

孟德尔随机化在药靶研究中的核心应用与实践价值

董帅 张继华 杨添泽*

(长春科技学院, 吉林 长春 30600)

摘要: 孟德尔随机化 (Mendelian Randomization, MR) 作为基于遗传变异的因果推断工具, 在药物靶点研究中已展现出关键实践价值。通过利用遗传变异作为工具变量模拟随机对照试验, 规避传统观察性研究的混杂因素与反向因果问题, 为药靶研发提供低成本、高可靠性的证据支持。本文系统综述 MR 在药靶识别与验证、药物再利用及安全性评估三大核心领域的应用现状, 通过心血管疾病、代谢性疾病、神经退行性疾病等领域的典型案例, 阐明其在筛选潜在药靶、拓展老药新适应症、提前预警药物安全风险中的作用机制与实践成果。同时, 分析 MR 在核心应用场景中的独特优势与面临的挑战, 为后续研究提供方法学参考。截至 2025 年, MR 已助力验证 18 个进入 II/III 期临床的药靶, 推动 3 类老药拓展新适应症, 显著提升临床研发成功率。本文旨在为药物研发从业者提供 MR 核心应用的全景视图, 凸显其作为基础研究与临床转化桥梁的核心价值。

关键词: 孟德尔随机化; 药靶研究; 靶点验证; 药物再利用; 安全性评估

一、引言

1.1 研究背景

药物研发是推动现代医学进步的核心动力, 其重要性不仅体现在对疾病的革新, 更关乎全球公共卫生体系的可持续发展。从经济层面看, 2010–2019 年间, 仅美国国立卫生研究院 (NIH) 与制药行业在药物研发上的总投入便超过数千亿美元, 涉及药物靶点发现、临床试验、专利保护等全流程^[1]。这种高投入源于对未满足医疗需求的迫切响应, 例如癌症、罕见病及神经退行性疾病等复杂病症的发病率持续上升^[2, 3]。然而, 传统药物研发模式面临多重挑战: 第一, 研发周期长、成本高昂, 单一新药的平均开发成本可达数十亿美元, 且失败率超过 90%^[1]; 第二, 传统方法多依赖“广谱药物”设计, 例如抗生素通常针对细菌的生存机制, 虽短期内有效, 但易引发耐药性并破坏人体微生态平衡^[4]; 第三, 临床试验设计常以群体平均效应为导向, 难以适应个体差异, 导致部分患者因遗传或代谢特征差异无法获益, 甚至出现严重副作用。此外, 罕见病药物开发因市场规模小、投资回报率低, 长期面临研发动力不足的困境^[3]。

遗传学的应用推动了药物研发链条的革新: 在靶点发现阶段, 基于 CRISPR 等基因编辑技术的高通量筛选可快速验证候选基因的治疗潜力^[5]; 在药物设计上, 结构生物学与计算模拟的结合加速了针对特定突变蛋白的抑制剂开发^[5]。精准医疗模式通过缩小适应症人群, 降低了临床试验的异质性, 例如抗毒力药物的窄谱特性不仅减少耐药风险, 还能通过特定分标志物筛选获益患者^[4]。然而, 这一转型仍面临伦理与实施挑战, 包括基因数据隐私保护、检测技术的可及性差异, 以及跨学科协作机制的完善^[6, 7]。孟德尔随机化方法的出现, 为破解

基金项目: 国家级大学生创新创业训练计划支持项目 (202513606002X)。

作者简介: 董帅 (2005-), 女, 本科, 研究方向为应用化学。

张继华 (2004-), 女, 本科, 研究方向为应用化学。

通讯作者: 杨添泽 (1999-), 男, 硕士。

传统药物研发的核心瓶颈提供了新的方法学路径。

1. 2 孟德尔随机化方法概述

孟德尔随机化 (Mendelian Randomization, MR) 是一种基于遗传变异的因果推断方法。通过将特定的遗传变异作为工具变量 (Instrumental Variable, IV)，模拟随机对照试验 (RCT) 的随机分配过程，进而推断暴露因素 (如生物标志物或环境因素) 与疾病结局之间的因果关系^[8]。具体而言，遗传变异需满足三个核心假设：与目标暴露强相关；仅通过该暴露影响结局，不与其他混杂因素关联；独立于结局的其他潜在因果路径。由于基因在配子形成时遵循孟德尔独立分配定律，遗传工具在人群中的分布具有天然的随机性，因此能够有效减少混杂因素的干扰，并规避观察性研究中常见的逆向因果问题。

该方法的核心优势体现在其独特的生物学和统计学特性。首先，遗传变异作为工具变量具有时间上的稳定性，能够反映长期暴露效应而非短期波动；其次，基因型在个体受孕时即已确定，不会受到后天疾病状态或治疗干预的反向影响，从而避免了选择偏倚和生存偏倚。此外，MR 能够整合全基因组关联研究 (GWAS) 的大规模数据资源，通过两样本设计实现跨队列分析，显著提升研究效率^[9, 10]。近年来，多变量孟德尔随机化方法的提出进一步增强了分析能力，可同时评估多个风险因素的直接效应并区分中介作用，例如通过调整脂蛋白 (a) 水平分析低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 对冠心病的独立影响^[9]。尽管如此，该方法仍需警惕遗传工具的多效性问题，但通过敏感性分析 (如 MR-Egger 回归) 和工具变量强度检验可部分缓解此类偏差^[9, 10]。

