

孟德尔随机化在心血管疾病药物靶点筛选中的进展研究

张永波

河南省胸科医院，河南省郑州市，450003；

摘要：心血管疾病是全球人类健康的重大威胁，研发新型有效药物对于改善患者预后至关重要。孟德尔随机化作为一种新兴的分析方法，在心血管疾病药物靶点筛选中具有独特优势。本文从孟德尔随机化基础、其在心血管疾病药物靶点筛选中的应用优势、具体研究进展以及局限性等方面进行综述，旨在为心血管疾病药物研发提供新思路 and 方向。

关键词：孟德尔随机化；心血管疾病；药物靶点筛选

DOI：10.69979/3029-2808.25.04.052

引言

心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 作为全球人类健康的重大威胁，占据着导致死亡的首位之一，每年众多人口都因不同种类的心血管问题而结束生命^[1, 2]。尽管现代医学在心血管疾病的诊断、治疗等方面取得了显著进步，但其高发病率、高死亡率以及高致残率的现状仍未得到根本改变^[3]。心血管疾病的治疗药物开发面临新型性、有效性与安全性的多重挑战，成为医疗领域亟需攻克难题。

药物研发是一个漫长、复杂且耗费巨大的过程，其中药物靶点的筛选与确定是关键环节之一。传统的药物靶点筛选方法多依赖于细胞实验、动物实验以及临床观察等，这些方法存在一定局限性，如易受混杂因素干扰、可能存在反向因果关系等，导致部分基于传统方法确定的靶点在后续临床试验中失败^[4]。孟德尔随机化分析方法的出现为药物靶点筛选提供了新的视角和手段。

1 孟德尔随机化基础

1.1 原理阐述

以遗传学为基础的分析方法即孟德尔随机化 (Mendelian randomization, MR)，其关键理念在于将基因变异当作工具变量，以判定特定暴露因素与疾病结果之间是否具有因果关系^[5]。根据孟德尔遗传定律，在精子和卵子形成过程中，等位基因的分配是随机的，这种随机分配类似于随机对照试验中的随机分组，因此基因型可以作为工具变量，帮助研究者推断环境暴露或表型与疾病之间的因果关系^[6]。在心血管疾病药物靶点筛选中，若想探究某一血液指标（如胆固醇水平）与心血管疾病发生风险之间是否存在因果关系，可选择与该血液指标

相关的基因变异作为工具变量，通过分析基因变异与心血管疾病结局之间的关联，进而推断胆固醇水平与心血管疾病之间的因果效应，为胆固醇相关药物的研发提供理论依据^[7, 8]。

1.2 分析方法

1.2.1 逆方差加权法

逆方差加权法 (Inverse variance weighted method, IVW) 是 MR 分析中最常用的方法之一，其基本原理是将每个工具变量（基因变异）视为一个独立的“估计量”，通过加权平均的方式对各个工具变量的因果效应估计值进行汇总，权重为各工具变量估计值的方差倒数^[9, 10]。IVW 在工具变量与暴露因素的关联较强，且不存在多效性（即工具变量不通过其他途径影响疾病结局）等假设条件满足时，能够提供较为准确的因果效应估计值^[11]。

1.2.2 加权中位数法

加权中位数法的关键特性在于依据权重对各工具变量的因果效应估计值进行排序，取中位数作为汇总估计值，其优势在于对于工具变量中存在部分违背 MR 假设（如存在多效性或弱工具变量）的情况具有一定的稳健性，即使有一定比例的工具变量存在偏差，只要大多数工具变量是有效的，该方法仍能提供较为可靠的估计结果^[12]。

1.2.3 MR-Egger 回归

MR-Egger 回归不仅能够估计暴露因素与疾病的因果效应，还可以检测工具变量的多效性。其基本思想是假设工具变量的多效性效应与工具变量的强度（与暴露因素的关联程度）无关，通过构建回归模型，将工具变

量的效应分解为与暴露因素相关的部分和与多效性相关的部分,从而能够在一定程度上校正因多效性导致的偏倚,适用于可能存在多效性问题的情况^[13]。

1.3 数据来源

1.3.1 全基因组关联研究数据库

全基因组关联研究 (Genome-wide association study, GWAS) 是近年来在遗传学研究领域广泛开展的一种大规模、高通量的研究方法,通过分析大量个体的基因型数据与表型数据,能够识别出与特定疾病或性状相关的基因变异^[14]。国际著名的 GWAS 数据库包括欧洲生物样本库、国际冠心病联盟等,这些数据库包含了大量心血管疾病患者及相关健康对照人群的基因组数据,以及丰富的临床表型信息,如血脂水平、血压水平、血糖水平等,为 MR 分析提供了海量的基因变异与暴露因素、疾病结局之间的关联数据^[15, 16]。

