

精准医疗在心血管疾病的临床应用

施冰, 李俊峡

(陆军总医院干部病房一科, 北京 100700)

[摘要] 心血管疾病由遗传性疾病和非遗传性疾病构成。基因组学研究对遗传性心血管疾病和非遗传性心血管疾病的诊断和治疗都发挥了指导性作用。通过整合个体化及群体性的基因组学研究, 为精准医疗在心血管疾病的临床应用转化奠定基础。

[关键词] 心血管疾病; 基因组学; 疾病遗传易感性

中图分类号: R54 文献标识码: A DOI: 10.3969/J.issn.1672-6790.2018.03.033

Clinical application of precision medical in cardiovascular diseases Shi Bing, Li Junxia (Department of Cardiology, PLA Army General Hospital, Beijing 100700, China)

[Abstract] Cardiovascular disease is composed of hereditary and non-hereditary diseases. The study of genomics has played an important role in the diagnosis and treatment of cardiovascular diseases. To strengthen the integration of individual and group of genomics research, it has build a foundation for the application of precision medicine in cardiovascular diseases.

[Keywords] Cardiovascular disease; Genomics; Genetic predisposition to disease

心血管疾病由遗传性疾病和非遗传性疾病构成。随着高通量测序技术的迅猛发展, 以基因测序为基础的精准医疗在心血管领域得到了广泛应用^[1]。

精准医疗旨在以个人基因组信息为基础, 结合蛋白质组学^[2]、代谢组学^[3]、转录组学^[4]、表观基因组学^[5]等相关生物信息, 分析患者的基因变化与临床表现及其疾病的病理生理关系, 为患者量身设计最佳治疗方案, 以期达到治疗效果最大化和副作用最小化的个人定制医疗模式。随着云计算^[6]、系统生物学^[7]、穿戴式医疗设备^[8]等技术在心血管领域的广泛应用, 目前临床上对单基因致病性心血管疾病已可通过基因检测进行早期诊断、早期预警和针对性治疗, 对致病性基因突变携带者及其家族成员进行遗传筛查、遗传阻断和预测治疗疗效。现将精准医疗在遗传性心血管疾病领域中的临床实践现状进行简要综述。

1 根据基因分型指导单基因遗传性心血管疾病的诊断和治疗

随着冠脉介入、电生理技术的广泛开展, 近年来我国心血管疾病的诊治水平有了长足的进步, 但传

统诊疗方法仍有一定的局限性。对于遗传性心血管疾病尚无有效的早期诊断和早期干预的方法。精准医疗作为一种新的医学理念, 在遗传性心血管疾病的精准检测、精准解读、精准干预方面具有较大的优势。随着二代测序技术的迅猛发展, 测序成本逐渐降低, 目前大部分单基因遗传性疾病已实现了病因诊断。测序研究发现, 不同基因突变导致的同种单基因遗传性疾病, 其疾病治疗手段不尽相同。

在目前已知的遗传性疾病中, 有 2000 多种遗传性疾病直接或间接累及心血管系统。已知近 300 种基因的单个突变可直接导致心血管疾病, 即单基因遗传性心血管病, 是遗传性心血管疾病的主要形式。长 QT 综合征 (LQTS) 是心血管疾病中第一个被发现单基因遗传性疾病^[9]。LQTS 又称为复极延迟综合征 (delay repolarization syndrome), 是指心电图上 QT 间期延长, 伴有 T 波和 (或) u 波形态异常。临床上表现为室性心律失常、晕厥和猝死的一组综合征。LQTS 根据有无继发因素, 分为先天遗传性和后天获得性两大类。文献报道, 先天获得性 LQTS 具有编码离子通道的 α 亚基和 β 亚基的 15 个不同的易感基因突变^[10]。其中由 KCNQ1、KCNH2 和

基金项目: 全军后勤重点课题 (BBJ14L001)

作者简介: 施冰, 副主任医师, 副教授, 硕士生导师, Email: dr_shibing@bjmu.edu.cn

SCN5A 三种基因突变导致的 LQTS 占有 LQTS 患者的 90% 以上。尽管每位 LQTS 患者的临床表现均有 QT 间期延长,然而常规治疗药物 β 受体阻滞剂却无法使每位患者受益。研究发现,钾通道基因(KCNQ1 基因)突变导致的 LQTS,是造成运动后心脏猝死的主要原因。 β 受体阻滞剂可有效预防 KCNQ1 基因突变 LQTS 患者的运动后猝死。钠通道基因(SCN5A 基因)突变导致的 LQTS,是导致患者夜间猝死的主要原因。具有 SCN5A 基因突变的 LQTS 患者发生运动后猝死概率较低。钠通道阻滞剂可有效预防 SCN5A 基因突变者夜间猝死的发生。由此可见,对于临床表现相同的疾病,通过精准的基因检测,可以指导更精确的疾病治疗。