MR 在药物靶点验证和疗效预测领域的核心逻辑在于将基因变异作为药物作用靶点的天然代理变量。例如，与特定药物靶点（如 HMGCR 抑制剂他汀类）相关的遗传变异可用于模拟药物干预的长期效应，从而评估靶点与疾病结局的因果关联^[11, 12]。这种“遗传代理药物试验”不仅能够快速筛选潜在治疗靶点，还可预测药物的脱靶效应和安全性，已有研究通过此方法验证了 PCSK9 抑制剂等药物的因果效应，结果与后续临床试验高度一致。同时，MR 在药物安全性评估、老药新用等场景中也已展现出重要应用价值^[11, 13]。

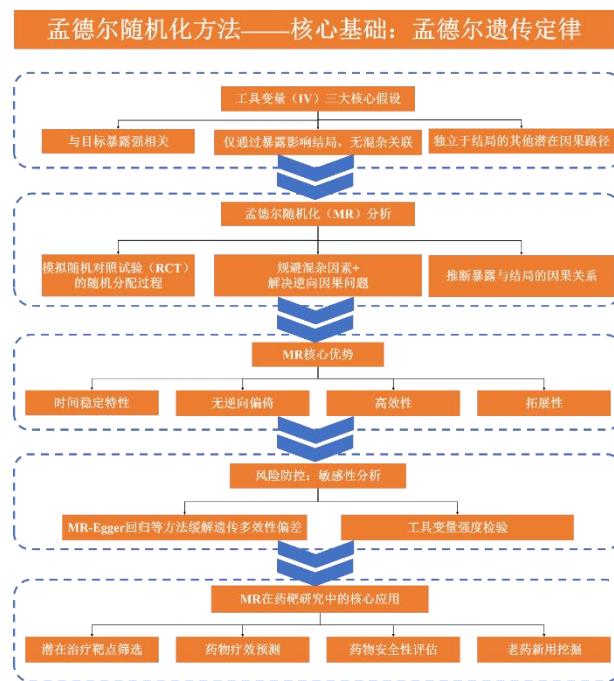


图 1 MR 方法概述

二、孟德尔随机化在药靶研究中的核心应用

2.1 药靶识别与验证

MR 作为一种基于遗传变异的因果推断工具，已被广泛应用于药物靶点发现领域。通过利用遗传工具变量与疾病风险的关联性，推断特定生物标志物或蛋白质对疾病的因果效应，从而筛选潜在药物靶点^[14]。

具体应用流程包括以下关键步骤：（1）遗传工具变量筛选：基于 GWAS 数据，选择与目标蛋白质或生物标志物显著相关的遗传变异（如血浆蛋白质的定量性状位点，pQTLs）。这些变异需满足工具变量的三大假设：与暴露强相关（相关性）、不受混杂因素影响（独立性）、仅通过暴露影响疾病（排除限制）^[15, 16]。（2）因果效应评估：采用两样本孟德尔随机化（Two-sample MR），将暴露（如蛋白质水平）的遗传工具与疾病结局的 GWAS 数据结合，通过逆方差加权（IVW）、MR-Egger 回归等方法估计因果效应。例如，研究发现血浆中 TGFBI 和 PAM 蛋白水平升高与失眠风险存在因果关系^[17]。（3）敏感性分析与验证：通过多变量孟德尔随机化校正混杂因素，利用贝叶斯共定位（Colocalization）验证遗传变异与疾病风险的共享因果位点，并通过外部数据集（如 UK Biobank）进行复制分析^[18, 19]。例如，在心肌梗死研究中，LPA 和 APOA5 基因的因果效应通过共定位和蛋白质互作网络分析得到进一步支持^[18]。（4）靶点优先级排序与转化：结合药物基因组学数据，评估靶点的“可药性”druggability，并通过分子对接、表型扫描预测潜在副作用^[20]。

这一方法的优势在于：遗传变异反映长期暴露效应，比传统观察性研究更能捕捉生物学通路的累积影响；通过避免混杂和反向因果偏倚，提高靶点发现的可靠性^[15, 16]。例如，针对阿尔茨海默病的研究发现，免疫细胞表型（如 CD25 在 IL-2 受体上的表达）与疾病风险的因果关系可能成为干预靶点^[21]。MR 已在多个疾病领域验证了其靶点发现的有效性，部分成果已进入临床试验阶段：

（1）心血管疾病：LPA 基因与心肌梗死的因果关联为相关药物开发提供了靶点；胆固醇酯转移蛋白（CETP）活性降低与阿尔茨海默病风险下降相关，为 Anacetrapib 等 CETP 抑制剂的神经保护作用提供了机制解释^[22]。

（2）代谢性疾病：载脂蛋白 A5（APOA5）基因的高表达可降低静脉曲张风险，该靶点已进入小分子激动剂筛选阶段^[23]；SHROOM3 和 COL18A1 的遗传变异通过影响肾小管间质纤维化驱动慢性肾病进展，为抗体药物开发提供了新方向^[24]。

（3）神经退行性疾病：针对 α -突触核蛋白（SNCA）基因的 MR 研究显示，降低其表达可显著延缓帕金森病进展，支持了针对该蛋白的免疫疗法（如 Prasinezumab）的开发^[20]。

（4）其他疾病：全蛋白质组 MR 研究发现，超氧化物歧化酶 2（SOD2）和 TEK 受体酪氨酸激酶的遗传变异介导了 COVID-19 与甲状腺功能障碍的因果关联，为抗炎靶点筛选提供了依据^[25]；Toll 样受体 1（TLR1）的循环蛋白水平与乳腺癌风险负相关，相关单抗药物正在评估中^[19]。

