中国科学: 生命科学 2026 年 第 56 卷 第 8 期: 1777 ~ 1785
SCIENTIA SINICA Vitae lifecn.scichina.com
《中国科学》杂志社 SCIENCE CHINA PRESS
评 述 青年科学家专栏

PheWAS-TTE: 一种用于识别药物额外获益或潜在风险的创新方法学框架

周田俊克[1,2,3], 梁定发[1,2,3], 刘昊[1,2,3], 赵婷婕[1,3], 魏捷[4,5], 吕厚辰[1,3*]

1. 中国人民解放军总医院骨科医学部, 北京 100039
2. 中国人民解放军医学院, 北京 100039
3. 国家骨科与运动康复临床医学研究中心, 北京 100039
4. 中南大学湘雅医院骨科, 长沙 410008
5. 中南大学湘雅公共卫生学院, 长沙 410008
* 联系人, E-mail: houchenlv@163.com

收稿日期: 2025-12-13; 接受日期: 2026-02-27; 网络版发表日期: 2026-07-16
国家自然科学基金(批准号: 82422045)、北京市卫生健康委员会首都卫生发展科研专项基金(批准号: 2024-2-5052)和北京市自然科学基金(批准号: 7262117)资助

摘要 药物研发周期长、成本高, “老药新用”是一种潜在替代方案, 但目前尚缺乏药物额外获益与潜在风险的系统评价方法. 本文提出PheWAS-TTE研究框架, 通过整合全表型组关联分析(phenome wide association study, PheWAS)与目标试验模拟(target trial emulation, TTE), 为现有药物的“潜在适应症发现-人群疗效验证”提供一种解决思路. 该研究框架首先利用PheWAS高通量筛选的优势, 发现遗传特征与多种表型的关联, 锁定目标药物可能存在的额外获益与潜在风险, 然后利用TTE方法对候选药物与潜在表型之间的关联进行人群层面的验证. 这一“发现-验证”双阶段设计可有效规避单纯遗传学证据中潜在的多效性偏倚, 也能弥补传统观察性研究在药效发现方面通量较低的局限, 为拓展已上市药物适应症提供一种新方法.

关键词 全表型组关联研究, 目标试验模拟, 药物额外获益, 药物潜在风险, 方法学框架

药物研发是一个复杂且耗时的过程, 普遍存在周期长、成本高、失败风险大等困难. 据美国FDA统计, 临床药物开发平均周期为6.5~10年[1], 整体成功率仅为10%~15%[2], 单一药物的平均成本则高达1.7亿~5.2亿美元[3]. 新药研发面临的核心困境在于, 前期难以准确预测药物疗效以及潜在不良反应, 导致大量资源投入后常因安全性问题被迫中止. 在这一背景下, “老药新用”策略作为一种补充手段, 受到广泛关注[4].

探索已获批药物的新适应症, 在药物研发过程中具有独特的优势. 这类药物通常已积累较为充分的安全性证据, 一旦能够证实其具有额外获益或潜在风险, 则更容易实现临床转化或指导决策. 然而, 目前“老药新用”的评价体系仍沿用传统的新药评价体系, 例如严格遵循临床随机对照试验(randomized controlled trial, RCT), 尚缺少针对“老药”额外获益或潜在风险的高效评估方法.

引用格式: 周田俊克, 梁定发, 刘昊, 等. PheWAS-TTE: 一种用于识别药物额外获益或潜在风险的创新方法学框架. 中国科学: 生命科学, 2026, 56: 1777–1785
Zhou T J K, Liang D F, Liu H, et al. PheWAS-TTE: an innovative framework for identifying drugs additional benefits and potential risks (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2026, 56: 1777–1785, doi: 10.1360/SSV-2025-0298

© 2026《中国科学》杂志社 www.scichina.com
https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0298

随着多表型自然人群队列建设不断完善，多维度的生物信息为药效评价领域注入活力. 以英国生物银行(UK Biobank, UKB)为代表的多组学队列，实现遗传信息与复杂表型的深度整合，为解析药物的生物学效应提供新的路径[5]. 全表型组关联研究(phenome wide association study, PheWAS)通过解析队列中的遗传变异与多个表型的关联，间接提示药物的生物学效应[6]. 药物靶基因的功能相关变异(如靶基因的错义突变等)可作为药物干预的天然模拟, 携带这类变异特征的个体与接受药物治疗的个体具有一定的相似性. 因此，使用这类变异作为遗传工具变量模拟药物暴露分组，借助于统计分析方法，可以定量评价不同分组的表型变化, 为药物额外获益和潜在风险提供证据[7].

然而，PheWAS所识别的间接关联并不能作为药物真实效应的直接证据，仍需来自人群水平的高质量证据作为支撑. 既往有学者提出采用孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)作为证据补充. 该方法的核心优势在于，借助遗传工具变量有效规避传统观察性研究的混杂偏倚，从而间接推断药物暴露与结局之间的因果关系. 由于MR与PheWAS通常都采用遗传工具变量进行分析, 二者常联合运用. 然而, 也正是这一共性, 导致它们在药效评价上存在缺陷: 即MR-PheWAS框架中的“药效模拟”与“真实药物治疗效果”并不完全一致，遗传药物模拟仅能反映靶基因在终身水平上的长期效应，而真实药物治疗效果则是疾病状态下阶段性的药物作用. 因此, MR的联用可能导致研究结论无法反映真实用药效果.