通过基因检测寻找病因,能够为患者制定“私人定制”的治疗方法。我国单基因遗传性心血管病患者总数在 400 万以上,患者多为心脏性猝死、年轻早发心力衰竭的高风险人群,多在青壮年发病,危害严重。肥厚型心肌病是一种常见的单基因遗传性心脏病,是年轻人猝死的常见病因。我国约有 100 万肥厚型心肌病患者,患病率为 180/10 万。其中 30% ~ 55% 的肥厚型心肌病患者有家族史。一般成年患者 10 年存活率为 80%,小儿患者 10 年存活率为 50%,在高危患者中,年死亡率为 4% ~ 6%。文献报道,肥厚型心肌病常由单个心肌蛋白突变造成^[11]。目前通过基因检测,对于肥厚型心肌病已可实现病因诊断,但仍缺乏有效治疗手段。组蛋白去乙酰化酶(HDAC)是一种转录后修饰的酶类,可以使组蛋白去乙酰化。研究发现,HDAC 在肥厚型心肌病治疗中具有双重作用^[12]。I 型 HDAC 酶可以抑制抗肥厚性基因 Inpp5f 和 KLF4 表达,促进心肌肥厚发生。而 II 型 HDAC 酶可抑制肥厚基因 MEF2 和 GATA 表达,减轻心肌肥厚^[13]。因此,调节 II 型 HDAC 酶类的药物,如选择性组蛋白去乙酰化酶抑制剂,可能成为治疗肥厚型心肌病的一个重要靶标。通过基因检测,精准认识不同类型肥厚型心肌病的发生机制,为探寻肥厚型心肌病的精准治疗提供了理论依据和研究手段。

2 根据基因分型指导非单基因遗传性心血管疾病的诊断和治疗

随着基因检测技术的发展,对于心血管疾病的分子病理机制了解更加深入。目前除了单基因遗传性心血管疾病,精准医疗在非单基因遗传性心血管疾病的诊断、治疗和患者健康管理方面都取得了显著

成就^[14-15]。

高血压是心血管疾病的独立危险因素。在我国,大约 50% 的高血压患者为盐敏感性高血压。对于盐敏感性人群,日常摄入的钠盐量对其血压有显著影响。近 10 年的表观基因组学研究发现,可对于高血压病患者按照基因型进一步进行亚组分型,根据表观基因组学研究结果进行表观基因调控的靶向治疗^[16-17]。

上皮钠通道(ENaC)位于远端肾单位,在人体水钠代谢、血压调节方面起着关键作用。ENaC 含有 α 、 β 、 γ 和 δ 四个亚基,分别由 SCNN1A、SCNN1B、SCNN1G 和 SCNN1D 基因编码^[18]。文献报道,ENaC 基因突变可显著影响血压水平^[19]。其中 SCNN1B、SCNN1G 基因突变可导致 Liddle 综合征^[20]。SCNN1A 基因位于 12 号染色体短臂 13 区,共有 27 个外显子和内含子。SCNN1A 基因多态性不仅与原发性高血压患病率密切相关,还可影响利尿剂氢氯噻嗪的降压疗效^[21]。螺内酯是保钾排钠利尿剂,具有改善心室重塑和维护心功能作用,适用于慢性心功能不全、原发性醛固酮增多症患者。表观基因组学研究发现^[22],螺内酯的利尿效果具有明显的个体差异。进一步研究发现,螺内酯可通过调节 H3K79 基因的启动子亚区,调节 ENaC 的编码基因(SCNN1A)的翻译,从而影响钠离子重吸收。

我国高血压人群中脑卒中发病率为 16%,其中高血压、高血清同型半胱氨酸血症、低叶酸均是导致脑卒中的重要危险因素。在我国高血压患者中,75% 存在血清同型半胱氨酸水平偏高现象。此类患者脑卒中发生风险可增加 10 至 28 倍。亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)是血清同型半胱氨酸代谢的关键酶之一,在叶酸代谢过程中发挥了重要作用。MTHFR 可以催化 5,10-亚甲基四氢叶酸转化还原为 5-甲基四氢叶酸,从而快速调节血清同型半胱氨酸浓度。MTHFR 活性降低可导致同型半胱氨酸在体内蓄积,导致血清高同型半胱氨酸血症,促进脑卒中发生^[23]。MTHFR 有 3 种基因型,其中 MTHFR-677CC 基因型人群的 MTHFR 活性为 100%。MTHFR-677CT 基因型人群 MTHFR 的活性为 71%。MTHFR-677TT 基因型人群 MTHFR 的活性为 34%。如果 MTHFR 酶活性下降,可影响 5-甲基四氢叶酸的生成,进而导致血清同型半胱氨酸水平升高。

我国开展的血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)治疗高血压的药物基因组学研究发现,应用 ACEI

类药物治疗的高血压病患者中, MTHFR 基因多态性与 ACEI 类药物降压疗效呈现正相关。其中 MTHFR-677TT 基因型人群降压效果显著优于 MTHFR-677CC 基因型人群, MTHFR-677TT 基因型人群舒张压降低效果最为显著^[24]。根据 MTHFR 不同的基因型指导高血压患者的个性化药物治疗, 可使患者脑卒中发生率下降 16%^[25]。