1.3.2 功能基因组学数据库

除了 GWAS 数据库,功能基因组学数据库也为 MR 研究提供了重要补充。基因表达数据库 (如 GTEx 数据库) 包含了不同组织和细胞类型中的基因表达水平数据,有助于研究基因变异如何通过影响基因表达进而作用于疾病相关靶点^[17]。蛋白质相互作用数据库,例如 STRING 数据库^[18],则提供了蛋白质相互作用网络的资讯,在领悟基因变异所影响的生物学途径及机制方面都意义非凡,在筛选药物靶点时能够从功能层面评估基因变异与疾病之间的关联^[19]。

2 孟德尔随机化在心血管疾病药物靶点筛选中的应用优势

2.1 克服混杂因素

在心血管疾病的研究中,存在众多混杂因素,这些混杂因素可能同时影响暴露因素和疾病结局,导致传统观察性研究难以准确判断两者之间的真实关系^[20]。研究表明,年龄、性别、生活方式 (如吸烟、饮酒、运动习惯)、社会经济地位等都与心血管疾病的发病风险密切相关,并且可能与一些暴露因素 (如血脂水平) 也存在关联^[20, 21]。而 MR 分析利用遗传变异作为工具变量,基因在受精卵形成时即被随机分配,不受个体生活方式、环境因素等后天因素的影响,因此能够在本质上控制混杂因素的干扰^[22]。

2.2 明确因果关系

传统相关性研究只能发现暴露因素与疾病结局之间的关联,但无法确定这种关联是因果关系还是仅仅是伴随现象。MR 分析基于遗传学原理,通过工具变量方法,可以在一定程度上推断因果关系的方向^[23]。如果一个基因变异与暴露因素相关,并且与疾病结局相关,同时满足 MR 的假设条件 (工具变量仅通过暴露因素影响疾病结局,工具变量与混杂因素独立等),则可以认为该暴露因素与疾病之间存在因果关联。

3 基于孟德尔随机化的具体心血管疾病药物靶点筛选研究进展

3.1 脂质代谢相关靶点

3.1.1 经典靶点的验证与深化——PCSK9 基因

PCSK9 基因是胆固醇代谢研究领域的经典靶点,PCSK9 能通过降解低密度脂蛋白受体,干扰低密度脂蛋白胆固醇的清除,致使血液中低密度脂蛋白胆固醇水平上升,进而加大心血管疾病风险^[24]。MR 分析进一步验证了 PCSK9 基因变异与 LDL-C 水平以及心血管疾病发病风险之间的因果关系。研究发现,携带 PCSK9 降低功能基因变异的个体,其 LDL-C 水平相对较低,心血管疾病发生风险也显著降低,这为以 PCSK9 为靶点的药物研发提供了坚实的遗传学证据^[25]。

基于 PCSK9 的单克隆抗体药物 (如阿利库单抗、依洛尤单抗) 已在临床广泛应用,其显著降低了高胆固醇血症患者的心血管事件发生率。MR 分析还对这些药物的长期疗效和安全性进行了预后评估,为药物的优化使用提供了参考依据,进一步深化了对 PCSK9 靶点在心血管疾病治疗中作用的认识。

3.1.2 新靶点的发现——ANGPTL3 和 GALNT2 基因

ANGPTL3 基因编码的血管生成素样蛋白 3 在脂质代谢过程中发挥重要作用,参与调节胆固醇和甘油三酯的合成与转运^[26]。MR 研究发现 ANGPTL3 基因变异与血液中 LDL-C 和甘油三酯水平存在因果关联,进而增加心血管疾病风险^[27]。动物实验和小规模临床研究表明,抑制 ANGPTL3 的活性可以降低血脂水平,为开发新型降脂药物提供了潜在靶点^[28],目前针对 ANGPTL3 的小分子抑制剂和单克隆抗体药物研发已进入临床试验阶段。

GALNT2 基因编码的 N-乙酰葡萄糖胺基转移酶 2 参与 O-连接糖基化修饰过程,影响蛋白质的功能和稳定性^[29]。MR 分析揭示 GALNT2 基因变异与 HDL-C (高密度脂蛋白胆固醇) 水平以及心血管疾病风险之间的因果效应。

