

精准心脏病学:研究到实践

徐昊鹏¹, 徐平¹, 弓孟春¹, 田庄²

1. 中国医学科学院北京协和医院中心实验室, 北京 100730
2. 中国医学科学院北京协和医院心脏内科, 北京 100730

摘要 精准医学通过整合表型组学、多生物组学及环境社会因素,借助现代信息学技术实现个体化治疗的目标。精准心脏病学将精准医学理念与方法运用于心血管领域,采用大规模、深入型、创新性研究方法实现研究突破,促进药物研发与应用,结合临床对不同遗传背景、环境暴露的个体提出个体化风险评估、疾病诊断和干预方案,进行针对性的心血管疾病预防和诊治,最终改善患者预后并提高患者生活质量。精准心脏病学目前面临着诸多亟待解决的技术、社会和伦理障碍。随着研究与认识的深入,精准心脏病学将在攻克心血管疾病领域的诸多难关、提高心血管疾病的诊治能力过程中发挥重要作用。

关键词 精准医学;精准心脏病学;心血管疾病;组学研究;临床实践

精准医学以个体化医疗为宗旨,通过高通量方法全面获取表型组及多生物组学信息,利用云计算、机器学习/深度学习等先进的信息学手段构建知识体系,结合社会环境因素设计个体化最佳诊疗方案^[1]。高通量信息采集和组学发展奠定了精准医学的知识信息基础。电子健康记录(electronic medical record, EMR)、云技术及机器学习/深度学习技术发展,成为精准医学实践的重要手段。2015年1月,美国政府正式提出精准医学计划,此后中国、英国等多个国家都先后启动了精准医学计划,精准医学成为未来医疗的重要方向^[2]。

心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)是目前全世界致残致死的最主要原因之一,也是全球疾病负担的重要风险因素^[3]。中国在心血管疾病的预防诊治方面面临着严峻的形势。1990—2010年,中国心血管疾病致死人数以25%~40%的速率递增并可能持续增长至2030年之后^[4],心血管疾病成为国内最主要的致死因素之一^[5]。

随着循证医学理念在心血管疾病领域的贯彻,基于大规模随机对照实验的临床指南发挥了指导性作用。现有临床试验通常有严格的纳入标准和退出标准,仅少部分满足条件的患者能被纳入研究,人种、特定人群代表性不足,而基于上述临床研究的指南对患者的病理生理过程、临床表现和治疗反应缺少个体化的关注和强调^[6]。以急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)为例,20世纪末,美国37%既往AMI患者为75岁以上的老年人,但在1966—1990年开展的

急性冠状动脉综合征的临床研究中,该人群仅占试验样本量的2%,1991—2000年期间该人群也仅占9%^[7]。

作为现代医疗技术的发展方向,精准心脏病学将精准医学的思路与方法用于心血管疾病的研究、预防、治疗与干预等方面,实现对心血管疾病患者的个体化诊治,最终改善患者预后与生活质量。中国心血管病的患病群体数量巨大,拥有与欧美发达国家不同的人口特征、更为复杂的遗传学背景及独特的社会经济文化因素。因此,在国内开展基于精准心脏病学研究及临床实践具有医疗价值和社会意义。

1 精准心脏病学研究进展

1.1 多生物组学-表型组学研究

1.1.1 多生物组学研究进展

早期心血管领域采取目标基因研究的思路,借助单基因表达产物预测疾病的发生或预后。针对罕见家族性心血管疾病的研究定位了许多具有临床意义的基因^[8-9]。近年来全基因组关联分析研究(GWAS)得到广泛应用,建立了如eCHARGE consortium、基因型与表型数据库(dbGAP)、1000 genomes、临床基因组学数据库(ClinGen)及临床变异数据库(ClinVar)等遗传学与基因组学数据库。此类数据库收集的基因型-表型、多态性-表型数据,定位了冠心病、脂代谢、心肌病和高血压等领域数百个基因和数千个多态性位点^[10-11]。

相比基因组学研究,其他组学如转录组学、蛋白组学、表

收稿日期:2017-06-20;修回日期:2017-08-01

基金项目:国家重点研发计划项目(2016YFC0901500);上海市出生缺陷防治重点实验室开放课题(16DZKF1007);国家卫生计生委2016年信息化与统计项目

