增加白内障、青光眼等眼部疾病的风险^[30-31]。此外,研究显示 ACE 基因插入/缺失多态性的等位基因分布存在种族差异:亚洲人群中缺失等位基因频率约为 25%~40%,而欧洲人群约为 40%~60%^[32],这可能是导致 ACEIs 效应存在种族异质性的重要遗传背景。

既往多项研究提示,HMGCR 抑制剂在欧洲人群中与白内障风险升高存在关联。例如,Alves 等^[33]的涵盖 21 项欧洲人群研究的系统综述及 Casula 等^[34]的病例对照研究均报告了 HMGCR 抑制剂类药物使用与白内障风险增加的相关性;Ghouse 等^[35]的 MR 研究亦支持这一因果关联。本研究在欧洲人群中发现,HMGCR 抑制剂与老年白内障风险升高存在因果关联,与上述研究结论基本一致。其机制可能为:①HMGCR 抑制剂可能通过抑制胆固醇合成影响晶状体膜稳定性^[36];②减少下游辅酶 Q10 的合成,诱发线粒体功能异常与氧化应激,进而促进晶状体蛋白变性^[37]。此外,体外研究提示 HMGCR 抑制剂可诱导晶状体上皮细胞凋亡,加速白内障形成^[38]。

Aikawa 等^[39]研究发现,PCSK9 抑制剂在日本人群中的降脂效应强于欧洲人群。本研究发现,PCSK9 抑制剂对眼部疾病的影响呈现人群特异性,与上述研究结果相关联。这种差异可能与不同人群中的基因型频率、脂质代谢背景及药物作用通路差异有关^[40-41]。目前,PCSK9 抑制剂在眼科领域的研

究仍处于起步阶段,未来有必要开展大规模、多种族的队列研究,以明确其对各类眼部疾病的真实效应及潜在机制。

Liu 等^[42]的 MR 研究发现,NPC1L1 抑制剂在欧洲人群中与青光眼风险降低相关。本研究在欧洲人群中得到一致结果,进一步提示胆固醇吸收途径可能参与青光眼的病理过程,然而,目前尚缺乏该类药物对青光眼效应的观察性研究证据,本研究从遗传学角度提供了初步线索,未来需进一步开展临床与机制研究以验证这一作用。

本研究存在一定局限性:①分析人群仅限于东亚与欧洲,结论的外推性需要进一步验证;②与欧洲人群相比,东亚人群的样本量较小,可能在一定程度上影响其因果效应的估计效能;③部分结果虽有统计学意义,但效应值较小,且 MR 估计反映的是长期治疗结果,此类微小效应的临床意义需谨慎解读。

综上所述,本研究发现 ACEIs 和 HMGCR 抑制剂可能增加部分眼部疾病的风险;BBs 和 NPC1L1 抑制剂在特定人群中可能具有一定保护作用;PCSK9 抑制剂的效应呈现出显著的人群特异性与多样性,提示在临床用药上需结合药物类型和人群特征进行个体化决策,同时也为未来开展多种族临床研究与机制探索提供了遗传学依据。

参考文献:

- [1] World Health Organization. World report on vision[R]. Geneva: World Health Organization, 2019:26.
- [2] Klein R, Klein B E K. The prevalence of age-related eye diseases and visual impairment in aging: current estimates [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2013, 54(14): ORSF5-ORSF13.
- [3] Gudayneh Y A, Shumye A F, Gelaye A T, et al. Prevalence of hypertensive retinopathy and its associated factors among adult hypertensive patients attending at Comprehensive Specialized Hospitals in northwest Ethiopia, 2024, a multicenter cross-sectional study[J]. Int J Retina Vitreous, 2025, 11(1): 17. DOI: 10.1186/s40942-025-00631-2
- [4] Li Y S, Xie L Y, Song W J, et al. Association between dyslipidaemia and dry eye disease: a systematic review and meta-analysis [J]. BMJ Open, 2023, 13(11): e069283. DOI: 10.1136/bmjopen-2022-069283
- [5] Lee J S, Cha H R, Bae H W, et al. Effect of antihypertensive medications on the risk of open-angle glaucoma [J]. Sci Rep, 2023, 13(1): 16224. DOI: 10.1038/s41598-023-43420-3

