·专家论坛·

孟德尔随机化分析在心血管疾病领域中的应用进展

卓陈贵，胡晓晟

【摘要】 孟德尔随机化（MR）是一种以遗传变异为工具变量的因果推断方法，可在一定程度上减少传统观察性研究中内在偏倚的影响，已成为心血管疾病研究的重要方法学工具。近年来，MR 在心血管领域的应用不断深入，其在心血管疾病危险因素评估、发病机制探索及多组学研究等方面均展现出重要应用价值。本文拟就 MR 在心血管疾病研究中的应用进展作一综述，以期为心血管疾病的精准预防和靶向干预提供参考。

【关键词】 孟德尔随机化；心血管疾病
DOI:10.3969/j.issn.1671-0800.2026.07.001
【中图分类号】 R54　【文献标志码】 C　【文章编号】 1671-0800(2026)07-0701-04

在我国，心血管疾病及其相关并发症已构成了严重的公共卫生负担，每年导致约 400 万人死亡，死亡人数占总死亡人数的 40%以上[1]。因此，系统识别心血管疾病的关键危险因素，对于降低疾病负担和制定有效防控策略具有重要意义。长期以来，危险因素与心血管疾病之间关系的研究主要依赖病例对照研究和前瞻性队列研究等传统观察性研究设计[2]。然而，由于观察性研究缺乏随机化，其研究结果往往难以完全规避混杂因素和反向因果偏倚，从而可能影响其结果的准确性[3]。此外，尽管随机对照试验（randomized controlled trial，RCT）被认为是因果推断的金标准，但在心血管疾病病因学研究中常因伦理限制、随访周期长及成本高等问题而难以实施。

孟德尔随机化（mendelian randomization，MR）分析的出现为探索危险因素与心血管终点事件之间的因果关系提供了重要的方法学工具。MR 的理论基础来源于孟德尔第二定律（独立分配律），即等位基因在配子形成和受精过程中随机分离并传递给后代。由于遗传变异在群体中的分布具有天然随机性，携带不同遗传变异的个体在一定程度上相当于被“随机分配”至不同暴露水平的研究组。同时，个体的基因型在受孕时即已确定，通常不受环境因素或疾病进程的影响，因此能够有效减少混杂因素及反向因果偏倚的干扰[3]。因此，MR 也被称为“自然界的随机对照试验”。既往研究认为，MR 的证据等级仅次于 RCT 研究[4]。本文就 MR 在心血管疾病中的应用进展展开相应综述。

1　MR 视角下的传统心血管危险因素

1.1　脂质代谢异常与心血管疾病风险　观察性研究提示在复杂的脂质代谢网络中，高密度脂蛋白胆固醇（high density lipo-protein cholesterol，HDL-C）水平升高以及甘油三酯水平降低可能与心血管疾病风险下降相关，因此长期被视为潜在的重要干预靶点[5]。然而，一项基于脂质遗传学联盟（global lipids genetics consortium，GLGC）数据开展的 MR 分析对这一传统认知提出了挑战[6]。该研究通过多变量 MR 模型对多种脂质指标进行相互校正后发现，HDL-C 在单变量分析中观察到的所谓“保护效应”在多重校正后消失，未能获得遗传因果层面的证据。这一发现部分解释了 HDL-C 升高相关药物在 III 期临床实验中的失利[7]，凸显了 MR 在早期识别无效靶点、降低研发成本方面的应用价值。

另有研究采用贝叶斯模型平均 MR 方法系统评估，发现致动脉粥样硬化颗粒总数的载脂蛋白 B（ApoB）与心血管风险的因果关联最强。这表明，脂

基金项目：癌症、心脑血管、呼吸和代谢性疾病防治研究国家科技重大专项（2024ZD0528100，2024ZD0528101）

作者单位：318000 台州，台州市中心医院（卓陈贵）；浙江大学医学院附属第一医院（胡晓晟）

通信作者：胡晓晟，医学博士，主任医师，博士研究生导师。中华医学会心电生理与起搏分会委员，美国心律协会委员（FHRS），浙江省医学会心电生理与起搏分会候任主任委员。Email：1196017@zju.edu.cn