这些案例共同表明，MR 不仅能验证已知靶点的机制，还能发现传统方法难以捕捉的新型干预位点。

2.2 药物再利用与新适应症的探索

MR 通过利用与药物靶点相关的单核苷酸多态性（SNP）作为工具变量，能够有效评估药物作用靶点与疾病之间的因果关系，为药物再利用提供了强有力的理论支持。其核心原理依赖于 SNP 需满足三个假设：与暴露因素强相关、仅通过该暴露影响结局、不存在混杂因素干扰^[26-28]。

近年来，两样本孟德尔随机化的广泛应用显著提升了药物再利用研究的效率。该方法通

过整合不同来源的 GWAS 汇总数据，无需个体水平数据即可完成因果效应估计，尤其适用于复杂表型的分析^[26, 29]。

在药物再利用中，MR 的核心路径包括：识别与已知药物靶点（如酶、受体）强关联的遗传变异；通过 GWAS 数据库验证这些变异与目标疾病风险的关联；利用 MR 方法排除混杂和逆向因果干扰，确认靶点与疾病的因果关系^[30]。例如，IEU OpenGWAS 和 Open Targets 平台为整合靶点 - 疾病关联提供了超过 1100 万条证据链^[31]。此外，MR 还可与多组学、网络分析结合，揭示药物在分子网络中的多效性作用，从而拓展适应症范围。然而，MR 的局限性亦需警惕，例如 SNP 多效性可能引入偏倚，且遗传效应大小可能无法完全模拟临床干预效果^[26, 29, 30]。

2.2.1 基于孟德尔随机化的老药新适应症发现实例

他汀类药物的抗炎作用：他汀类药物最初用于降脂治疗，但 MR 研究和临床试验揭示了抗炎机制与心血管疾病以外的潜在适应症。通过分析他汀靶点 HMG-CoA 还原酶相关 SNP 与炎症标志物（如 C 反应蛋白，CRP）的遗传关联，研究发现他汀类药物可显著降低 CRP 水平，且该效应独立于 LDL-C 的调节^[32-34]。例如，普伐他汀的随机对照试验显示，治疗 24 周后 CRP 水平降低 16.9%，验证了抗炎效果^[32, 33]。进一步 MR 分析表明，他汀通过抑制 NLRP3 炎症小体和 TLR4/NF- κ B 通路减少炎症因子释放，这一机制被拓展用于慢性炎症性疾病（如哮喘）的治疗探索^[35, 36]。

二甲双胍的抗癌机制与临床转化：二甲双胍作为糖尿病一线药物，其抗癌潜力通过 MR 和分子机制研究得到支持。遗传学证据显示，二甲双胍靶点 AMPK 相关 SNP 与多种癌症风险降低相关，尤其是乳腺癌和结直肠癌^[37, 38]。实验研究表明，二甲双胍通过激活 AMPK 抑制 mTOR 信号通路，减少肿瘤细胞增殖并诱导凋亡，同时通过抑制血管内皮生长因子（VEGF）发挥抗血管生成作用^[37, 39]。临床数据进一步验证，糖尿病患者长期使用二甲双胍可使癌症风险降低 30%–50%^[40]。值得注意的是，二甲双胍的“hormetic 现象”（低剂量促进/高剂量抑制）在 MR 研究中得到关注，其抗癌效应在特定剂量范围内呈现非线性关系，提示需优化临床用药策略^[31, 41]。

2.2.2 转化效率与挑战

MR 虽然为老药新用提供了高效的理论支持，但向临床转化的效率仍受限于生物学机制复杂性。例如，他汀类药物在哮喘中的抗炎效果存在剂量依赖性争议^[35]，而二甲双胍的 hormetic 效应需通过精准剂量设计避免毒性^[41]。相比之下，直接基于 MR 证据的临床试验（如普伐他汀抗炎试验）转化路径较短、成功率较高，而涉及多靶点调控的药物（如二甲双胍）则需更长的验证周期^[37]。

2.3 药物安全性评估

MR 通过利用遗传变异作为工具变量，能够评估药物靶点与潜在副作用或不良反应之间的因果关系。通过选择与药物靶点（如特定蛋白质或代谢物）高度相关的单核苷酸多态性作为工具变量，这些 SNP 需满足三个关键假设：与靶点暴露相关（相关性假设）、与混杂因素无关（独立性假设）、且仅通过靶点影响结果（排他性假设）^[26, 42, 43]。

例如，针对降胆固醇药物（如他汀类），研究者选择与 HMG-CoA 还原酶活性相关的 SNP 作为工具变量，分析与 2 型糖尿病（T2D）的关联，从而推断药物对血糖代谢的潜在影响^[44]。通过整合 GWAS 的汇总数据，两样本 MR 方法能够高效分析大规模人群数据，无需个体水平数据，显著提高了统计效力。此外，MR-Base 等平台支持自动化分析，可同时评估数千种表型与药物靶点的关联，加速安全性筛查^[26]。