作者简介:徐昊鹏,博士研究生,研究方向为心血管常见、罕见疾病,电子信箱:xhpeng2011@qq.com;田庄(通信作者),副主任医师,研究方向为心血管常见、罕见疾病,电子信箱:tianzhuangcn@sina.com

引用格式:徐昊鹏,徐平,弓孟春,等.精准心脏病学:研究到实践[J].科技导报,2017,35(16):31-36;doi:10.3981/j.issn.1000-7857.2017.16.004

观遗传组学、代谢组学、微生物组学虽然起步稍晚,但已有重要的研究成果及组学信息数据库产出^[12]。其中微生物组学研究正成为热门研究领域,现有的研究表明,一方面短链脂肪酸、氧化三甲胺等微生物代谢产物对宿主的血压、粥样斑块形成、内皮功能等起到影响^[13],另一方面生物体的微生物组学构成、肠壁通透性和肠道神经系统等因素与高血压等疾病存在紧密关联^[14]。在人群中,不同微生物组学构成与心血管疾病的风险因子关联紧密^[15]。进一步融合了微生物组学、代谢组学、蛋白组学等学科的研究将有助于揭示微生物、环境暴露及心血管疾病三者的内在联系。

1.1.2 表型组学研究进展

目前,传统临床意义上的表型正逐步被深度表型(deep phenotype)替代,深度表型除了包含患者的病史、查体和辅助检查信息,还包括疾病-表型关联、干预-反应动态表型、关键亚临床疾病特征(subclinical disease traits)和常见疾病结局等。深度表型的应用将为进一步发掘疾病信息提供新思路。

电子健康记录(electronic health records, EHR)是表型组学数据的重要来源。电子病历在众多医疗机构中逐步替代了手写病历,成为主要的患者表型数据载体。高性能计算与机器学习等技术可以大规模提取电子病历中的表型描写,实现自然语言到结构化表型描述的转化。例如对射血分数正常的心力衰竭(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)的表型分析。HFpEF是一类极具异质性的疾病,其病因、发病机制、病理生理均存在内在差异,因此患者的病史、化验、影像检查等方面也存在着异质性的表现。Saha等^[16]利用机器学习技术,分析患者病史、检验数据、心电图和超声心动图表型,将患者分为3个HFpEF的表型组,以上3个表型组不仅在临床特点上存在显著差异,在其不良事件发生率方面同样存在差别,因此可以用于疾病进展预测。

1.1.3 多生物组-表型组学研究进展

在人类的基因组中,除了功能性序列外,还存在大量意义不明确的沉默序列,除了极少数引起重大异常的遗传突变,还普遍存在作用微弱的多态性变异。在以人类基因组计划为代表的各类研究中,研究者获得了相应的序列信息,但对于其生物学及临床意义并不知晓。许多基因多态性位点对于个体产生的影响十分微弱,以至于小范围的基因组-表型组比对很难发现阳性结果^[17]。大规模生物组学库与表型库的建设及高性能计算处理技术将是挖掘此类生物-表型关联的可行途径。

以美国心脏病协会建立的心血管基因型-表型研究(CV-GPS)为例,该研究致力于将现代基因组学及表型组学用于心血管疾病研究。研究利用已有心血管队列研究资料,研发处理大数据及深度表型的信息技术,并搭建各类标本的基因、蛋白、转录、表观遗传组学收集分析平台,旨在发掘基因组-表型组之间的内在关联,并为基因组-表型组相关研究提供国家标准。目前研究已经将弗明翰心脏研究(Framingham heart study, FHS)和杰克逊心脏研究(Jackson heart study,

JHS)囊括在内^[18]。

1.2 心血管疾病的机制研究

大规模非靶向组学数据分析为致病机理研究提供了新的线索,而临床靶向信息收集范围扩宽、深度增加,提高了少见遗传异常的筛出可能性。以上提示性信息结合后续分子遗传研究、观察性研究和功能性实验等,让越来越多具有重要意义的基因、靶点和通路被发现,脂代谢^[9]、心律失常^[19]及心肌病^[10]等领域都有重大进展。