深入研究发现 GALNT2 可以调节胆固醇逆转运相关的蛋白质功能,对维持胆固醇代谢平衡具有重要作用^[30],以 GALNT2 为靶点的药物研发有望为提高 HDL-C 水平、降低心血管疾病风险开辟新途径。

3.2 炎症相关靶点

3.2.1 炎症因子的因果作用——IL-6 和 IL-1 β

于心血管疾病而言,白细胞介素-6 (Interleukin-6, IL-6) 及白细胞介素-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β) 乃关键的炎症因子。既往观察性研究发现炎症标志物水平升高与心血管疾病不良预后相关,但难以确定因果关系^[31]。MR 分析通过选择与 IL-6 和 IL-1 β 相关基因变异作为工具变量,证实 IL-6 和 IL-1 β 水平升高与心血管疾病发生风险之间存在因果关联^[32]。这一发现支持了炎症在心血管疾病发生发展中的关键致病作用,为研发针对炎症因子的治疗药物提供了理论依据。

3.2.2 炎症通路相关基因——CRP 基因

在炎症期间,C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 这种由肝脏产生的急性时相反应蛋白会增多,其水平上升常被视为炎症的一个标志^[33]。MR 研究以 CRP 基因变异为工具变量,深入分析 CRP 与心血管疾病之间的因果关系。研究表明,CRP 水平升高可能经由促使血管内皮细胞受损以及加快动脉粥样硬化斑块生成等方式,提升心血管疾病的风险概率^[34]。对 CRP 信号通路的深入研究有助于发现新的药物靶点,开发 CRP 特异性拮抗剂或抑制 CRP 下游信号通路的药物,可能为心血管疾病的治疗提供新策略。

3.3 血糖代谢相关靶点

3.3.1 2 型糖尿病与心血管疾病的关联靶点——GLP-1 受体相关基因

研究表明,2 型糖尿病 (Type 2 diabetes, T2DM) 是引发心血管疾病的危险因素之一。GLP-1 受体激动剂是新型降糖药,除出色控糖功效外,诸多临床研究证实其对心血管系统也有保护作用^[35]。孟德尔随机化分析借助与 GLP-1 受体相关的基因变异作为工具变量,确认了 GLP-1 信号通路的激活与降低心血管疾病风险存在因果关联,其机制可能包括改善胰岛素敏感性、减轻体重、降低血压、抗炎和抗氧化应激等多种途径^[36]。

3.3.2 胰岛素抵抗相关靶点——相关基因研究

T2DM 和心血管疾病共有的病理生理基础是胰岛素抵抗。MR 研究通过分析胰岛素抵抗相关的基因变异

(如胰岛素受体底物 1 和 2 基因变异),探讨胰岛素抵抗与心血管疾病风险的因果关联。研究发现,胰岛素抵抗相关基因变异与心血管疾病发生风险之间存在显著关联,提示改善胰岛素抵抗可能是降低心血管疾病风险的重要策略^[37]。

3.4 其他潜在靶点

3.4.1 心脏纤维化相关靶点——MD2 基因

心脏纤维化病变是心血管疾病进展中的关键病变机制,致使心脏结构与功能出现异常^[38]。MD2 基因在心脏纤维化发生机制中具有重要作用,研究发现其可通过调节炎症反应和细胞外基质代谢影响心脏纤维化进程^[38]。针对 MD2 的小分子抑制剂和基因治疗等研究正在探索中,有望为心血管疾病的治疗提供新策略。

3.4.2 多组学整合发现的靶点——PSRC1 基因

随着多组学技术的发展,结合蛋白质组学、代谢组学等数据与 MR 分析,PSRC1 基因被发现与中等密度脂蛋白水平相关,并且与冠心病发生风险存在因果关联^[39]。PSRC1 基因借助调控与脂蛋白代谢相关的蛋白质表达,干预血脂代谢,左右冠心病的起病及病情进展^[40]。这一发现丰富了对血脂代谢相关靶点的了解,为开发 PSRC1 为靶点的调脂药物带来新路径。

4 总结

孟德尔随机化作为一种新兴的遗传学分析方法,在心血管疾病药物靶点筛选领域展现出了巨大的应用潜力和价值。从克服传统研究方法的局限性,到在脂质代谢、炎症、血糖代谢等多个方面成功筛选出一系列具有潜力的药物靶点,MR 方法为心血管疾病的治疗提供了新的方向和希望。然而,其在应用过程中也面临着诸多局限性和挑战,需要不断优化方法学、加强与其他技术的融合以及注重临床转化等多方面的努力。随着科学技术的不断进步和研究的不断深入,相信孟德尔随机化将在心血管疾病药物研发领域发挥更加重要的作用,为改善心血管疾病患者的预后和生活质量做出更大贡献。