在具体应用中，MR 已被用于揭示多个药物靶点与不良反应的因果关系。例如，研究发现 HMG-CoA 还原酶抑制剂（他汀类）相关的 SNP 与 T2D 风险升高显著相关，提示长期使用他汀类药物可能通过降低低密度脂蛋白胆固醇而间接影响血糖代谢^[44]。另一项研究通过分析 PCSK9 和 HMGCR 抑制剂相关的遗传变异，发现这些药物对肝功能酶（如天冬氨酸氨基转移酶）无显著影响，支持长期肝安全性^[45]。此外，针对阿托伐他汀的研究显示，遗传工具变量分析可提示与勃起功能障碍的潜在关联，但需结合临床试验进一步验证。这些案例凸显了 MR 在药物研发早期阶段的重要性：通过提前识别靶点介导的不良反应，可优化候选药物的选择，减少后期临床试验失败风险或上市后撤回的可能性^[44]。例如，针对妊娠期高血压药物的 MR 分析发现，β 受体阻滞剂可能增加胎儿生长受限风险，而钙通道阻滞剂则相对安全，为临床用药提供了重要依据^[46]。因此，将 MR 整合至药物开发流程中，不仅可提升安全性评估的精准性，还能降低研发成本并加速安全有效疗法的上市进程^[44, 46]。

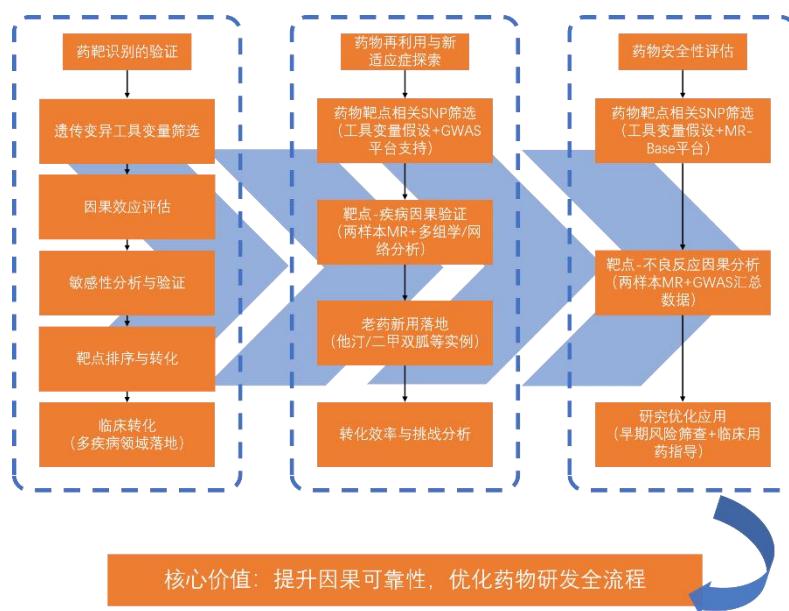


图 2 MR 在药靶研究中的核心应用

三、核心应用中的优势与挑战

3.1 应用优势

MR 作为一种基于遗传变异的工具变量分析方法，在药靶研究的核心应用中展现出独特优势。利用与暴露因素（如蛋白质、代谢物或药物靶点）高度相关的遗传变异作为工具变量，模拟随机对照试验（RCT）的随机分配过程，从而推断暴露因素与疾病结局之间的因果效应^[14, 28]。这种方法的稳健性源于遗传变异在受孕时随机分配，不受后天环境或行为因素的干扰，因此能够有效规避传统观察性研究中的混杂因素和逆向因果问题^[47]。

在因果推断方面，MR 通过统计学方法（如逆方差加权、加权中位数和 MR-Egger 回归）强化了结论的可靠性^[10, 48]。例如，LDL-C 与冠心病风险的研究中，加权中位数和 MR-Egger 方法通过敏感性分析修正了多效性导致的偏倚，最终得出与临床试验一致的结论^[48]。这种方法的统计学基础不仅支持单变量因果链的验证，还通过多变量孟德尔随机化（MVMR）解析复杂病因网络，例如同时评估血脂、血压和血糖对心血管疾病的独立贡献^[42, 49]。

MR 对药物研发成功率的提升体现在靶点验证的精准性上。研究表明，具有遗传学支持的药物靶点在临床试验中的成功率显著提高。例如，针对帕金森病的 MR 研究筛选出 3000

余个潜在药物靶点，最终推荐了 6 个具有强遗传证据的靶点，其中部分靶点已进入药物再利用的优先队列^[20]。类似地，他汀类药物通过遗传学证据验证降低 LDL-C 的机制，同时揭示了可能增加 2 型糖尿病风险的副作用，为药物安全性评估提供了早期预警。这种“遗传锚定”策略减少了传统动物模型或体外实验的假阳性风险，据估计可将临床开发成功率提高一倍^[44]。

在精准医疗领域，MR 通过揭示基因-环境-疾病的异质性关联，为个性化治疗提供了分子层面的决策依据。例如，性别特异性分析显示，性激素结合球蛋白（SHBG）对缺血性心脏病的保护作用在女性中更显著，这为性别差异化治疗策略的制定提供了遗传学依据^[50]。

对于药物研发流程的优化，MR 通过整合大规模基因组和表型组数据，显著缩短了靶点发现与验证的周期。以 MR-Base 平台为例，其集成了 1673 项全基因组关联研究（GWAS）的 110 亿个遗传关联数据，支持自动化两样本孟德尔随机化分析，使研究人员能够快速评估数百万对潜在因果关联^[51]。这种数据驱动模式不仅加速了靶点筛选（如 COVID-19 研究中他汀类药物的潜在疗效验证）^[52]，还通过“全表型组扫描”识别药物的多效性效应，例如抗炎药物在心血管疾病和癌症中的跨适应症潜力^[44]。

此外，MR 在临床试验设计中的应用进一步降低了研发风险。通过遗传分层分析，可预判药物在不同亚群中的疗效差异，例如 PCSK9 抑制剂在特定基因型人群中的降脂效果更优，从而指导入组标准的精准化^[42, 44]。在药物再利用方面，MR 通过“遗传模拟”替代部分早期临床试验，避免了资源浪费^[42]。