质相关风险可能主要取决于脂蛋白颗粒总量而非单纯的胆固醇浓度。这一发现进一步支持 ApoB 在血脂风险评估和管理中的重要地位，并提示其在某些情况下可能优于 HDL-C 作为临床血脂管理的潜在靶标[8]。

此外，脂蛋白(a)[lipoprotein(a)，Lp(a)]近年来在 MR 研究中也逐渐受到广泛关注。Lp(a)是一类特殊的脂蛋白颗粒，其血浆水平主要受遗传因素调控，约 70%～ 90%的个体间差异可由 *LPA* 基因变异解释[9]。利用 *LPA* 基因座变异开展的顺式 MR 研究普遍提示，较高的遗传预测 Lp(a) 水平与多种心血管疾病风险增加相关 [10-12]。这种关联在很大程度上独立于 ApoB 及其他脂质代谢指标，并与冠状动脉疾病、外周动脉疾病和缺血性卒中风险升高相关[10]。同时，相关研究还提示 Lp(a) 可能参与退行性主动脉瓣狭窄的发生发展，并与心房颤动易感性增加存在一定关联 [11-12]。这些基于大规模人群数据的 MR 研究在一定程度上弥补了由于缺乏特异性 Lp(a)药物而导致的传统观察证据不足，并为 Lp(a) 作为潜在治疗靶点提供了重要遗传学依据。

1.2　不同血压组分与心血管疾病风险　与脂质代谢类似，血压在心血管疾病的发生发展中也发挥重要作用。既往流行病学研究一致表明，收缩压和舒张压升高与多种心血管事件风险增加密切相关。然而，在发病机制复杂且临床表型多样的心力衰竭中，不同血压组分可能发挥不同作用。近期一项基于大规模遗传数据的多变量 MR 研究进一步评估了不同血压组分在心力衰竭不同表型中的因果效应。研究结果提示，遗传预测的收缩压升高与射血分数保留型心力衰竭(heart failure with preserved ejection fraction，HFpEF)风险升高的关联更为明显，而其对射血分数降低型心力衰竭 (heart failure with reduced ejection fraction，HFrEF)的影响则相对较弱[13]。相比之下，舒张压与 HFrEF 风险呈现更为独立且显著的因果关系。此外，脉压作为反映动脉顺应性和僵硬程度的血流动力学指标，其遗传预测水平升高与心力衰竭总体风险增加相关，并在 HFpEF 和 HFrEF 两种表型中均表现出一致的风险关联[13]。这一遗传学证据揭示了不同血压组分对心力衰竭表型的异质性影响，证实了 HFpEF 与 HFrEF 在病因及病理生理机制上的本质差异，为心力衰竭临床亚型的精准风险分层提供了科学依据。

2　生活方式因素与心血管疾病风险的 MR 证据

在心血管疾病的一级和二级预防中，生活方式干预始终是不可或缺的策略基石。然而，传统的观察性研究往往依赖自我报告数据，容易受到测量误差、行为聚集效应以及反向因果偏倚等因素的影响，从而削弱推断的效力。MR 研究通过引入遗传变异作为暴露因素的工具变量，在一定程度上避免了这些偏倚，为评估生活方式因素对心血管疾病的长期因果效应提供了新的研究框架。

2.1　成瘾性物质(烟、酒、咖啡)的摄入对心血管疾病风险的影响　既往观察性研究提示适量饮酒可能对心血管系统具有一定保护作用，并在流行病学分析中呈现出典型的“J 型”或“U 型”关联[14]。然而，多项 MR 研究利用与酒精代谢相关的基因变异(如 *ALDH2* 和 *ADH1B*)作为工具变量，对这一假说提出了挑战。这些研究表明，遗传预测的酒精摄入量增加与高血压、冠心病等心血管疾病风险增加之间存在剂量依赖的正向因果关联，这一结果在中国 Kadoorie 生物样本库(China Kadoorie Biobank)和 UK Biobank 等大规模人群研究中均得到验证[15-16]。此外，非线性 MR 分析进一步显示，在不同饮酒水平范围内均未观察到明确的心血管保护效应，而随着酒精摄入量增加，心血管疾病风险呈显著的持续上升趋势。

相比饮酒，关于吸烟危害的 MR 因果证据与既往观察性研究结果更为一致。利用与吸烟行为相关的遗传变异进行的 MR 分析显示，吸烟与多种心血管疾病风险增加显著相关，包括冠心病、脑卒中以及外周动脉疾病等多种动脉粥样硬化相关疾病[17]，其中吸烟与外周动脉疾病、腹主动脉瘤的因果效应尤为显著。

