

心血管精准医疗路在何方?

惠汝太, 宋 雷

(中国医学科学院阜外医院/国家心血管病中心/国家心血管病重点实验室, 北京 100037)

[中图分类号] R540.4

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2018)01-0001-03



惠汝太

精准医疗, 无论是爱还是恨, 其为医学发展的必由之路。医学已从直觉医学时代, 走过循证医学时代, 目前正在跨入精准医疗时代(也称数据医疗时代), 这是不以意志为转移的发展规律。掌握精准医疗的真谛, 是在未来竞争中立于不败之地的可靠保证。

精准医疗虽不是解决所有医学问题的钥匙, 但不是遥不可及的美好向往。

目前心血管精准医疗主要集中在 3 个方面: (1) 单基因心血管病的基因诊断、精准预防与精准医疗; (2) 基因组药理学指导的用药, 减少副作用, 提高疗效; (3) 多基因心血管病的遗传风险预测。

1 心血管病为何需要实践精准医疗?

医疗差错呼唤精准医疗。根据美国医学研究所(Institute of Medicine, IOM)的报告, 30%~50%的医疗健保预算消耗在无效的治疗上, 每年因此损失医疗费用 7 350~9 800 亿美元。医疗不精准引起的医疗失误导致的死亡, 数字更惊人。据 IOM 估计, 1999 年每年医疗失误导致 98 000 例患者死亡。HealthGrades 健康质量公司估计, 2000—2002 年每年医疗失误导致 195 000 人死亡。中国红十字会统计, 每年中国内地医疗损伤事故造成约 40 万人非正常死亡, 是车祸死亡人数的 4 倍。77.3% 医疗失误是医务人员的无心过错^[1-3]。因此, 精准医疗势在必行。

现代心血管病治疗不仅仅是冠脉支架, 也不仅仅是冠脉架桥。随着科学技术的进步, 心血管疾病需要精准医疗。心血管疾病危险因素、发病机制、临床表现、预后转归极其复杂, 每个人都有自己独特的基因档案、不同的生活习惯、不同的环境暴露, 不可能千人一张处方, 没有 1 种治疗方案适合所有患者, 需要根据每个个体情况, 给予个性化治疗。

作者简介: 惠汝太(1951—), 加拿大蒙特利尔大学临床科学博士, 美国国立健康研究院(NIH)博士后; 中国医学科学院阜外医院心内科教授, 博士生导师; 北京协和医学院生化与基因组学教授, 博士生导师; 中华医学会心血管分会精准学组组长, 中国国际医学交流促进会精准医学分会主席, 《中国分子心脏病学杂志》主编。曾任中国医学科学院阜外医院副院长, 心内科副主任, 高血压诊治中心主任; 中国医学科学院心血管研究所副所长, 教育部基因与临床重点实验室主任, 科技部/国家外专局国家级国际合作基地主任, 科技部中一德分子医学研究室主任, 中国医师协会高血压专业委员会原副主委。发表 SCI 学术论文 205 篇, 其中以第一作者或通讯作者发表 SCI 研究论文 116 篇, 包括世界心血管主流杂志: Circulation, J Am Coll Cardiol, Circulation Research, Hypertension, Stroke, ATVB; 遗传专业主流杂志: Am J Hum Genet, Hum Mol Genet; 其他如 Clin Pharm Ther, Cell Death Differ 等。获得国家发明专利 17 项, 培养博士、博士后与硕士 84 名。

2 单基因心血管病可以精准, 技术可行

目前全世界已经发现 7 000 多种罕见疾病, 80% 是单基因变异所致。心血管单基因疾病有 300 多种, 累及多达 4 000 万国人。近 20 年来文献报道, 基本确定 2/3 的心血管单基因疾病已经找到致病基因, 而致病基因至少发现了 534 个^[1-3]。