目标试验模拟(target trial emulation, TTE)为真实世界研究提供一种重要的因果推断框架，它将RCT的核心原则拓展到观察性研究中，有效提升观察性研究的可靠性. TTE通常借助真实世界医疗大数据开展, 例如通过电子医疗记录(electronic health records, EHR)分析药物干预与临床结局之间的关系，在人群层面提供候选药物额外获益或潜在风险的真实世界参考证据. Wang等人[8]系统比较了基于TTE研究框架的“模拟RCT”与已完成“真实RCT”的差异，发现对标RCT标准的条件时，两者效应呈现一定的一致性(皮尔森系数r=0.82, 约66%的结果与估计方向或趋势相符), 当模拟RCT与真实RCT实施要点进一步接近时，其一致性可进一步提高(皮尔森系数r=0.96)，上述研究结果提示: 基于TTE框架的观察性研究有望在RCT无法开展时提供可靠的真实世界证据.

基于此，本研究提出一种PheWAS-TTE研究框架, 该框架通过融合遗传学驱动的药效发现与人群数据的关联验证, 实现跨维度证据的优势互补. 该研究框架首先利用PheWAS高通量筛选优势，系统扫描遗传变异与多种表型的关联，锁定候选药物的额外获益或潜在风险，然后利用TTE方法对这种关联发现进行人群层面的验证. 相较于单一维度研究方法，这一“发现-验证”双阶段设计在一定程度上解决传统方法的局限: 可有效规避单纯遗传学证据中潜在的多效性偏倚，也能弥补传统观察性研究在药效发现方面通量较低的局限, 为拓展已上市药物适应症提供一种新方法.

1 PheWAS-TTE框架

PheWAS-TTE研究框架的优势在于其融合遗传学驱动的药效发现与真实世界医疗大数据的关联验证, 实现跨维度证据的优势互补，上述两阶段“关联发现-人群验证”研究框架为药物的额外获益与潜在风险评估提供可靠的解决方案.

首先，自然人群队列拥有高质量的多维度表型数据，其中具有代表性的人群队列为UKB队列. 该队列自2006年起，在10年间收集了50万名年龄介于37~73岁的志愿者的详实信息，涵盖遗传信息、生物标志物、医疗记录、医学影像等[9]. 此外, 美国国立卫生研究院(National Institutes of Health, NIH)主导的All of Us研究计划、中国嘉道理生物银行、爱沙尼亚生物样本库、日本生物银行等，均同时拥有遗传信息、医疗记录以及随访数据等多维度数据. PheWAS方法依托此类数据优势，借助遗传变异实现药物额外获益及潜在风险的高通量发现.

作为药物相关PheWAS分析的一个典型案例，白介素6受体(interleukin-6 receptor, IL-6R)抑制剂相关的研究充分展现表型组数据在高通量探索药物效应中的优势. IL-6R抑制剂已获批用于类风湿性关节炎治疗, 而IL-6R信号通路作为免疫反应激活、组织修复及代谢稳态的核心通路，其抑制效应可能在更广泛的炎性疾病中具有潜在治疗价值. 借助多中心表型组数据, 多项PheWAS研究已实现对其额外效应的高通量挖掘: Cai等人[10]使用美国百万退伍军人计划(Million Veteran Program, MVP)数据发现, IL-6R基因功能相关变异

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0298

与冠心病和主动脉瘤的患病风险降低相关，且通路抑制可能伴随血红蛋白水平升高，结论在范德比尔特大学生物银行和UKB中得到验证; Georgakis团队[11]进一步扩展工具变量选取策略, 通过BioMe等多库数据, 发现IL-6R通路抑制与动脉粥样硬化、缺血性心脏病、腹主动脉瘤及2型糖尿病的患病风险降低相关, 但也可能增加蜂窝织炎、上肢脓肿、泌尿道感染、女性不孕、红斑性疾病以及特应性皮炎的潜在发生风险; 而最近, Wang等人[12]利用PheWAS亚组分析揭示IL-6R抑制效应在人群间的异质性. 相较于欧洲裔, 非洲裔人群中IL-6R抑制与2型糖尿病发生风险降低的关联更显著. 另外, 其他研究者也通过孟德尔随机化的方法推断出IL-6R抑制可能与升高肺结核[13], 降低特异性皮肤炎症相关[14](图1).

然而, 通过药物PheWAS得出的表型组显著关联存在四种可能解释[15]: (ⅰ) 真正的跨表型组关联, 即药物疗效和其他表型独立受到共享生物学机制的基因位点影响; (ⅱ) 药物靶向治疗疾病所产生的共病关联: 例如, 类风湿性关节炎本身同骨质疏松存在共病关系, 这种关系可能介导药物与新表型的关联，但这并不能作为IL-6R抑制剂可治疗骨质疏松的证据; (ⅲ) 由生物银行共同环境暴露导致的隐匿性表型关联，这可能使药物在PheWAS中呈现出多种性状因同一环境暴露而产生的关联; (ⅳ) 因表型编码差异导致的虚假关联，例如，国际疾病分类第九版临床修订本(ICD-9-CM)并不区分1型糖尿病和2型糖尿病, 而两者的病因实则不同.