在咖啡摄入方面，传统观察性研究多提示适度饮用咖啡可能与较低的心血管事件风险相关[18-19]。然而，基于咖啡因代谢相关基因变异(如 *CYP1A2*)的 MR 研究未发现咖啡摄入量或循环咖啡因水平与心血管疾病风险降低之间存在明确的因果关联[19]。这一研究结果提示，以往观察性研究中观察到的咖啡因潜在保护作用，可能在一定程度上受到未测量混杂因素的影响。

2.2　行为习惯(体力活动、睡眠模式)对心血管疾病风险的影响　虽然规律运动在临床实践中被广泛认为具有心血管保护作用，但现有 MR 研究尚未提供一致的因果证据[20]。其主要原因在于目前的大规模

遗传数据中与体力活动相关的遗传变异对个体活动水平的解释度较低，导致工具变量偏弱，从而限制了 MR 分析检测真实效应的统计效能。而睡眠相关表型在 MR 研究中表现出更为稳定的结果。MR 研究显示，失眠遗传易感性以及长期短睡眠与高血压、冠心病、心房颤动等多种心血管疾病风险增加存在因果关联[21]。

3　多组学交叉中的 MR 新进展

除前文所述传统心血管危险因素之外，近些年 MR 的研究范围已进一步拓展至蛋白质组学、转录组学及肠道微生态等更微观的分子层面。依托高通量组学技术和因果推断方法的进步，MR 不再局限于评估宏观临床表型与基础生化指标，而是逐步用于解析复杂分子网络中的潜在致病通路，并筛选具有临床转化潜力的新型治疗靶点。

3.1　蛋白质组学与网络 MR 在心血管疾病中的应用　蛋白质作为基因功能的直接产物，同时也是多数靶向药物发挥作用的重要载体，将蛋白质组学与 MR 结合为心血管疾病的研究提供了新方向。近期有研究将蛋白质组学与网络 MR 相结合，系统评估了循环蛋白质水平与心血管疾病结局之间的因果关系，并进一步量化了潜在中介通路。该研究在多数据库共定位分析和网络 MR 框架下，识别出 FGF5、FURIN、MST1 和 ACOX1 等多个具有潜在作用的致心血管疾病的优先蛋白质靶标。进一步分析发现，这些蛋白对冠心病和缺血性卒中等结局的影响有 30.5%～ 77.2%可经血压通路介导。其中 FGF5 的中介效应尤为突出，收缩压通路对其冠心病及缺血性卒中风险效应的解释比例分别高达 72.6%和 77.2%。该研究还结合了 UK Biobank 的真实世界数据进行了交叉验证，结果显示这些高危靶标蛋白水平升高通常提示后续心血管事件风险增加，且部分蛋白水平可随降压治疗而降低。蛋白质组学结合网络 MR 有望揭示可干预的上游分子通路，为心血管疾病靶向治疗提供新的候选靶点[22]。

3.2　肠道微生态与心血管疾病的 MR 证据　肠道微生态失衡与多种心血管疾病的发生发展密切相关，而 MR 研究为其因果推断提供了新的证据。现有 MR 分析表明，肠道菌群可能通过免疫调节、代谢重塑及炎症通路影响多种心血管疾病风险。

在冠状动脉疾病和心肌梗死中，部分肠道菌群被认为具有潜在保护作用。例如，瘤胃球菌属 UCG010 的丰度升高与冠心病及心肌梗死风险降低相关，且其保护效应部分可能通过降低 2 型糖尿病风险这一中介途径实现[23]。相反，双歧杆菌属、无害芽胞梭菌属、草酸杆菌属和苏黎世杆菌属等菌群则与冠心病风险增加相关，提示其可能通过促炎代谢、肠屏障破坏或脂质代谢异常等机制加速动脉粥样硬化的进展[24]。在高血压和心力衰竭中，肠道微生态同样表现出一定的因果关联。MR 研究显示，消化链球菌科丰度升高与高血压及高血压性心脏病风险下降相关，而双歧杆菌属在心力衰竭和心脏瓣膜病中表现出潜在保护作用[25]。此外，*Erysipelatoclostridium* 和部分普雷沃氏菌属与心力衰竭风险增加相关[25-26]。