2.1 可以精准干预的心血管危险因素 (1) 高胆固醇血症, 患病率为 1/500, 中国大约有 700 万患者是家族性高胆固醇血症, 为基因突变所致。(2) 继发性高血压, 至少 2 000 万患者, 其中包括单基因高血压 26 种。以上两种疾病均可以找到致病因素, 进行针对病因的治疗^[1-3]。

2.2 引起心脏性猝死的心血管疾病 包括长 QT 综合征、短 QT 综合征、Brugada 综合征、儿茶酚胺敏感的室性心动过速、早复极综合征。这些疾病患者的心脏结构及冠状动脉无异常, 有时首发症状或惟一表现即心脏性猝死。特别 35 岁以下的年轻人^[4], 更应当引起足够重视。基因诊断, 可以早期发现携带遗传变异的患者, 及早采取措施, 防止心脏性猝死。

2.3 心肌疾病 包括肥厚型心肌病、扩张型心肌病、限制型心肌病、致心律失常右室心肌病、左室致密化不全。在亚临床阶段或哑型心肌疾病, 心脏肥厚与心腔扩大不明显, 心脏功能也无明显改变, 最早的临床表现可能就是心律失常, 而最可靠的临床前诊断方法即基因诊断。如果发现患者及其家族有临床表现的成员携带了致病基因, 则可以及早采取预防及治疗措施。

2.3.1 肥厚型心肌病 青年运动员猝死的主要原因(美国报道高达 36%), 以编码肌小节蛋白(心脏收缩的主力单位)的基因突变为主。目前已知 50%~70% 的肥厚型心肌病是由基因突变所致。基因突变的数目越多, 临床后果越重, 是预测心脏性猝死、心力衰竭的危险因素^[1,5]。

2.3.2 扩张型心肌病 至少 30% 由基因变异所致, 如肌小节基因, 编码细胞骨架、细胞核膜的基因及复合转录因子基因等。包括一些出现扩张型心肌病的临床表型的综合征在内, 导致扩张型心肌病的相关基因已达到 111 个^[6]。

2.3.3 限制型心肌病 相对罕见的疾病, 遗传与获得性原因所致。通常分为单纯心肌受累型(特发性、家族性心肌病)、全

身浸润型(淀粉样变、结节病)、蓄积病(血色病、Fabry 病及糖原累积病)与心内膜心肌病[心内膜心肌纤维化、高嗜酸细胞综合征、类癌心脏病、放射性心肌病及药物性心肌病(葱环类毒性作用)]。早期发现并采取有效措施,可改善预后。

2.3.3.1 心脏淀粉样变所致的限制型心肌病 淀粉样蛋白轻链型(AL 型),心脏受累为主,临床表现与预后变异很大。AL 型心脏可无增厚。如果怀疑淀粉样变,患者出现心力衰竭而左心室射血分数保留,不管室壁厚度如何,均推荐筛查血清游离免疫球蛋白轻链,特异治疗药物包括马法兰与激素等。

2.3.3.2 心脏结节病 结节病是多系统炎性疾病,若患者年龄小于 60 岁,伴有无法解释的高度房室传导阻滞或无法解释的限制型心肌病,首先应警惕心脏结节病的存在。评估包括病史、心电图、24 h 动态心电图监测、心脏超声、正子断层扫描(FDG-PET)、心脏磁共振成像(CMR)、心肌活检。治疗包括药物与器械治疗心力衰竭、传导障碍和心律失常。免疫抑制剂可能有效,但无系统评估。

2.3.3.3 血色病导致的限制型心肌病 常伴有心脏外的表现,而心脏可能是铁过度负荷的最早表现器官,表现为传导障碍、心力衰竭、心律失常。放血治疗能够逆转大多数患者的心脏表现,药物治疗包括去铁胺^[7]。