- [6] Wang Y W, Liu S D, Lin G L, et al. Association between statin use and dry eye disease in patients with hyperlipidemia: a population-based retrospective cohort study[J]. *Clin Transl Sci*, 2024, 17(10): e70039. DOI: 10.1111/cts.70039
- [7] Leuschen J, Mortensen E M, Frei C R, et al. Association of statin use with cataracts: a propensity score-matched analysis[J]. *JAMA Ophthalmol*, 2013, 131(11): 1427-1434.
- [8] Chodick G, Heymann A D, Flash S, et al. Persistence with statins and incident cataract: a population-based historical cohort study[J]. *Ann Epidemiol*, 2010, 20(2): 136-142.
- [9] Cheng C Y, Schache M, Ikram M K, et al. Nine loci for ocular axial length identified through genome-wide association studies, including shared loci with refractive error[J]. *Am J Hum Genet*, 2013, 93(2): 264-277.
- [10] Bailey J N C, Loomis S J, Kang J H, et al. Genome-wide association analysis identifies TXNRD2, ATXN2 and FOXC1 as susceptibility loci for primary open-angle glaucoma[J]. *Nat Genet*, 2016, 48(2): 189-194.
- [11] Fan B H, Zhang J M, Zhao J V. Systematic review of Mendelian randomization studies on antihypertensive drugs[J]. *BMC Med*, 2024, 22(1): 547. DOI: 10.1186/s12916-024-03760-x
- [12] Gill D, Dib M J, Cronjé H T, et al. Common pitfalls in drug target Mendelian randomization and how to avoid them[J]. *BMC Med*, 2024, 22(1): 473. DOI: 10.1186/s12916-024-03700-9
- [13] Zhong A, Zhang L Y, Ma X, et al. Sex differences in albuminuria risk with metformin use: insights from a cross-sectional study and drug-target Mendelian randomization analysis[J]. *Diabetes Metab J*, 2025, 49(6): 1346-1348.
- [14] Jee Y, Shin J W, Ryu M, et al. Causal relationship between drug target genes of LDL-cholesterol and coronary artery disease: drug target Mendelian randomization study[J]. *Lipids Health Dis*, 2025, 24(1): 92. DOI: 10.1186/s12944-025-02502-z
- [15] Buniello A, MacArthur J A L, Cerezo M, et al. The NHGRI-EBI GWAS Catalog of published genome-wide association studies, targeted arrays and summary statistics 2019[J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(D1): D1005-D1012.
- [16] Keaton J M, Kamali Z, Xie T, et al. Genome-wide analysis in over 1 million individuals of European ancestry yields improved polygenic risk scores for blood pressure traits[J]. *Nat Genet*, 2024, 56(5): 778-791.
- [17] Graham S E, Clarke S L, Wu K H, et al. The power of genetic diversity in genome-wide association studies of lipids[J]. *Nature*, 2021, 600(7890): 675-679.
- [18] Verma A, Huffman J E, Rodriguez A, et al. Diversity and scale: genetic architecture of 2068 traits in the VA Million Veteran Program [J]. *Science*, 2024, 385(6706): eadj1182. DOI:10.1126/science.adj1182
- [19] Aragam K G, Jiang T, Goel A, et al. Discovery and systematic characterization of risk variants and genes for coronary artery disease in over a million participants[J]. *Nat Genet*, 2022, 54(12): 1803-1815.
- [20] Matsunaga H, Ito K, Akiyama M, et al. Transethnic meta-analysis of genome-wide association studies identifies three new loci and characterizes population-specific differences for coronary artery disease[J]. *Circ Genom Precis Med*, 2020, 13(3): e002670. DOI: 10.1161/CIRCGEN.119.002670
- [21] Kreutz R, Brunström M, Burnier M, et al. 2024 European Society of Hypertension clinical practice guidelines for the management of arterial hypertension[J]. *Eur J Intern Med*, 2024, 126: 1-15. DOI: 10.1016/j.ejim.2024.05.033
- [22] 中国血脂管理指南修订联合专家委员会, 王增武, 李建军, 等. 中国血脂管理指南(基层版 2024 年)[J]. *中华心血管病杂志*, 2024, 52(4): 330-337. Joint Committee on the Chinese Guidelines for Lipid Management, Wang Zengwu, Li Jianjun, et al. Chinese guideline for lipid management (primary care version 2024) [J]. *Chinese Journal of Cardiology*, 2024, 52(4): 330-337.
- [23] Davies N M, Holmes M V, Davey Smith G. Reading Mendelian randomisation studies: a guide, glossary, and checklist for clinicians [J]. *BMJ*, 2018, 362: k601. DOI:10.1136/bmj.k601
- [24] Skrivankova V W, Richmond R C, Woolf B A R, et al. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology using Mendelian randomization: the STROBE-MR statement[J]. *JAMA*, 2021, 326(16): 1614-1621.
- [25] Lymperopoulou C, Kandarakis S A, Tzanaki I, et al. The effect of statins on ocular disorders: a systematic review of randomized controlled trials[J]. *Pharmaceuticals*, 2023, 16(5): 711. DOI:10.3390/ph16050711
- [26] Vergoesen J E, Schuster A K, Stuart K V, et al. Association of systemic medication use with glaucoma and intraocular pressure: the European eye epidemiology consortium[J]. *Ophthalmology*, 2023, 130(9): 893-906.
- [27] Leung G, Grant A, Garas A N, et al. A systematic review and meta-analysis of systemic antihypertensive medications with intraocular pressure and glaucoma[J]. *Am J Ophthalmol*, 2023, 255: 7-17. DOI: 10.1016/j.ajo.2023.03.014

[28] Dai W, Tham Y C, Chee M L, et al. Systemic medications and cortical cataract: the Singapore Epidemiology of Eye Diseases Study[J]. *Br J Ophthalmol*, 2020, 104(3): 330-335.