正是由于这些显著关联背后解释存在复杂性，单纯凭借PheWAS的高通量发现难以确保结论可靠，必须借助其他推断方法进行验证. 因此，在既往的MR-PheWAS结构中，MR从因果推断角度对PheWAS的关联补充证据. 然而, MR仅依赖遗传性证据可能因不恰当的工具变量选择, 产生水平多效性偏倚, 从而影响结果的可靠性[16]. 此外, MR-PheWAS框架本质上代表药物靶基因水平终生效应，无法提供可直接用于循证转化的证据. 相比之下, TTE利用EHR中的处方数据, 从药物实际应用层面提供补充解决方案，在“关联-发现”基础上进行人群水平的补充验证. 在疗效评价方面, TTE展现出相对于MR的独特优势: 在RCT-DUPLICATE项目的长期跟踪研究中, 若严格模拟RCT的实施要点, TTE的结果与真实RCT结论可以一致, 异质性可以从1.9显著降低到接近于1(无异质性)[17,18]. 现有的证据表明, PheWAS-TTE具有可行的实践基础.

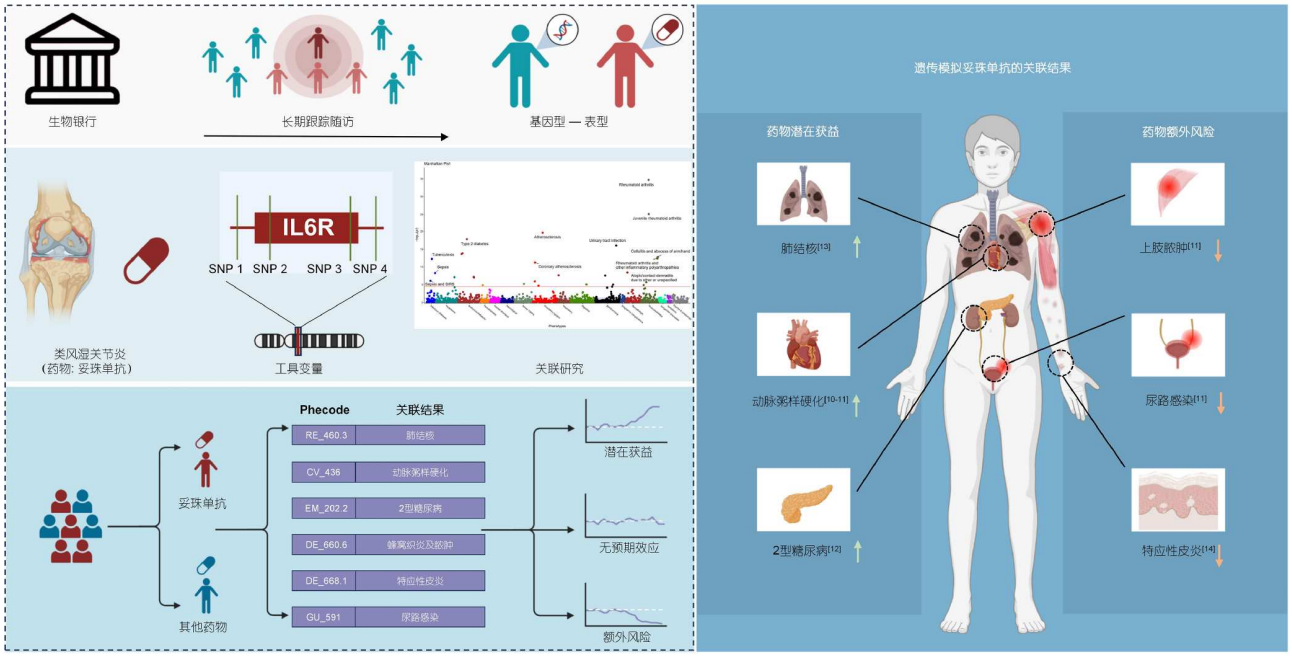


图 1　用于识别药物额外获益与潜在风险的PheWAS-TTE框架示意图——以遗传模拟托珠单抗为例

Figure 1　Overview of a PheWAS-TTE framework for identifying additional benefits and potential risks of drugs—illustrated by genetic mimicking of tocilizumab

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0298

2 PheWAS-TTE的具体研究方法

2.1 首要前提: 筛选药物相关的工具变量

当前, 进行一项药物PheWAS分析时, 如何筛选能够准确反映药物疗效的工具变量是核心问题. 临床应用的药物主要分为靶向药和非靶向药两类, 靶向药因精准作用于特定分子, 其疗效常与靶点蛋白质的生物功能直接相关; 而非靶向药作用机制尚未完全阐明, 且涉及多靶点协同作用, 临床应用评价主要依赖于实践性证据. 基于此, 靶向药因其靶点明确、机制相对单一, 在基于遗传变异模拟药物效应的研究中更具可行性. 针对目标药物, 研究者通常先借助Drugbank及ChEMBL等药物-基因关联数据库, 识别药物作用的靶标蛋白质编码基因. 鉴于药物靶点MR和PheWAS在遗传变异选择标准上的相似性, 后者通常沿用近似的模拟策略. 明确药物疗效相关靶标后, 遗传工具变量的筛选流程可概括为四个步骤: (ⅰ) 确定选择与靶标相关的全基因组关联研究(genome wide association study, GWAS)数据源; (ⅱ) 明确需要关注的靶基因区域; (ⅲ) 根据相关遗传条件筛选靶基因区域内纳入分析的变异位点; (ⅳ) 验证所选工具变量能否重现已知的靶点药物效应[19~22].