2.3.4 致心律失常右心室心肌病 心脏性猝死疾病之一,临床表现轻或无症状的患者难以被发现,因此,真正患病率可能被低估。其有如下特征:(1)遗传性心肌疾病,伴有阵发性室性心律不齐;(2)病理特征为右心室心肌细胞被纤维-脂肪组织取代;(3)青年人猝死的第 2 位常见病因(肥厚型心肌病为首位),造成年龄 35 岁以下年轻人 20% 的心脏性猝死;(4)常染色体显性遗传,外显率与表达性变异(常染色体隐性遗传的右室心肌病称为 Naxos 病,伴羊毛样头发与皮肤变化);(5)男女发病率为 3:1,意大利希腊后裔比较多;(6)估计患病率为 1/2 000~1/5 000。

致心律失常右心室心肌病的致病基因,主要为桥粒芯蛋白(细胞内关键黏附结构)突变,家族性占 30%~50%,故右室心肌病基因检查阳性率为 30%~50%,外显率一般为 20%~35%,故遗传筛查对于早期发现致病基因携带者具有重要意义。右室心肌病显性基因突变包括:(1)桥粒斑蛋白(desmoplakin)基因;(2)心脏雷尼丁受体基因;(3)桥粒斑菲素蛋白-2(plakophilin 2, PKP2) 基因;(4)转化生长因子(TGF)- β 3 基因;(5)桥粒芯糖蛋白(desmoglein)-2 基因;(6)桥粒芯胶蛋白(desmocollin, Dsc)-2 基因;(7)跨膜蛋白 43 (TMEM43) 基因。隐性基因突变包括:(1)连接桥粒斑珠蛋白(junctional plakoglobin, JUP);(2)Naxos/Carvajal 综合征(心脏-皮肤综合征)。致心律失常右心室心肌病 6 个致病基因:RYR2、JUP、DSP、PKP2、DSG2、TGF- β 3 和 RYR2。人类基因突变数据库记载,>95% 的报告显示致心律失常右心室心肌病基因突变隐藏在 6 个致病基因(PKP2、DSP、DSG2、DSC2、JUP 和 TTN)中。

50%~67% 的致心律失常右心室心肌病患者左心室受累,通常发生于疾病晚期,预后差。此外,右心室心脏病相关的室性心律不齐,如 Brugada 综合征、致心律失常右心室心肌病——起源于右心室流出道的室性心动过速、先天性心脏病起源于右心室的心律不齐,可以解释普通人群 10%~30% 青年

心脏性猝死,在青年运动员心脏性猝死中所占比例会更高^[8]。

2.3.5 左心室致密化不全 相关治病基因已发现 52 个^[9],目前除了对症治疗,尚无特别方法。

2.3.6 大血管疾病 如马凡氏综合征、主动脉瓣二瓣化畸形与原发性和肺动脉高压,均有可以精准医疗的内容。

3 药物基因组指导的药物选择

如华法令、他汀类药物,均可通过基因型,预测药物疗效与副作用。

4 多基因疾病

多基因心血管疾病,如冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)、高血压,找出与其相关基因,预测多基因疾病的遗传风险。通过全基因组关联研究(GWAS),找出相关基因后再进行基因功能研究,看是否此基因与所研究疾病有联系。同时长期随访,观察携带某一等位基因频率高的患者发病情况,若发病率高,则这一等位基因可能就是疾病危险等位基因。

近日有研究者利用多基因 DNA 序列多态积分方法,探索冠心病遗传风险与环境因素的影响,4 个研究共纳入 55 685 位受试者,随访约 20 年,包括社区动脉硬化风险研究(ARIC)、妇女基因组健康研究(WGHS)、Malmö 饮食与癌症研究(MDCS)和 BioImage 横断面研究。用积分来评估坚持健康生活方式的程度,4 个健康因素包括近期不吸烟、无肥胖、规律锻炼、健康饮食。结果发现,高遗传风险(积分最高 1/4)的受试者比低遗传风险(积分最低 1/4)的受试者,冠心病事件风险高 91% [HR 1.91, 95% CI (1.75, 2.09)]。健康生活方式可以部分抵消遗传危险因素带来的冠心病风险,而无论遗传风险处于哪一类,与不利生活方式(≤ 1 个健康生活方式)相比,有益生活方式(≥ 3 个健康生活方式)明显降低冠心病事件风险。遗传高危者,有益生活方式比不利生活方式者冠心病事件发病率低 46% [HR 0.54, 95% CI (0.47, 0.63)]。