进一步研究提示菌群来源代谢物在肠-心轴的传导过程也扮演了重要的角色。Guan 等[26]利用 MR 进行中介分析发现，菜油甾醇与心力衰竭风险增加相关，而 N-乙酰腐胺可能具有一定保护作用。在这些菌群代谢物中，氧化三甲胺、短链脂肪酸和胆汁酸是当前研究较多的代表性分子。其中，氧化三甲胺因在观察性研究中反复与冠心病、心力衰竭等不良心血管结局相关而受到广泛关注，但现有 MR 研究结果并不完全一致，部分研究未能支持其与冠心病之间存在明确的直接因果关联[27]。相比之下，短链脂肪酸，尤其是丁酸，显示出相对明确的心血管疾病保护作用。MR 研究提示，遗传预测的丁酸生成能力增加与胰岛素敏感性改善及冠心病风险降低相关[28]。

4　总结与展望

MR 研究已从传统的危险因素关联分析，逐步扩展至生活方式及多组学领域，其在心血管疾病研究中的科研价值日益凸显。现有研究表明，MR 不仅能有效克服传统观察性研究中潜在的混杂因素与反向因果偏倚，更在识别具备因果效应的危险因素、分子通路及潜在药物靶点方面表现出显著优势。随着网络 MR、全蛋白组 MR 及中介 MR 等前沿方法的发展，该技术在解析复杂生物学网络及界定中介效应通路方面的能力得到了进一步强化。在此基础上，MR 在心血管领域的研究重心正由因果关联识别逐步转向精准转化应用。未来研究可进一步推动单一组学分析向多组学整合发展，通过融合单细胞转录组、代谢组及蛋白质组学等数据，更系统地识别

疾病相关的关键分子通路，并为药物靶点的筛选与开发提供更可靠的依据。与此同时，加强多祖源人群验证及与功能实验、临床研究的证据整合。通过构建“遗传-机制-临床”的证据三角，MR有望进一步超越单纯的方法学应用，成为连接基础研究与个体化诊疗决策的重要桥梁，为心血管疾病的风险分层和精准干预提供更有力的证据支持。

利益冲突　所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

[1] 中华医学会心血管病学分会, 中国康复医学会心脏预防与康复专业委员会, 中国老年学和老年医学会心脏专业委员会, 等. 中国心血管病一级预防指南[J]. 中华心血管病杂志, 2020, 48(12): 1000-1038.

[2] Song J W, Chung K C. Observational studies: Cohort and case-control studies[J]. Plast Reconstr Surg, 2010, 126(6): 2234-2242.

[3] Davey Smith G, Hemani G. Mendelian randomization: Genetic anchors for causal inference in epidemiological studies[J]. Hum Mol Genet, 2014, 23(R1): R89-R98.

[4] Arsenault B J. From the garden to the clinic: How Mendelian randomization is shaping up atherosclerotic cardiovascular disease prevention strategies[J]. Eur Heart J, 2022, 43(42): 4447-4449.

[5] Chirovsky D R, Fedirko V, Cui Y D, et al. Prospective studies on the relationship between high-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular risk: A systematic review[J]. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 2009, 16(4): 404-423.

[6] Holmes M V, Asselbergs F W, Palmer T M, et al. Mendelian randomization of blood lipids for coronary heart disease[J]. Eur Heart J, 2015, 36(9): 539-550.

[7] Barter P J, Caulfield M, Eriksson M, et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events[J]. N Engl J Med, 2007, 357(21): 2109-2122.

[8] Richardson T G, Sanderson E, Palmer T M, et al. Evaluating the relationship between circulating lipoprotein lipids and apolipoproteins with risk of coronary heart disease: A multivariable Mendelian randomisation analysis[J]. PLoS Med, 2020, 17(3): e1003062.

[9] Reyes-Soffer G, Ginsberg H N, Berglund L, et al. Lipoprotein(a): A genetically determined, causal, and prevalent risk factor for atherosclerotic cardiovascular disease: A scientific statement from the American heart association[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2022, 42(1): e48-e60.