在选择药物相关变异时, 研究者需特别关注遗传变异与干预措施的关联性. 若遗传变异无法有效模拟药物的作用效果, 这类研究将无法还原药物本身的作用[23]. 近年来, 部分药物靶点MR研究因工具变量选取标准的不恰当, 得出了有争议的结论, 这也引起了研究者对于药物相关遗传工具变量选取标准的担忧. 在Yuan等人[24]刊登在*Gut*上的评述中指出, 遗传变异和药物使用之间的关联可能因部分变异本身的差异效应被放大, 或者加重某种潜在风险. 典型案例如*PCSK9*基因区域中的变异rs11591147, 该变异既与降胆固醇药物使用增加相关, 又和较高的胆固醇水平相关. 若将其视作PCSK9抑制剂的工具变量, 可能会产生与药物预期效应相悖的研究结论. 具体而言, 在选择药物工具变量时, 如Gill等人[25]推荐, 评估工具变量效度最有效的方法之一, 是验证其与目标药物暴露和已知治疗效应之间的关联, 例如, 利用与类分湿关节炎的关联效应去收缩IL-6抑制剂的工具变量. 所以, 在当前药物遗传学研究中, 工具变量的选取应更加贴近上述步骤中的第四条, 即研究者应当选择能够充分模拟药物疗效的遗传变异.

2.2 药效发现: 开展药物相关的PheWAS分析

当完成药物靶点工具变量的筛选流程后, 可进入PheWAS统计分析步骤. 当前, PheWAS分析主要依托三类方法体系: (ⅰ) 利用整合的变异-表型数据库直接查询; (ⅱ) 使用由Denny团队开发的PheWAS包; (ⅲ) 依托UKB数据平台的PHESANT分析框架.

具体而言, 方法一是通过IEU Open GWAS project, PheWAS Catalog等公共数据库, 对全球主要生物银行的变异-表型关联结果进行系统性整合, 为研究者提供可视化交互界面为查询特定遗传变异在表型组中关联结果. 方法二和方法三是当前应用最广泛的两种实操方法, 方法三使用PHESANT包时, 研究者需输入包含遗传变异(预测因子)、目标表型信息及混杂因素的多维数据集, 依托工具包内置的表型自动处理流程(如ICD诊断编码标准化、表型数据清洗)完成表型变量预处理, 继而根据数据类型(连续型、二分类或生存数据)选择线性回归、逻辑回归或COX比例风险模型, 系统性扫描与预测因子相关的表型组关联[26].

本文重点介绍方法二, 该方法以EHR数据为基础, 整合表型编码体系和统计分析框架, 实现遗传变异与全表型组的关联推断, 是应用最早且最为广泛的PheWAS分析方法. 早期研究中, PheWAS针对ICD诊断编码, 建立标准化表型映射体系——Phecode编码系统, 将疾病诊断代码转化为结构化表型变量. Denny团队[27]利用人群变异数据与病例-对照表型信息, 成功复现7个已知变异-疾病关联中的4个, 并额外发现19个以前未知的表型关联. 这项研究首次证实, 相较于GWAS, PheWAS聚焦于通过变异“反向关联”表型组, 并成功复现大部分已存在的关联结果. 随着研究深入, PheWAS逐步引入GWAS常用的回归分析方法, 如线性回归、逻辑回归等, 并通过验证国家人类基因组研究所(NHGRI)目录中多数GWAS发现的变异-表型关联, 使得其方法学得到学界的广泛认可[28]. PheWAS不仅能复现已知的表型关联, 还能挖掘遗传变异的多效性, 特别是在分析范围限定于药物靶基因区域时, 可针对性地识别药物额外获益与潜在风险关联. 经过十余年发展, PheWAS已形成一套完整的方法论体系和分析流程. 研究者首先需依据Phecode编码表对EHR诊断编码进行整合和质量控制, 构建涵盖全表型组的病例-对照研究队列[29,30]; 继而根据目标表型分类选择适配的回归模型, 纳入性别、年龄、遗传主成分等关键混杂

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0298

因素进行条件分析; 同时, 鉴于多重检验带来的假阳性风险, PheWAS结果需采用Bonferroni或FDR校正等方法校准统计显著性. 目前, PheWAS工具已支持R及Python等多种语言环境, 并针对大型生物银行数据开发高效并行版本[31,32], 具体操作流程可参考Denny等学者的系列研究方法描述[33~35].