因此,基因-遗传危险因素确实会增加冠心病事件发生风险,但健康生活方式可减轻遗传风险带来的冠心病事件发生风险^[10]。

5 心血管精准医疗成功的要素

搞好精准医疗,国家领导人与国家科学技术与卫生健康管理部门,给予了高度重视。在十三五期间,国家设立了精准医疗科学研究项目,在全国进行精准医疗研究与实践,把科学技术进步为患者带来的希望送到人民手中。

广大医务工作者与国人的参与及把精准医疗纳入临床实践,是保证精准医疗不走偏方向的要素。医生的责任是把患者的最佳利益始终放在首位,治疗今天的患者,使用今天最好的治疗方法,治疗明天的患者时,使用比今天更好的方法。精准医疗最理想的临床团队由具有心血管病临床经验,同时具备遗传知识与基因组学知识的医务人员组成,配备心血管专业遗传检查化验室及医学影像检查室,提供基因检查前后的遗传咨询。

基因组医学是构建精准医疗的大厦,基因诊断需要注意先证者遗传数据与数据库族群的匹配。单基因心血管病与其他单基因疾病一样,存在临床与遗传异质性,即不同的致病基因可以导致相似的表现,相同的突变导致不同的临床表现。拟表型,即其他疾病出现类似单基因心血管病的临床表现。因

此,基因诊断是精准医疗的关键。

6 精准医疗的路在何方?

没有医生与患者的参与,精准医疗难免走向其反面。以扩张型心肌病为例,临床表型出现的顺序为基因突变、超声心动图的应变与应变率变化、心律失常、心脏扩大、心脏功能失常^[6]。因此,精准医疗要达到精准,医患共同参与,才能收集全面的信息。健康-亚健康-疾病状态,这个全转变过程的数据叫表型组信息,研究表型组的学问叫表型组学。

6.1 加强表型组研究 在细胞、组织、器官和有机体,研究种属表达的所有表型的总体,包括源于基因型的表型性状。正如基因组蕴藏一个生物体的所有基因,蛋白组学涵盖一个生物体的所有蛋白一样,表型组代表一个人的所有表型性状的总和。例如人的表型性状包括皮肤颜色、瞳孔颜色、身高或特异的个性特征。任何生物的任何表型均有基因型基础,表型表达受环境因素、突变、遗传变异的影响,或这些因素的相互影响。

6.2 人作为新的模型生物 生物样本库和基因组联盟,越来越依靠与健康电子记录的链接,来确诊、验证和表型分型。这不仅仅限于特殊疾病后果,也包括整个纵向表型组数据和越来越多的数字来源的表型组数据。因此,任何 1 个新的数据至少包括 2 种数据的结合,即研究者产生的数据,如组学数据,以及研究者从电子健康记录中获得的数据。试图挖掘不同来源的记录数据与组学数据,多种知情同意与匿名来源的数据,人将作为新的模式生物,来揭示健康与疾病的奥秘。

6.3 大数据与人工智能 收集与运用真实世界的证据。目前医生获得的信息多半是疾病状态下的信息,新的无线动态监测设备收集到大量的数据流。智能手机、应用软件与传感器,能够记录并传给医生,如心电图、心率、血压、挠动脉脉搏波图形、呼吸频率、氧合度、体温及超声。以上监测能够提供比较深层次的信息,自然表型分型。而临床记录常常缺乏体力活动、体质质量、饮食、睡眠、生活质量、症状与医疗依从性等信息。植入性设施如起搏器,提供远程监测数据,可降低心衰患者致命性与非致命性风险。通过动态设施给予干预,如提醒戒烟。公开的可以利用的公众数据越来越多,如公民捐献与分享。来自社会媒介的信息,用来预测社区心脏病患病率。谷歌搜索,找出激发心血管病发作的环境污染。大数据,必然要发展新的算法,利用人工智能,来学习、分析、挖掘这些大数据。患者会越来越多地接触、拥有与控制他们自己的健康记录。通过创新平台分享其临床记录和遗传数据,如“Patients like me”与“23 And Me”,提供给感兴趣的社区个体。