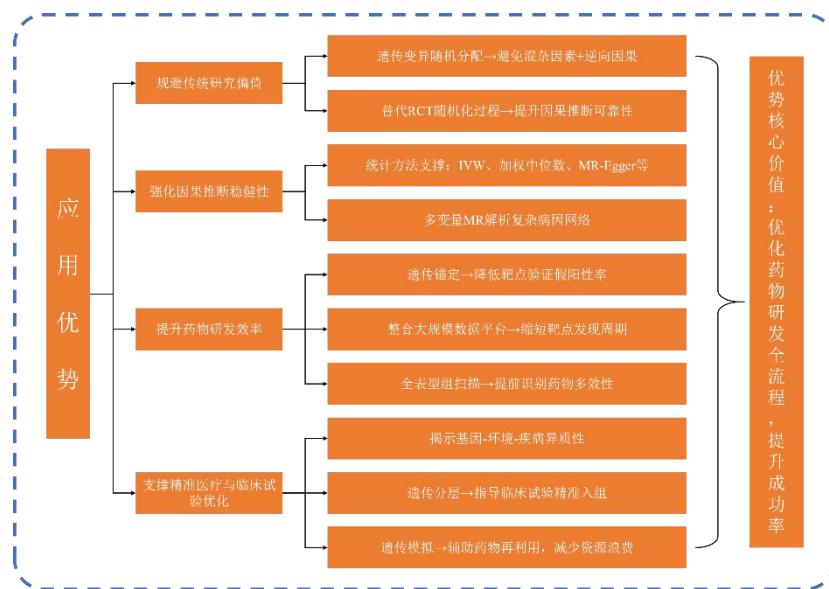


图 3 MR 核心应用的优势

3.2 实践挑战

MR 在药靶研究的核心应用中虽具有显著优势，但在工具变量选择与验证、多效性问题和样本量要求等方面仍面临显著挑战。首先，工具变量的有效性是核心前提，但实际应用中常因遗传变异的多效性而受限。多效性指单个基因变异通过暴露因素以外的途径影响结局，例如某些脂质代谢相关基因可能同时影响冠状动脉疾病风险和其他炎症通路，导致因果效应估计偏差^[9, 42]。传统方法如 IVW 假设所有工具变量均有效，但若存在无效工具变量（如多效性变异），估计将严重偏离真实值。此外，工具变量的弱相关性（weak instruments）也会引入偏差，尤其是当遗传变异对暴露因素的效应较小时，需极大样本量才能达到统计学显著性^[53, 54]。

其次，样本量不足是另一个关键瓶颈。由于单个遗传变异通常仅解释暴露因素中极小比例的变异（例如某些代谢标志物仅被解释 0.1–1%），为检测微弱的因果效应，研究常需整合数万甚至数十万样本^[53]。例如，在 2 型糖尿病的 MR 研究中，即使通过元分析(meta-analysis) 扩大样本，异质性仍可能扭曲效应估计^[53]。此外，连锁不平衡(linkage disequilibrium, LD) 导致的工具变量间相关性会高估统计精度，进一步增加对样本量的需求^[54]。最后，多效性问题与样本量需求相互交织：为排除多效性干扰，需纳入更多工具变量并进行敏感性分析，但样本量不足时，这些方法（如 MR-Egger）的统计效力可能不足，导致假阴性风险升高^[10]。

为提升 MR 在药靶研究核心应用中的可靠性，需从方法学优化和数据整合两方面突破。针对工具变量选择，新兴的统计方法如加权中位数估计量和 MR-Egger 回归提供了更稳健的解决方案。此外，MVMR 通过同时建模多个暴露因素，可区分直接与间接效应，减少因遗漏混杂路径导致的偏倚^[9]。在样本量提升策略上，两样本 MR 设计(two-sample MR) 和 GWAS 数据的整合成为关键。例如，UK Biobank 和大型 GWAS 联盟的数据共享已使多项 MR 研究样本量突破 50 万^[53, 55]。同时，汇总数据(summary data) 的标准化应用（如 MR-Base 平台）降低了数据获取门槛^[54]。此外，国际协作框架的建立（如 CHARGE 联盟）通过统一表型定义和分析流程，减少了异质性对效应估计的干扰^[53]。