2.3 药效验证: 基于PheWAS分析的药物额外获益与潜在风险开展TTE研究

基于PheWAS初步识别的药物额外获益与潜在风险关联, 研究者可进一步通过TTE框架进行完整的临床证据推断. 在开展TTE前, 研究者需系统考量其实施前提: 首先, 鉴于不同种族群体间遗传背景存在显著异质性, 跨种族队列遗传效应外推可能导致结论推断偏差, 降低结果的外部效度并增加假阴性风险, 因此TTE也应当优先选择同PheWAS分析遗传背景一致的人群队列. 其次, TTE的另一核心实施条件在于目标数据库应当具备多维评估数据支撑: (ⅰ) 完整的药物处方信息, 包括用药时间、频次、剂量等数据, 以准确刻画真实世界用药模式; (ⅱ) 高质量的结局信息, 目标结局的诊断需经过可靠性验证. 满足以上前提, 可依托目标数据库对药物额外获益与潜在风险进行关联验证.

TTE的核心在于两个方案设计, “目标RCT方案”和基于真实世界数据的“模拟方案”[36]. 研究者首先应明确药物的“目标RCT方案”, 其与经典的RCT设计原则基本相同, 需明确7个方面的设计要素, 主要包括: 纳排标准、干预策略、随机分配、随访方案、结局判定、统计分析方案等. 在此基础上, 研究者使用观察性数据对“目标RCT方案”进行“最佳近似还原”, 从7个方面建立“目标RCT”的“模拟方案”: 即纳排标准、治疗策略、随机分配模拟、随访方案、结局判定、目标因果效应分析以及统计分析方法等[37], 进而提升因果推断效能, 在人群水平上对药效给出可靠估计.

采用观察性数据模拟“目标RCT”的过程中, 7个核心要素分别有以下注意要点. (ⅰ) 纳入排除标准需同目标RCT方案一致, 并通过设立恰当排除标准确保目标人群在“目标RCT”与“模拟RCT”的人群相一致. 应当注意, 纳入和排除标准应仅采用基线特征信息, 避免在基线后的随访期内设定排除条件, 以减少偏倚. (ⅱ) 药物治疗对照选择(干预策略)方面, 通常建议选择目标药物具有相同适应症的药物作为阳性对照, 而不建议选择未接受治疗的人群作为空白对照; 同时, 由于真实世界场景下, 药物使用情况更加复杂, 包括剂量多样、联合用药、多药切换、依从性差等实际情况, 研究者应依据研究目的和数据质量, 在“目标RCT”与“模拟RCT”中选择一种折中的“药物干预”设定方案. (ⅲ) 分配过程模拟方面, 可考虑通过倾向性评分匹配、分层或回归、标准化或逆概率加权、G-估计(G-estimation)或双重稳健策略等统计方法, 模拟“目标RCT”中的干预随机化分配, 减少混杂效应[38]. (ⅳ) 在随访方案方面, 需明确统一的“时间零点”, 减少永恒时间偏倚(immortal time bias). (ⅴ) 在主要结局指标方面, 研究者应选择相对客观的结局, 并对其进行充分的可靠性验证, 可以使用其他的影像学或检验结果对结局指标进行补充, 减少系统性误差. (ⅵ) 目标因果效应估计方面, 可采用意向性治疗集(intention-to-treat, ITT)和符合研究方案集(per-protocol effect, PP)两种方式进行效应估计. (ⅶ) 在统计分析方法中, ITT效应与PP效应均需调整基线混杂因素, PP效应可能需要采用加权或者G-估计等方法调整基线后的影响因素[39].

遵循上述思路并参照Robins团队的研究建议[40~42], 可初步完成一项PheWAS-TTE分析(表1). 尽管在上述过程中仍存在诸多有待探讨之处, 但这一核心框架可为药物额外获益与潜在风险的“关联发现-验证”提供一个新的解决思路.

3 PheWAS-TTE的优势与不足

PheWAS作为连接基因组和表型组的核心模块, 其核心价值在于依托大规模表型组数据, 实现“遗传变异-多元表型”关联关系的系统性识别. 区别于传统药效分析模式, PheWAS通过挖掘药物靶基因的多效性, 能够高通量地揭示药物作用的潜在机制与复杂网络关系. 例如, 针对IL-6R抑制剂的研究中, PheWAS不仅识别出对循环系统疾病的作用, 还发现其对2型糖尿病的潜在作用, 为药物风险评估提供遗传层面的先验假设. 这种跨维度的数据整合, 使研究者能从基因功能平均差异水平出发, 预判药物在复杂表型组中的潜在作用, 为后续关联验证研究提供先验假设.

而在PheWAS-TTE框架中, TTE的核心优势在于将观察性数据转化为可靠的临床证据, 有效弥补因伦理、成本及人群覆盖等原因造成的RCT证据缺乏.