3 前景和展望

精准医疗是集研究性、预防性和治疗性于一体的系统工程, 突破了传统医疗的壁垒, 较传统医疗模式具有更加广阔的应用前景。精准医疗在心血管疾病的临床应用仍处于起步阶段, 还面临着诸多挑战: (1) 精准医疗离不开高通量测序, 但高通量测序并不代表精准医疗的全部, 还需综合考量生存的社会环境、经济因素、生活习惯等诸多方面。(2) 精准医疗是与患者分子病理相匹配的个体化诊断和治疗策略。尽管精准医疗以个体化医疗为基础, 但是精准医疗在本质上有别于个体化医疗。精准医疗的核心在于“精准”, 在于对于疾病的病因的基因水平层面的精准认识, 以及药物基因组学层面的精准治疗。(3) 精准医疗意味着需要更多新技术的研发, 以及更多的人力、物力支持疾病发生机制和治疗方案的深入探索。

在心血管疾病的科研和临床实践中, 我们需要建立精准医疗的思维模式, 利用基因组学、转录组学、云计算、大数据分析等生物信息学的现代技术手段, 在传统概念的相同中寻找不同, 在差异中探索心血管疾病的发病机制, 寻求精确干预靶点。随着我们对于心血管疾病的相关发病机制认识的增长, 可以在以下两个领域推进精准医疗建设: 首先, 对于单基因突变所致心血管疾病, 精准医疗可用于基因诊断、疾病分型、疾病预后转归及遗传性疾病家族阻断等四个方面。对于多因素导致的心血管疾病, 精准医疗更多关注于药物基因组学领域, 寻求发现治疗靶点, 指导临床治疗。

参考文献

- [1] MOGENSEN J, VAN TINTELEN J P, FOKSTUEN S, et al. The current role of next-generation DNA sequencing in routine care of patients with hereditary cardiovascular conditions: a viewpoint paper of the European Society of Cardiology working group on myocardial and pericardial diseases and members of the European Society of Human Genetics[J]. Eur Heart J, 2015, 36(22): 1367-1370.
- [2] LINDSEY M L, MAYR M, GOMES A V, et al. Transform-

ative impact of proteomics on cardiovascular health and disease: A Scientific Statement from the American Heart Association[J]. Circulation, 2015, 132(9): 852-872.

- [3] SHAH S H, NEWGARD C B. Integrated metabolomics and genomics: systems approaches to biomarkers and mechanisms of cardiovascular disease[J]. Circ Cardiovasc Genet, 2015, 8(2): 410-419.
- [4] WENDE A R. Post-translational modifications of the cardiac proteome in diabetes and heart failure[J]. Proteomics Clin Appl, 2016, 10(1): 25-38.
- [5] FOX C S, HALL J L, ARNETT D H, et al. Future translational applications from the contemporary genomics era: a Scientific Statement from the American Heart Association[J]. Circulation, 2015, 131(19): 1715-1736.
- [6] SCRUGGS S B, WATSON K, SU A I, et al. Harnessing the heart of big data[J]. Circ Res, 2015, 116(7): 1115-1119.
- [7] CALCAGNO C, MULDER W J, NAHRENDORF M, et al. Systems biology and noninvasive imaging of atherosclerosis[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2016, 36(2): e1-e8.
- [8] PETERS S G, KHAN M A. Electronic health records: current and future use[J]. J Comp Eff Res, 2014, 3(5): 515-522.
- [9] LIMPIITIKUL W B, DICK I E, TESTER D J, et al. A precision medicine approach to the rescue of function on malignant calmodulinopathies: Long-QT syndrome[J]. Circ Res, 2017, 120(1): 39-48.
- [10] GIUDICESSI J R, ACKERMAN M J. Potassium-channel mutations and cardiac arrhythmias: diagnosis and therapy[J]. Nat Rev Cardiol, 2012, 9(6): 319-332.
- [11] SEIDMAN C E, SEIDMAN J G. Identifying sarcomere gene mutations in hypertrophic cardiomyopathy: a personal history[J]. Circ Res, 2011, 108(6): 743-750.
- [12] ZHAO L, CHEN C N, HAIJJI N, et al. Histone deacetylation inhibition in pulmonary hypertension: therapeutic potential of valproic acid and suberoylanilide hydroxamic acid[J]. Circulation, 2012, 126(4): 455-467.
- [13] BAINBRIDGE M N, LI L, TAN Y, et al. Identification of established arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy mutation in a patient with the contrasting phenotype of hypertrophic cardiomyopathy[J]. BMC Med Genet, 2017, 18(1): 24.
- [14] LEOW M K. Environmental origins of hypertension: phylogeny, ontogeny and epigenetics[J]. Hypertens Res, 2015, 38(5): 299-307.
- [15] JORDAN J, GRASSI G. Precision medicine should become more "sympathetic" in managing hypertension[J]. J Hypertens, 2016, 34(4): 629-631.