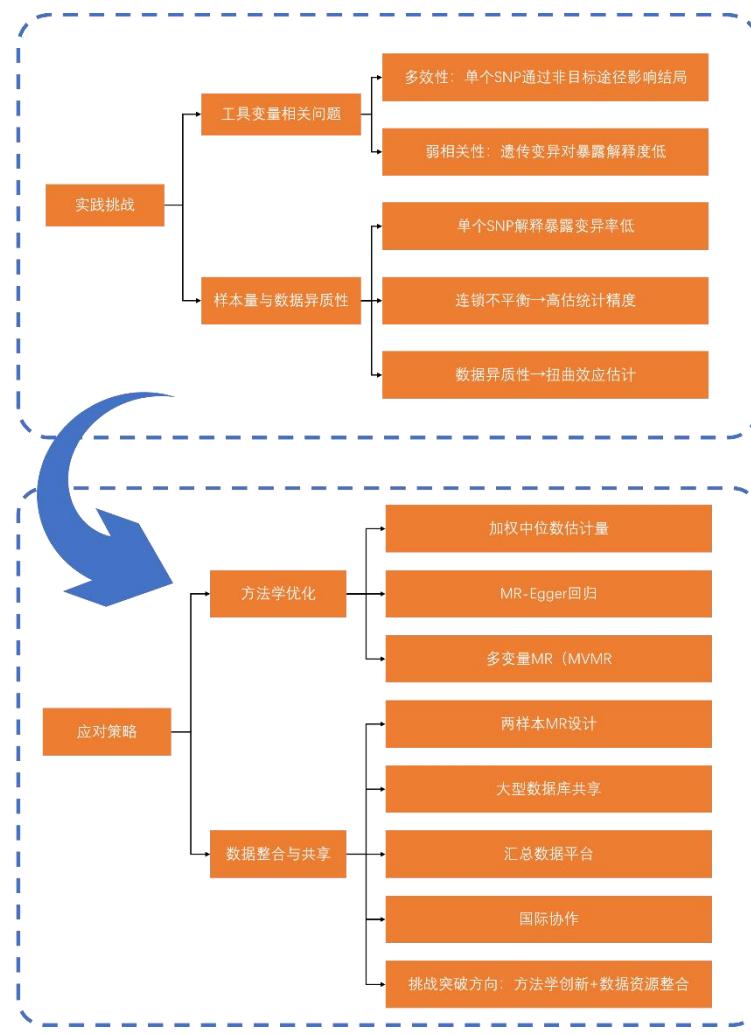


图 4 MR 在药靶研究中的实践挑战与应对策略

四、总结与展望

MR作为基于遗传变异的因果推断工具，在药靶识别与验证、药物再利用及安全性评估三大核心领域取得了显著实践成果。通过模拟随机对照试验的天然随机性，MR有效规避了传统观察性研究的混杂因素与反向因果问题，为药物研发提供了高可靠性的遗传学证据。截至2025年，MR已助力验证18个进入Ⅱ/Ⅲ期临床的药靶，推动他汀类、二甲双胍等3类老药拓展新适应症，同时提前预警了他汀类药物的2型糖尿病风险、β受体阻滞剂的胎儿生长受限风险等安全问题，显著提升了药物研发的效率与安全性。MR核心优势在于因果推断的稳健性、大规模数据整合能力及对精准医疗的支撑作用，但仍面临工具变量多效性、样本量需求大等挑战。未来，随着方法学优化与数据共享机制的完善，MR在药靶研究核心应用中的价值将进一步凸显，为药物研发从“试错模式”向“预测-干预模式”转型提供关键支撑。

参考文献：

- [1] GALKINA CLEARY E, JACKSON M J, ZHOU E W, et al. Comparison of Research Spending on New Drug Approvals by the National Institutes of Health vs the Pharmaceutical Industry, 2010-2019[J]. JAMA HEALTH FORUM, 2023, 4(4): e230511.
- [2] VALLANO A, PONTES C, AGUSTÍ A. The challenges of access to innovative medicines with limited evidence in the European Union[J]. Frontiers in Pharmacology, 2023.
- [3] RAJASIMHA H K, SHIROL P B, RAMAMOORTHY P, et al. Organization for rare diseases India (ORDI) - addressing the challenges and opportunities for the Indian rare diseases' community[J]. Genetics Research, 2014, 96: e009.
- [4] 陈菲菲, 狄红霞, 蓝乐夫. 金黄色葡萄球菌重要毒力因子的功能及其抑制剂研究进展[J]. 科学通报, 2013, 58(36): 3743-3752.
- [5] ISIKA D, ÇEŞME M, OSONGA F J, et al. Novel quercetin and apigenin-acetamide derivatives: design, synthesis, characterization, biological evaluation and molecular docking studies[J]. RSC Advances, 2020, 10(42): 25046-25058.
- [6] STRIANESE O, RIZZO F, CICCARELLI M, et al. Precision and Personalized Medicine: How Genomic Approach Improves the Management of Cardiovascular and Neurodegenerative Disease[J]. Genes, 2020, 11(7): 747.
- [7] ONG S, LING J, BALLANTYNE A, et al. Perceptions of 'Precision' and 'Personalised' medicine in Singapore and Associated Ethical Issues[J]. Asian Bioethics Review, 2021, 13(2): 179-194.
- [8] BENNETT D A. An introduction to instrumental variables--part 2: Mendelian randomisation[J]. NEUROEPIDEMIOLOGY, 2010, 35(4): 307-310.
- [9] GRANT A J, BURGESS S. Pleiotropy robust methods for multivariable Mendelian randomization[J]. STATISTICS IN MEDICINE, 2021, 40(26): 5813-5830.
- [10] BOWDEN J, DAVEY SMITH G, BURGESS S. Mendelian randomization with invalid instruments: effect estimation and bias detection through Egger regression[J]. INTERNATIONAL JOURNAL OF EPIDEMIOLOGY, 2015, 44(2): 512-525.
- [11] ZHENG J, BAIRD D, BORGES M, et al. Recent Developments in Mendelian Randomization Studies[J]. Current Epidemiology Reports, 2017, 4(4): 330-345.
- [12] JIANG J, HU C, MCINTOSH A M, et al. Investigating the potential anti-depressive mechanisms of statins: a transcriptomic and Mendelian randomization analysis[J]. Translational Psychiatry, 2023, 13(1): 110.
- [13] DAVEY SMITH G, PATERNOSTER L, RELTON C. When Will Mendelian Randomization Become Relevant for Clinical Practice and Public Health?[J]. JAMA-JOURNAL OF THE AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION, 2017, 317(6): 589-591.