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0298

表 1 PheWAS-TTE框架各环节及参考质量控制规范

Table 1 Stages of the PheWAS-TTE framework and recommended quality control criteria

框架具体环节	质量控制目标	具体实施方法	判定标准/阈值	参考文献
筛选药物相关的工具变量	保证工具变量可靠性	(ⅰ) 借助Drugbank等药物-基因数据库明确药物靶基因; (ⅱ) 确定遗传工具变量的来源; (ⅲ) 明确需要关注的靶基因区域; 根据遗传条件筛选纳入分析的工具变量; (ⅳ) 验证工具变量与药物已知治疗效应的关联性	(ⅰ) 优先选择靶向药物; (ⅱ) 遗传工具变量来源通常选择与基因表达、靶点蛋白水平或已知下游功能的关联; (ⅲ) 常用的遗传条件(目前尚无定论): 基因上下游200 kb内的SNP, $P<1\times10^{-6}$, MAF>0.01, LD(r^2<0.1), F统计量>10; (ⅳ) 工具变量能够重现药物暴露和已知治疗效应的关系	[17,19,20,23]
开展药物相关的PheWAS分析	确保表型定义准确	(ⅰ) 整合表型组编码体系; (ⅱ) 确定统计分析框架; (ⅲ) 纳入关键混杂因素进行条件分析; (ⅳ) 根据预设的多重检验校正方法界定显著性结果	(ⅰ) 复核表型定义是否准确; 表型组统一编码, 在关联分析中相互不干扰, 或者借鉴现有的Phecode系统; (ⅱ) 目前统计分析多采用回归分析; (ⅲ) 控制研究对象的种族背景, 排除亲缘关系过高的个体; 纳入病例数≥120的表型以保证统计功效(尚无定论); (ⅳ) 常用的统计显著性阈值(尚无定论): P_{FDR}<0.05	[24,25,31,33]
基于PheWAS分析的药物额外获益与潜在风险开展TTE研究	准确定义用药模式	(ⅰ) 验证所选药物与全表型组关联分析所用EHR的一致性; (ⅱ) 提取EHR中用药时间、剂量、频次等完整信息; (ⅲ) 验证目标结局的诊断可靠性; (ⅳ) 根据7类关键组成部分构建分析方案; (ⅴ) 开展因果效应分析; (ⅵ) 针对潜在的混杂因素展开亚组分析	(ⅰ) 发现和验证分析均在统一遗传背景下开展; (ⅱ) 用药核心信息(时间/剂量/频次)完整率≥90%; (ⅲ) 处方与随访记录一致性≥95%; (ⅳ) 亚组分析异质性检验无显著差异	[34,35,37,38]

TTE分析中可以实现ITT以及PP因果估计, 服务不同的研究目的. 此外, TTE还能通过整合药物用量、频次和随访等数据, 捕捉药物的长期安全性信号. 当前, TTE来源的证据也逐渐成为上市药物监测和精准医疗政策制定的重要支撑. PheWAS-TTE框架充分利用了PheWAS与TTE两种方法的优势: PheWAS借助自然人群队列与遗传工具, 高通量地发掘药物"潜在作用"; TTE方法可以针对所发现的"潜在作用"在人群水平进行验证, 为药物适应症拓展提供一种新方法.

尽管PheWAS-TTE框架优势显著, 但仍存在一些局限. 首先是数据质量问题, PheWAS高度依赖于大型生物银行中数据的完整性和准确性, 若存在编码错误、表型数据缺失、混杂因素未测量等问题, 则可能导致假性关联. 而TTE对药物暴露信息(如剂量、用药中断情况等)和结局指标的可靠性要求则更高, 关键数据缺少会导致难以开展TTE研究.

其次, 作为一种创新的研究方法, PheWAS-TTE框架仍有待后续研究深入探索: (ⅰ) 在PheWAS-TTE框架中, PheWAS目前定位于"关联发现"环节. 与MR-PheWAS框架相比, 其允许在一定程度上放宽对于MR核心三大假设的遵循标准, 旨在通过这种灵活性发现更广泛的关联. 但其底线要求在于, 所选取的工具变量必须能够模拟药物本身的效应. (ⅱ) 不同于GWAS, PheWAS目前学界尚未形成公认的统计学显著性阈值. 当前, 既往研究文献多采用FDR多重检验校正, 但由于表型之间存在异质性, 部分研究者尝试将统计显著性阈值放宽至0.05, 以期发现更多的候选表型. (ⅲ) RCT-DUPLICATE结果显示, TTE在规避选择偏倚和永恒时间偏倚方面表现出明显优势, 其估计值的准确性已接近于实际RCT. 但此类高质量证据的产生, 依赖于严格遵循RCT模拟标准并建立科学的TTE分析方案, 以杜绝其他潜在偏倚的混入. (ⅳ) 作为一种基于遗传多效性的生物学假设-验证范式, PheWAS-TTE可能在分析中出现与既往研究不一致的情况, 研究者对此类结果应持谨慎解读态度.

4 总结

本文提出一种PheWAS-TTE研究框架, 该框架通过整合遗传学驱动的药效发现与真实世界人群数据的

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0298

关联验证，为药物额外获益与潜在风险评估提供了新思路. 尽管该方法在数据质量和方法学整合方面仍面临诸多挑战，但随着真实世界数据治理技术的不断发展与完善，这一框架有望在药物研发及临床实践中发挥重要作用，促进以医疗数据驱动的高质量证据生成，助力医疗服务水平提升.