6.4 基因编辑技术 新技术问世为精准医疗带来了曙光。基因编辑技术是可以对基因组完成精确修饰的一种技术,可完成基因缺失、突变、敲入和小片段的删失修复等。目前,基因组编辑有 3 大技术:CRISPR/Cas9、TALEN 和 ZFN。2017 年 11 月 13 号美国食品药品监督管理局在美国加州批准基因编辑技术应用于临床,治疗 1 例粘多糖症 II 型患者。以静脉注射的方式,将数十亿矫正基因及基因工具注入体内,基因编辑工具将在其 DNA 的准确位置上切断原有基因,打开双链后,插入基因,再缝起来,插入的基因也将成为患者 DNA 的一部份。若基因编

辑疗法出现错误,目前还无任何消除的方法。

7 小 结

单基因心血管病可以通过基因诊断,达到精准预防与精准治疗,特别是引起猝死的离子通道病与亚临床心肌疾病。因此,基因诊断、精准治疗、精准预防十分重要。药物基因组指导的用药展示了希望,但缺乏临床研究,需要加强。多基因复杂疾病是目前精准医疗最薄弱的环节,由于其患病率高,对人类健康危害大,是最需要加大力度研究的领域。多基因心血管病精准医疗可通过表型组、大数据与人工智能或借助兄弟学科发展的智慧,拓展心血管精准医疗。

从直觉医学时代到循证医学时代,目前我们正跨入精准医疗时代,数据医疗与精准医疗同舟共济。在数据医疗大潮中或是成为主人,或是在竞争中被边缘化,被淘汰出局!没有第三条路可走。

参考文献

- [1] 惠汝太. 攻克肥厚型心肌病:曙光初现,任重道远[J]. 中华心血管病杂志,2017,45(12):1008-1011.
- [2] 惠汝太,宋雷,胡盛寿. 心血管疾病的精准医疗时代已经到来? [J]. 中华心血管病杂志,2017,45(6):471-475.
- [3] 惠汝太,宋雷,胡盛寿. 精准心血管医疗是希望还是赶时髦? [J]. 临床内科杂志,2017,34(6):365-368.
- [4] HAYASHI M, SHIMIZU W, ALBERT C M. The spectrum of epidemiology underlying sudden cardiac death. [J]. Circ Res,2015,116(12):1887-1906.
- [5] WANG J, WANG Y, ZOU Y, et al. Malignant effects of multiple rare variants in sarcomere genes on the prognosis of patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. Eur J Heart Fail,2014,16(9):950-957.
- [6] MCNALLY E M, MESTRONI L. Dilated cardiomyopathy:genetic determinants and mechanisms[J]. Circ Res, 2017,121(7):731-748.
- [7] MUCHTAR E, BLAUWET L A, GERTZ M A. Restrictive cardiomyopathy:genetics, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapy[J]. Circ Res, 2017, 121(7):819-837.
- [8] CORRADO D, LINK M S, CALKINS H. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy [J]. N Engl J Med, 2017,376(1):61-72.
- [9] ARBUSTINI E, FAVALLI V, NARULA N, et al. Left ventricular noncompaction:a distinct genetic cardiomyopathy? [J]. J Am Coll Cardiol,2016,68(9):949-966.
- [10] KHERA A V, EMDIN C A, DRAKE I, et al. Genetic risk, adherence to a healthy lifestyle, and coronary disease [J]. N Engl J Med,2017,69(11):2349-2358.