[29] Lee E B, Hu W D, Singh K, et al. The association among blood pressure, blood pressure medications, and glaucoma in a nationwide electronic health records database[J]. *Ophthalmology*, 2022, 129(3): 276-284.

[30] Taddei S, Bortolotto L. Unraveling the pivotal role of bradykinin in ACE inhibitor activity[J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2016, 16(5): 309-321.

[31] Bin Lim H, Lee M W, Park J H, et al. Changes in ganglion cell-inner plexiform layer thickness and retinal microvasculature in hypertension: an optical coherence tomography angiography study[J]. *Am J Ophthalmol*, 2019, 199: 167-176. DOI:10.1016/j.ajo.2018.11.016

[32] Shen W, Jiang X X, Li Y W, et al. I/D polymorphism of ACE and risk of diabetes-related end-stage renal disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(4): 1652-1660.

[33] Alves C, Mendes D, Batel Marques F. Statins and risk of cataracts: a systematic review and meta-analysis of observational studies [J]. *Cardiovasc Ther*, 2018, 36(6): e12480. DOI:10.1111/1755-5922.12480

[34] Casula M, Soranna D, Corrao G, et al. Statin use and risk of cataract: a nested case-control study within a healthcare database [J]. *Atherosclerosis*, 2016, 251: 153-158. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2016.06.020

[35] Ghouse J, Ahlberg G, Skov A G, et al. Association of common and rare genetic variation in the 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase gene and cataract risk[J]. *J Am Heart Assoc*, 2022, 11(12): e025361. DOI:10.1161/JAHA.122.025361

[36] Widomska J, Subczynski W K. Why is very high cholesterol content beneficial for the eye lens but negative for other organs [J]. *Nutrients*, 2019, 11(5): 1083. DOI: 10.3390/nu11051083

[37] Qu H, Meng Y Y, Chai H, et al. The effect of statin treatment on circulating coenzyme Q10 concentrations: an updated meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Eur J Med Res*, 2018, 23(1): 57. DOI:10.1186/s40001-018-0353-6

[38] Cheng Q F, Gerald Robison W, Samuel Zigler J. Geranylgeranyl pyrophosphate counteracts the cataractogenic effect of lovastatin on cultured rat lenses [J]. *Exp Eye Res*, 2002, 75(5): 603-609.

[39] Aikawa T. Geographic and ethnic variations in response to lipid-lowering therapies: why do they matter [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2023, 30(11): 1118-1119.

[40] Doi T, Langsted A, Nordestgaard B G. Lipoproteins, cholesterol, and atherosclerotic cardiovascular disease in east asians and Europeans [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2023, 30(11): 1525-1546.

[41] Lu X F, Li J, Li H X, et al. Coding-sequence variants are associated with blood lipid levels in 14, 473 Chinese [J]. *Hum Mol Genet*, 2016, 25(18): 4107-4116.

[42] Liu Y Q, Li T. Causal association between lipid-lowering drugs and glaucoma: a drug-targeted Mendelian randomization study[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2024, 65(10): 23. DOI:10.1167/iovs.65.10.23

(编辑:郑潇)

(上接第 54 页)

[20] 徐丰铭, 彭娟, 宋琳, 等. 支气管舒张试验阴性哮喘急性发作患者的临床特征分析 [J]. *临床肺科杂志*, 2025, 30(8): 1150-1156.

Xu Fengming, Peng Juan, Song Lin, et al. Clinical characteristics analysis of patients with acute exacerbation of asthma with negative bronchial dilation test [J]. *Journal of Clinical Pulmonary Medicine*, 2025, 30(8): 1150-1156.

[21] Rhoads S L, Seluk L, Wechsler M E. Asthma therapeutics: past, present, and future [J]. *Pharmacol Rev*, 2025, 77(4): 100062. DOI: 10.1016/j.pharmr.2025.100062

[22] 柏海蓉, 柴培培, 赵燕, 等. 1990—2021 年我国哮喘疾病负担变化及趋势分析 [J]. *中国卫生经济*, 2024, 43(12): 43-46.

Bai Hairong, Chai Peipei, Zhao Yan, et al. Analysis of the disease burden and trend of asthma in China from 1990 to 2021 [J]. *Chinese Health Economics*, 2024, 43(12): 43-46.

[23] Radzikowska U, Golebski K. Sex hormones and asthma: the role of estrogen in asthma development and severity [J]. *Allergy*, 2023, 78(3): 620-622.

[24] Shan R, Newcomb D C. Sex bias in asthma prevalence and pathogenesis [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2997. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02997

[25] Zhang G, Basna R, Mathur M B, et al. Exogenous female sex steroid hormones and new-onset asthma in women: a matched case-control study [J]. *BMC Med*, 2023, 21(1): 337. DOI: 10.1186/s12916-023-03038-8

[26] Zhang W Y, Zhang S D, Hua L J, et al. Targeted knock-down of epithelial estrogen receptor α to mitigate ferroptosis and epithelial-mesenchymal transition in eosinophilic asthma [J]. *ACS Nano*, 2025, 19(22): 21105-21117.

(编辑:相峰)