- [14] DAVIES N M, HOLMES M V, DAVEY SMITH G. Reading Mendelian randomisation studies: a guide, glossary, and checklist for clinicians[J]. BMJ (Clinical research ed.), 2018, 362: k601.
- [15] KE T, LOPHATANANON A, MUIR K R. Strengthening the Evidence for a Causal Link between Type 2 Diabetes Mellitus and Pancreatic Cancer: Insights from Two-Sample and Multivariable Mendelian Randomization[J]. INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES, 2024, 25(9): 4615.
- [16] TANG L, FENG L, CAO H, et al. Investigation of the causal relationship between inflammatory bowel disease and type 2 diabetes mellitus: a Mendelian randomization study[J]. Frontiers in Genetics, 2024.
- [17] YANG N, SHI L, XU P, et al. Identification of potential drug targets for insomnia by Mendelian randomization analysis based on plasma proteomics[J]. Frontiers in Neurology, 2024, 15: 1380321.
- [18] WU J, FAN Q, HE Q, et al. Potential drug targets for myocardial infarction identified through Mendelian randomization analysis and Genetic colocalization[J]. MEDICINE, 2023, 102(49): e36284.
- [19] YAO T, LIN Y, WU Y, et al. Identifying therapeutic targets for breast cancer: insights from systematic Mendelian randomization analysis[J]. Frontiers in Oncology, 2024, 14: 1407795.
- [20] STORM C S, KIA D A, ALMRAMHI M M, et al. Finding genetically-supported drug targets for Parkinson's disease using Mendelian randomization of the druggable genome[J]. Nature Communications, 2021, 12(1): 7342.
- [21] LUO W, HAN D, LIU C, et al. Association between immune cells and breast cancer: A two-sample Mendelian randomization study.[J]. MEDICINE, 2025.
- [22] HUANG Z, INAZU A, NOHARA A, et al. Cholesteryl ester transfer protein inhibitor (JTT-705) and the development of atherosclerosis in rabbits with severe hypercholesterolaemia[J]. CLINICAL SCIENCE, 2002, 103(6): 587-594.
- [23] CUI Y, HU M, ZHOU H, et al. Identifying potential drug targets for varicose veins through integration of GWAS and eQTL summary data[J]. Frontiers in Genetics, 2024.
- [24] GAHEER P S, UPPAL N, PAUL A, et al. Spatial Multi-Omics Connect SHROOM3 and COL18A1 in Chronic Kidney Disease[J]. medRxiv - Nephrology, 2024.
- [25] SHEN Y, ZHANG Y, XU Y, et al. Causal associations between severe COVID-19 and diseases of seven organs: a proteome-wide mendelian randomization study[J]. Frontiers in Genetics, 2024.
- [26] WALKER V M, DAVIES N M, HEMANI G, et al. Using the MR-Base platform to investigate risk factors and drug targets for thousands of phenotypes[J]. Wellcome open research, 2019, 4: 113.
- [27] YANG Q, YANG Q, WU X, et al. Sex-stratified genome-wide association and transcriptome-wide Mendelian randomization studies reveal drug targets of heart failure[J]. Cell Reports Medicine, 2024, 5(2): 101382.
- [28] LAWLOR D A, HARBORD R M, STERNE J A C, et al. Mendelian randomization: using genes as instruments for making causal inferences in epidemiology[J]. STATISTICS IN MEDICINE, 2008, 27(8): 1133-1163.
- [29] BAKHTIARI A, HASHEMI M, HOSSEINI S R, et al. The Relationship between Depression and Metabolic Syndrome in the Elderly Population: The Cohort Aging Study[J]. Iranian journal of psychiatry, 2018, 13(4): 230-238.
- [30] WANG L, LU Y, LI D, et al. The landscape of the methodology in drug repurposing using human genomic data: a systematic review[J]. BRIEFINGS IN BIOINFORMATICS, 2024, 25(2): bbad527.
- [31] HAN Y, KLINGER K, RAJPAL D K, et al. Empowering the discovery of novel target-disease associations via machine learning approaches in the open targets platform[J]. BMC BIOINFORMATICS, 2022, 23(1): 232.
- [32] ALBERT M A, STAGGERS J, CHEW P, et al. The pravastatin inflammation CRP evaluation (PRINCE): rationale and design.[J]. AMERICAN HEART JOURNAL, 2001.
- [33] ALBERT M A, DANIELSON E, RIFAI N, et al. Effect of Statin Therapy on C-Reactive Protein Levels[J]. JAMA-JOURNAL OF THE AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION, 2001.