[10] Trinder M, Zekavat S M, Uddin M M, et al. Apolipoprotein B is an insufficient explanation for the risk of coronary disease associated with lipoprotein(a)[J]. Cardiovasc Res, 2021, 117(5): 1245-1247.

[11] Larsson S C, Gill D, Mason A M, et al. Lipoprotein(a) in Alzheimer, atherosclerotic, cerebrovascular, thrombotic, and valvular disease: Mendelian randomization investigation[J]. Circulation, 2020, 141(22): 1826-1828.

[12] Mohammadi-Shemirani P, Chong M, Narula S, et al. Elevated lipoprotein(a) and risk of atrial fibrillation an observational and Mendelian randomization study[J]. J Am Coll Cardiol, 2022, 79(16): 1579-1590.

[13] Liu C, Hui Q, Wells Q S, et al. A multivariable Mendelian randomization study of systolic and diastolic blood pressure, lipid profile, and heart failure subtypes[J]. Genes, 2024, 15(9): 1126.

[14] Minzer S, Losno R A, Casas R. The effect of alcohol on cardiovascular risk factors: Is there new information?[J]. Nutrients, 2020, 12(4): 912.

[15] Millwood I Y, Walters R G, Mei X W, et al. Conventional and genetic evidence on alcohol and vascular disease aetiology: A prospective study of 500 000 men and women in China[J]. Lancet, 2019, 393(10183): 1831-1842.

[16] Biddinger K J, Emdin C A, Haas M E, et al. Association of habitual alcohol intake with risk of cardiovascular disease[J]. JAMA Netw Open, 2022, 5(3): e223849.

[17] Larsson S C, Mason A M, Back M, et al. Genetic predisposition to smoking in relation to 14 cardiovascular diseases[J]. Eur Heart J, 2020, 41(35): 3304-3310.

[18] Ding M, Bhupathiraju S N, Satija A, et al. Long-term coffee consumption and risk of cardiovascular disease: A systematic review and a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies[J]. Circulation, 2014, 129(6): 643-659.

[19] Nordestgaard A T, Nordestgaard B G. Coffee intake, cardiovascular disease and all-cause mortality: Observational and Mendelian randomization analyses in 95 000-223 000 individuals[J]. Int J Epidemiol, 2016, 45(6): 1938-1952.

[20] Zhuo C G, Zhao J Q, Chen M, et al. Physical activity and risks of cardiovascular diseases: A Mendelian randomization study[J]. Front Cardiovasc Med, 2021, 8: 722154.

[21] Ai S Z, Zhang J H, Zhao G A, et al. Causal associations of short and long sleep durations with 12 cardiovascular diseases: Linear and nonlinear Mendelian randomization analyses in UK Biobank[J]. Eur Heart J, 2021, 42(34): 3349-3357.

[22] Meena D, Huang J X, Smith A, et al. Blood pressure, plasma proteins, and cardiovascular diseases: A network Mendelian randomization and observational study[J]. Eur Heart J, 2026, 47(3): 331-342.

[23] Wang D, Chen X Y, Li Z, et al. Association of the gut microbiota with coronary artery disease and myocardial infarction: A Mendelian randomization study[J]. Front Genet, 2023, 14: 1158293.

[24] Hu X Z, Fu L L, Ye B, et al. Gut microbiota and risk of coronary heart disease: A two-sample Mendelian randomization study[J]. Front Cardiovasc Med, 2024, 11: 1273666.

[25] Xu X M, Anwar S, Shang Y P, et al. Causal associations between gut microbes and heart failure across multiple etiologies: A Mendelian randomization study[J]. Rev Cardiovasc Med, 2026, 27(1): 46534.

[26] Guan X Q, Sun C N, Su J Y, et al. Deciphering the causality of gut microbiota, circulating metabolites and heart failure: A mediation Mendelian[J]. Front Pharmacol, 2025, 16: 1531384.

[27] Canyelles M, Borràs C, Rotllan N, et al. Gut microbiota-derived TMAO: A causal factor promoting atherosclerotic cardiovascular disease?[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(3): 1940.

[28] Sanna S, van Zuydam N R, Mahajan A, et al. Causal relationships among the gut microbiome, short-chain fatty acids and metabolic diseases[J]. Nat Genet, 2019, 51(4): 600-605.

收稿日期：2026-07-02

（本文编辑：吴迪汉）