参考文献

1 Hwang T J, Darrow J J, Kesselheim A S. The FDA's expedited programs and clinical development times for novel therapeutics, 2012–2016. JAMA, 2017, 318: 2137

2 Sun D, Gao W, Hu H, et al. Why 90% of clinical drug development fails and how to improve it? Acta Pharm Sin B, 2022, 12: 3049–3062

3 Sertkaya A, Beleche T, Jessup A, et al. Costs of drug development and research and development intensity in the US, 2000–2018. JAMA Netw Open, 2024, 7: e2415445

4 Pushpakom S, Iorio F, Eyers P A, et al. Drug repurposing: progress, challenges and recommendations. Nat Rev Drug Discov, 2019, 18: 41–58

5 Minikel E V, Painter J L, Dong C C, et al. Refining the impact of genetic evidence on clinical success. Nature, 2024, 629: 624–629

6 Bastarache L, Denny J C, Roden D M. Phenome-wide association studies. JAMA, 2022, 327: 75

7 Liu S, Crawford D C. Maturation and application of phenome-wide association studies. Trends Genet, 2022, 38: 353–363

8 Wang S V, Schneeweiss S, Franklin J M, et al. Emulation of randomized clinical trials with nonrandomized database analyses. JAMA, 2023, 329: 1376

9 Bycroft C, Freeman C, Petkova D, et al. The UK Biobank resource with deep phenotyping and genomic data. Nature, 2018, 562: 203–209

10 Cai T, Zhang Y, Ho Y L, et al. Association of interleukin 6 receptor variant with cardiovascular disease effects of interleukin 6 receptor blocking therapy. JAMA Cardiol, 2018, 3: 849

11 Georgakis M K, Malik R, Li X, et al. Genetically downregulated interleukin-6 signaling is associated with a favorable cardiometabolic profile. Circulation, 2021, 143: 1177–1180

12 Wang X, Liu M, Nogues I E, et al. Heterogeneous associations between interleukin-6 receptor variants and phenotypes across ancestries and implications for therapy. Sci Rep, 2024, 14: 8021

13 Hamilton F, Schurz H, Yates T A, et al. Altered IL-6 signalling and risk of tuberculosis: a multi-ancestry Mendelian randomisation study. Lancet Microbe, 2025, 6: 100922

14 Zhao S S, Yiu Z Z N. Genetically proxied IL-6 receptor inhibition is associated with increased risk of atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol, 2024, 154: 666–669

15 Bush W S, Oetjens M T, Crawford D C. Unravelling the human genome-phenome relationship using phenome-wide association studies. Nat Rev Genet, 2016, 17: 129–145

16 Burgess S, Woolf B, Mason A M, et al. Addressing the credibility crisis in Mendelian randomization. BMC Med, 2024, 22: 374

17 Franklin J M, Patorno E, Desai R J, et al. Emulating randomized clinical trials with nonrandomized real-world evidence studies. Circulation, 2021, 143: 1002–1013

18 Heyard R, Held L, Schneeweiss S, et al. Design differences and variation in results between randomised trials and non-randomised emulations: meta-analysis of RCT-DUPLICATE data. BMJ Med, 2024, 3: e000709

19 Gill D, Georgakis M K, Walker V M, et al. Mendelian randomization for studying the effects of perturbing drug targets. Wellcome Open Res, 2021, 6: 16

20 Gill D, Burgess S. The evolution of Mendelian randomization for investigating drug effects. PLoS Med, 2022, 19: e1003898

21 Swerdlow D I, Kuchenbaecker K B, Shah S, et al. Selecting instruments for Mendelian randomization in the wake of genome-wide association studies. Int J Epidemiol, 2016, 45: 1600–1616

22 Burgess S, Butterworth A, Malarstig A, et al. Use of Mendelian randomisation to assess potential benefit of clinical intervention. BMJ, 2012, 345: e7325

23 Burgess S, Mason A M, Grant A J, et al. Using genetic association data to guide drug discovery and development: review of methods and applications. Am J Hum Genet, 2023, 110: 195–214

24 Yuan S, Larsson S C, Gill D, et al. Concerns about instrumental variable selection for biological effect versus uptake of proton pump inhibitors in