参考文献

- [1] GOLDSBOROUGH E, 3RD, OSUJI N, BLAHA M J. Assessment of Cardiovascular Disease Risk: A 2022 Update[J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2022, 51 (3): 483-509.
- [2] SIASOS G, BLETSA E, STAMPOULOGLOU P K, et al. M

- icroRNAs in cardiovascular disease[J]. *Hellenic J Cardiol*, 2020, 61(3): 165-73.
- [3] RESTREPO TIQUE M, ARAQUE O, SANCHEZ-ECHEVERRI L A. Technological Advances in the Diagnosis of Cardiovascular Disease: A Public Health Strategy [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2024, 21(8).
- [4] SCHENONE M, DANČÍK V, WAGNER B K, CLEMONS P A. Target identification and mechanism of action in chemical biology and drug discovery[J]. *Nat Chem Biol*, 2013, 9(4): 232-40.
- [5] LARSSON S C, BUTTERWORTH A S, BURGESS S. Mendelian randomization for cardiovascular diseases: principles and applications [J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(47): 4913-24.
- [6] 杜凯豪-, 侯立朝-, 罗兰明慧-, et al. -孟德尔随机化在胰腺癌研究中的应用现状与展望[J]. -临床肝胆病杂志, 2024, -40(-10): -2127.
- [7] NAVARESE E P, VINE D, PROCTOR S, et al. Independent Causal Effect of Remnant Cholesterol on Atherosclerotic Cardiovascular Outcomes: A Mendelian Randomization Study [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2023, 43(9): e373-e80.
- [8] LEE P C, JUNG I H, THUSSU S, et al. Instrumental variable and colocalization analyses identify endotrophin and HTRA1 as potential therapeutic targets for coronary artery disease [J]. *iScience*, 2024, 27(7): 110104.
- [9] LI J, ZENG Y, ZHANG D. Association between gynecological cancers and female infertility: insights from bidirectional Mendelian randomization analysis [J]. *BMC Womens Health*, 2025, 25(1): 191.
- [10] 段圆圆, 饶泽辉, 邹志明. 骨关节炎和阿尔茨海默病关系的双向孟德尔随机化研究[J]. *老年医学研究*, 2024, 5(05): 28-32.
- [11] BOEHM F J, ZHOU X. Statistical methods for Mendelian randomization in genome-wide association studies: A review [J]. *Comput Struct Biotechnol J*, 2022, 20: 2338-51.
- [12] 南霜, 郑王. 宫颈癌与免疫细胞表型的孟德尔随机化研究[J]. 2025.
- [13] 徐艺耘, 刘振球, 樊虹, et al. MR-Egger 回归在孟德尔随机化分析中的应用[J]. *复旦学报(医学版)*, 2021, 48(6): 804-9.
- [14] WILLIS S C, HORN R L, HESS J E, et al. Heritability and genomic basis of age-at-maturity in Chinook Salmon [J]. *J Hered*, 2025.
- [15] SHASHKOVA T I, GOREV D D, PAKHOMOV E D, et al. The GWAS-MAP platform for aggregation of results of genome-wide association studies and the GWAS-MAP|homo database of 70 billion genetic associations of human traits [J]. *Vavilovskii Zhurnal Genet Selektcii*, 2020, 24(8): 876-84.
- [16] BECK T, SHORTER T, BROOKES A J. GWAS Central: a comprehensive resource for the discovery and comparison of genotype and phenotype data from genome-wide association studies [J]. *Nucleic Acids Res*, 2020, 48(D1): D933-d40.
- [17] The Genotype-Tissue Expression (GTEx) project [J]. *Nat Genet*, 2013, 45(6): 580-5.
- [18] VON MERING C, HUYNEN M, JAEGGI D, et al. STRING: a database of predicted functional associations between proteins [J]. *Nucleic Acids Res*, 2003, 31(1): 258-61.
- [19] FAROOQ Q U A, SHAUKAT Z, AIMA S, LI C H. Protein-protein interactions: Methods, databases, and applications in virus-host study [J]. *World J Virol*, 2021, 10(6): 288-300.
- [20] LITTLE M P, BOERMA M, BERNIER M O, et al. Effects of confounding and effect-modifying lifestyle, environmental and medical factors on risk of radiation-associated cardiovascular disease [J]. *BMC Public Health*, 2024, 24(1): 1601.
- [21] AIN Q U, SARFRAZ M, PRAESTI G K, et al. Confounders in Identification and Analysis of Inflammatory Biomarkers in Cardiovascular Diseases [J]. *Biomolecules*, 2021, 11(10).
- [22] 吴含, 李长清. 孟德尔随机化在神经病学研究中的应用进展 [J]. *临床医学进展*, 2024, 14(7): 380