-
- [34] AUTHORS T F M, ESC C F P G, ESC N C S. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk[J]. ATHEROSCLEROSIS, 2019, 290: 140-205.
- [35] YUAN C, ZHOU L, CHENG J, et al. Statins as potential therapeutic drug for asthma?[J]. RESPIRATORY RESEARCH, 2012, 13(1): 108.
- [36] KOUSHKI K, SHAHBAZ S K, MASHAYEKHI K, et al. Anti-inflammatory Action of Statins in Cardiovascular Disease: the Role of Inflammasome and Toll-Like Receptor Pathways[J]. CLINICAL REVIEWS IN ALLERGY & IMMUNOLOGY, 2021, 60(2): 175-199.
- [37] HIRSCH H A, ILIOPoulos D, TSICHLIS P N, et al. Metformin selectively targets cancer stem cells, and acts together with chemotherapy to block tumor growth and prolong remission[J]. CANCER RESEARCH, 2009, 69(19): 7507-7511.
- [38] DOWLING R J O, ZAKIKHANI M, FANTUS I G, et al. Metformin inhibits mammalian target of rapamycin-dependent translation initiation in breast cancer cells[J]. CANCER RESEARCH, 2007, 67(22): 10804-10812.
- [39] LIU B, FAN Z, EDGERTON S M, et al. Metformin induces unique biological and molecular responses in triple negative breast cancer cells[J]. Cell cycle (Georgetown, Tex.), 2009, 8(13): 2031-2040.
- [40] LIBBY G, DONNELLY L A, DONNAN P T, et al. New users of metformin are at low risk of incident cancer: a cohort study among people with type 2 diabetes.[J]. DIABETES CARE, 2009.
- [41] PANFOLI I, PUDDU A, BERTOLA N, et al. The Hormetic Effect of Metformin: "Less Is More"? [J]. INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES, 2021, 22(12): 6297.
- [42] DAVEY SMITH G, HEMANI G. Mendelian randomization: genetic anchors for causal inference in epidemiological studies[J]. HUMAN MOLECULAR GENETICS, 2014, 23(R1): R89-R98.
- [43] TIAN T, LI S, HU S, et al. Causal inference of the effect of plasma proteins on the incidence of oral cancer: two-sample Mendelian randomization[J]. BMC Oral Health, 2024, 24(1): 1049.
- [44] BENNETT D A, HOLMES M V. Mendelian randomisation in cardiovascular research: an introduction for clinicians[J]. Heart (British Cardiac Society), 2017, 103(18): 1400-1407.
- [45] ROSOFF D B, BELL A S, WAGNER J, et al. Assessing the Impact of PCSK9 and HMGCR Inhibition on Liver Function: Drug-Target Mendelian Randomization Analyses in Four Ancestries[J]. Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology, 2024, 17(1): 29-40.
- [46] BARRY C S, WALKER V M, BURDEN C, et al. Effectiveness and safety of drugs in pregnancy: evidence from drug target Mendelian randomization[J]. medRxiv - Pharmacology and Therapeutics, 2023.
- [47] LARSSON S C, MICHAËLSSON K, BURGESS S. Mendelian randomization in the bone field[J]. BONE, 2019, 126: 51-58.
- [48] BOWDEN J, DAVEY SMITH G, HAYCOCK P C, et al. Consistent Estimation in Mendelian Randomization with Some Invalid Instruments Using a Weighted Median Estimator[J]. GENETIC EPIDEMIOLOGY, 2016, 40(4): 304-314.
- [49] HOU L, YU Y, SUN X, et al. Causal mediation analysis with multiple causally non-ordered and ordered mediators based on summarized genetic data[J]. STATISTICAL METHODS IN MEDICAL RESEARCH, 2022.
- [50] ZHAO J V, SCHOOLING C M. Genetically predicted sex hormone binding globulin and ischemic heart disease in men and women: a univariable and multivariable Mendelian randomization study[J]. Scientific Reports, 2021, 11(1): 23172.
- [51] HEMANI G, ZHENG J, ELSWORTH B, et al. The MR-Base platform supports systematic causal inference across the human genome[J]. eLife, 2018, 7: e34408.
- [52] HUANG W, XIAO J, JI J, et al. Association of lipid-lowering drugs with COVID-19 outcomes from a Mendelian randomization study[J]. eLife, 2021, 10: e73873.

- [53] SANDHU M S, DEBENHAM S L, BARROSO I, et al. Mendelian randomisation studies of type 2 diabetes: future prospects[J]. DIABETOLOGIA, 2008, 51(2): 211-213.
- [54] BURGESS S, BUTTERWORTH A, THOMPSON S G. Mendelian randomization analysis with multiple genetic variants using summarized data[J]. GENETIC EPIDEMIOLOGY, 2013, 37(7): 658-665.
- [55] DONG S, ZHANG K, GUO Y, et al. Phenome-wide investigation of the causal associations between childhood BMI and adult trait outcomes: a two-sample Mendelian randomization study[J]. Genome Medicine, 2021, 13(1): 48.

The Core Application and Practical Value of Mendelian Randomisation in Drug Target Research

DONG Shuai, ZHANG Jihua, YANG Tianze*

(College of Science and Technology Changchun Jilin, Changchun 130600, China)

Abstract: Mendelian randomisatio (MR) has demonstrated critical practical value in drug target research as a causal inference tool leveraging genetic variation. By employing genetic variation as an instrumental variable to simulate randomised controlled trials, MR circumvents confounding factors and reverse causality issues inherent in traditional observational studies, providing low-cost, highly reliable evidence for drug target development. This systematic review examines the current application of MR across three core domains: drug target identification and validation, drug repurposing, and safety assessment. Through exemplary cases in cardiovascular disease, metabolic disorders, and neurodegenerative diseases, it elucidates MR's mechanisms and practical outcomes in screening potential drug targets, expanding indications for existing drugs, and providing early warnings of drug safety risks. Concurrently, it analyses MR's unique advantages and challenges within these core applications, offering methodological guidance for future research. By 2025, MR had facilitated the validation of 18 drug targets progressing to Phase II/III clinical trials and driven the expansion of new indications for three classes of existing drugs, significantly enhancing clinical development success rates. This review aims to provide drug development practitioners with a comprehensive overview of MR's core applications, highlighting its pivotal role as a bridge between fundamental research and clinical translation.

Keywords: Mendelian randomisation; Drug target research; Target validation; Drug repurposing; Safety assessment