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0298

Mendelian randomisation analysis. Gut, 2025, 74: e6
25 Gill D, Dib M J, Cronjé H T, et al. Common pitfalls in drug target Mendelian randomization and how to avoid them. BMC Med, 2024, 22: 473
26 Denny J C, Ritchie M D, Basford M A, et al. PheWAS: demonstrating the feasibility of a phenome-wide scan to discover gene-disease associations. Bioinformatics, 2010, 26: 1205–1210
27 Millard L A, Davies N M, Gaunt T R, et al. Software Application Profile: PHESANT: a tool for performing automated phenome scans in UK Biobank. Int J Epidemiol, 2018, 47: 29–35
28 Denny J C, Bastarache L, Ritchie M D, et al. Systematic comparison of phenome-wide association study of electronic medical record data and genome-wide association study data. Nat Biotechnol, 2013, 31: 1102–1111
29 Shuey M M, Stead W W, Aka I, et al. Next-generation phenotyping: introducing phecodeX for enhanced discovery research in medical phenomics. Bioinformatics, 2023, 39: btad655
30 Wu P, Gifford A, Meng X, et al. Mapping ICD-10 and ICD-10-CM codes to phecodes: workflow development and initial evaluation. JMIR Med Inform, 2019, 7: e14325
31 Kerley C I, Chaganti S, Nguyen T Q, et al. pyPheWAS: a phenome-disease association tool for electronic medical record analysis. Neuroinformatics, 2022, 20: 483–505
32 Tran T C, Schlueter D J, Zeng C, et al. PheWAS analysis on large-scale biobank data with PheTK. Bioinformatics, 2024, 41: btae719
33 Yuan S, Wang L, Zhang H, et al. Mendelian randomization and clinical trial evidence supports TYK2 inhibition as a therapeutic target for autoimmune diseases. eBioMedicine, 2023, 89: 104488
34 Wang L, Mesa-Eguiagaray I, Campbell H, et al. A phenome-wide association and factorial Mendelian randomization study on the repurposing of uric acid-lowering drugs for cardiovascular outcomes. Eur J Epidemiol, 2024, 39: 869–880
35 Yang G, Schooling C M. Genetically mimicked effects of ASGR1 inhibitors on all-cause mortality and health outcomes: a drug-target Mendelian randomization study and a phenome-wide association study. BMC Med, 2023, 21: 235
36 Zhao S S, Lyu H, Solomon D H, et al. Improving rheumatoid arthritis comparative effectiveness research through causal inference principles: systematic review using a target trial emulation framework. Ann Rheum Dis, 2020, 79: 883–890
37 Hernán M A, Robins J M. Using big data to emulate a target trial when a randomized trial is not available: table 1. Am J Epidemiol, 2016, 183: 758–764
38 Hernán M A, Robins J M. Causal Inference: What If. Boca Raton: Chapman & Hall/CRC, 2020
39 Cain L E, Saag M S, Petersen M, et al. Using observational data to emulate a randomized trial of dynamic treatment-switching strategies: an application to antiretroviral therapy. Int J Epidemiol, 2016, 45: 2038–2049
40 Matthews A A, Danaei G, Islam N, et al. Target trial emulation: applying principles of randomised trials to observational studies. BMJ, 2022, 378: e071108
41 Hernán M A, Dahabreh I J, Dickerman B A, et al. The target trial framework for causal inference from observational data: why and when is it helpful? Ann Intern Med, 2025, 178: 402–407
42 McCormick N, Yokose C, Lu N, et al. Comparative effectiveness of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors for recurrent nephrolithiasis among patients with pre-existing nephrolithiasis or gout: target trial emulation studies. BMJ, 2024, 387: e080035

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0298

PheWAS-TTE: an innovative framework for identifying drugs additional benefits and potential risks

ZHOU TianJunKe[1,2,3], LIANG DingFa[1,2,3], LIU Hao[1,2,3], ZHAO TingJie[1,3], WEI Jie[4,5] & LYU HouChen[1,3*]

[1] *Department of Orthopaedics, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100039, China*
[2] *Medical School of Chinese PLA, Beijing 100039, China*
[3] *National Clinical Research Centre for Orthopaedics, Sports Medicine & Rehabilitation, Beijing 100039, China*
[4] *Department of Orthopaedics, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China*
[5] *Xiangya School of Public Health, Central South University, Changsha 410008, China*
* *Corresponding author, E-mail: houchenlv@163.com*

Drug development is costly and time-consuming. Drug repurposing serves as a potential approach to mitigating these drawbacks. However, there is a lack of a systematic evaluation methodology to efficiently assess the additional benefits and potential risks of drug repurposing. Here, we propose a PheWAS-TTE framework, which integrates PheWAS and TTE. Leveraging the high-throughput screening capability of PheWAS, this framework first enables systematic scanning and uncovers association between the candidate drug and diverse phenotypes. In the second stage, TTE is employed to validate the association findings at the population level. This "discovery-verification" two-stage design adeptly avoids the potential genetic pleiotropy bias from purely genetic evidence and addresses the low-throughput limitations of traditional observational studies in drug discovery, providing an efficient strategy for expanding the indications of marketed drugs.

phenome wide association study, target trial emulation, drug additional benefits, drug potential risks, methodological framework

doi: 10.1360/SSV-2025-0298



吕厚辰, 中国人民解放军总医院第四医学中心骨科医学部副主任医师、副教授, 国家骨科临床研究中心方法学部主任, 国家重点研发计划项目首席科学家, 国家自然科学基金优秀青年基金获得者. 担任北京医学会创伤分会委员、中国医师协会创伤分会委员、中国老年学与老年医学学会骨科分会委员、中国医师协会骨科青委会基础学组委员、国际华人骨研学会终身会员, *J Orthop Translat*杂志编委. 从事创伤骨科临床诊疗与基础研究工作, 以第一或通讯作者在*Br Med J*, *Ann Intern Med*等发表SCI论文39篇, 执笔中华医学会临床指南共识2部, 获国家发明专利7项. 入选军队高层次科技创新人才工程、北京市科学技术协会青年人才托举工程等. 获第二十八届茅以升科学技术奖——北京青年科技奖.

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0298