- 8.
- [23]YU X, CHEN Y, LEI L, et al. Mendelian randomization analysis of blood metabolites and immune cell mediators in relation to GVHD and relapse [J].
- [24]BAO X, LIANG Y, CHANG H, et al. Targeting proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9): from bench to bedside [J].
- [25]CHAPMAN M J, STOCK J K, GINSBERG H N. PCSK9 inhibitors and cardiovascular disease: heralding a new therapeutic era [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2015, 26(6): 511-20.
- [26]WATTS G F, SCHWABE C, SCOTT R, et al. RNA interference targeting ANGPTL3 for triglyceride and cholesterol lowering: phase 1 basket trial cohorts [J].
- [27]GOBEIL É, BOURGAULT J, MITCHELL P L, et al. Genetic inhibition of angiotensin-like protein-3, lipids, and cardiometabolic risk [J]. *Eur Heart J*, 2024, 45(9): 707-21.
- [28]GUSAROVA V, ALEXA C A, WANG Y, et al. ANGPTL3 blockade with a human monoclonal antibody reduces plasma lipids in dyslipidemic mice and monkeys [J]. *J Lipid Res*, 2015, 56(7): 1308-17.
- [29]MERCANOGLU B, WASCHKOWSKI S-A, NEUBURG E, et al. GalNT2-mediated O-glycosylation affects pancreas development and function in mice [J].
- [30]DI PAOLA R, MARUCCI A, MANGIACOTTI D, et al. Leveraging Genetics to Address the Role of GALNT2 on Atherogenic Dyslipidemia [J]. *Adv Biol (Weinh)*, 2023, 7(9): e2200319.
- [31]MAZHAR F, FAUCON A L, FU E L, et al. Systemic inflammation and health outcomes in patients receiving treatment for atherosclerotic cardiovascular disease [J]. *Eur Heart J*, 2024, 45(44): 4719-30.
- [32]MEHTA N N, DEGOMA E, SHAPIRO M D. IL-6 and Cardiovascular Risk: A Narrative Review [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2024, 27(1): 12.
- [33]GAMA A P, SANTOS I S, OLMOS R D, et al. C-reactive protein as an inflammatory marker of acute infections outside intensive care settings: case report and evidence-based literature review [J]. *Autops Case Rep*, 2011, 1(4): 3-9.
- [34]ARROYO-ESPLIGUERO R, VIANA-LLAMAS M C, SILVA-OBREGÓN A, AVANZAS P. The Role of C-reactive Protein in Patient Risk Stratification and Treatment [J]. *Eur Cardiol*, 2021, 16:e28.
- [35]杨懿, 高新, 宋海峰. GLP-1 受体激动剂的临床研究进展 [J]. *中国新药杂志*, 2015, 24(19): 6.
- [36]MAHAPATRO A, BOZORGI A, OBULAREDDY S U J, et al. Glucagon-like peptide-1 agonists in cardiovascular diseases: a bibliometric analysis from inception to 2023 [J]. *Ann Med Surg (Lond)*, 2024, 86(11): 6602-18.
- [37]SEVILLA-GONZÁLEZ M, SMITH K, WANG N, et al. Heterogeneous effects of genetic variants and traits associated with fasting insulin on cardiometabolic outcomes [J].
- [38]张婧, 魏志梁, 王云立, 孙守刚. 心肌纤维化发病机制研究进展 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2024, 16(2): 253-6.
- [39]CHAI T, WANG Z, YANG X, et al. PSRC1 May Affect Coronary Artery Disease Risk by Altering CELSR2, PSRC1, and SORT1 Gene Expression and Circulating Granulin and Apolipoprotein B Protein Levels [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 763015.
- [40]HOUSHMAND G, ALEMZADEH-ANSARI M J, MAZLOUM ZADEH S, et al. Polymorphism of rs599839 in the PSRC1 gene is associated with coronary artery disease in an Iranian population [J]. *J Cardiovasc Thorac Res*, 2023, 15(3): 168-73.