在阐明疾病机制的过程中,罕见病研究起到了重大作用,针对罕见病家系的单基因研究、基因组或外显子组测序帮助定位了超过3500种罕见病的突变位点^[20]。在提供疾病诊治指导的同时,这些突变也揭示了许多常见疾病的遗传、分子和生化致病机理。然而全外显子组测序仅能定位30%左右遗传性疾病的突变位点^[21],还有大量疾病表型尚未得到归纳与总结,因此在罕见病患者人群中开展基因-表型组学研究具有重要意义。目前人类变异组学计划(Human Variome Project)、PhenoDB数据库等均包含了罕见疾病基因、表型数据。国内近期启动的国家重点研发计划精准医学罕见病队列研究中,罕见病多生物组学-表型组学研究及罕见病致病机理的研究均作为研发的重要方向^[22]。心血管罕见病研究将为疾病机制探索、孤儿药研发以及各类疾病的诊治等提供线索。

1.3 精准心脏病学与新药研发

在新药的开发中,药物靶点的发现起到了决定性的作用。在定位与心血管疾病相关的基因后,其功能研究是发现药物靶点的重要途径。基于精准心脏病的基因、表观遗传、转录、蛋白及代谢组学研究,可以发现指向性研究难以发现的靶点。作为此类药物的代表,在PCSK9基因从家族性高脂血症家系中被发现后,PCSK9抑制剂已在众多临床试验中取得效果^[23]。

基于基因组的测定与分析,精准心脏病学背景下的药物研发思路也将出现重大变化。临床试验前进行基因组测试可以有效识别具有遗传纯合性的患者群体,并有针对性地进行临床药物实验,从而找出反应最佳的患者群体^[24]。若某类药物已经取得临床试验成功而药理作用尚未明确,上市后筛选对药物反应较好的个体,并进行遗传背景分析能够进一步明确其作用机制。借助表型分析与基因组学背景的比对,能够发现潜在的药物基因组学位点^[25]。

2 精准心脏病的临床应用

2.1 患病风险评估

以冠心病、高血压为代表的心血管疾病在发生发展过程中具有慢性进展、受环境和遗传因素双重影响的特点。在临床上,对冠心病和高血压患者的风险评估和危险分层是进行差异化干预的依据。现有的风险评估工具主要基于患者年龄、肥胖程度、血压、血清相关指标和器官受累程度等临床表型^[26]。将经典评估模型与患者个体的遗传信息相结合,获得

个体化评估结果并制定精准预防措施,将会成为精准心脏病学临床应用的重要内容。

以冠心病为例,Kehra等^[27]利用大规模冠心病相关基因多态性数据,建立冠心病患者的遗传风险评估(genetic risk score,GRS)数学模型,首次定量分析验证了遗传背景与生活方式在冠脉疾病发病过程中的作用。利用遗传风险评估模型结合传统心血管风险评估对冠心病综合风险进行评估,能够提升患者对预防措施的依从性并最终降低患者低密度脂蛋白胆固醇水平^[28]。在高血压风险评估领域,类似的遗传风险评估也初步显示出了良好的预测效果^[29]。

2.2 疾病诊断与分型

许多心血管疾病的致病机理目前尚未明确,虽然具有相似的临床表现,但遗传背景、发病机理却有着显著的差异。在现有诊断与分型系统下,诊断明确的疾病依然具有较高的异质性,治疗反应与疾病预后也存在差异。因此,发现新的分型指标将为心血管疾病的明确诊治提供更有意义的指导。

以扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy, DCM)为例。DCM是一类以左室扩张和收缩功能障碍为特征的极具异质性的疾病。遗传因素与获得性因素如心血管事件、感染、自身免疫疾病和药物等均可以导致扩张型心肌病。在临床实践中,疾病的诊断主要依赖于病史、家族史、影像学 and 血清学检查的结果。特发性扩张型心肌病的患者大约35%具备相关遗传家族史^[30]。通过对罕见突变携带家系的研究,一些致病基因如*TTN*、*LMNA*、*MYH7*等得到定位。基因组学与蛋白质组学研究也定位了相关多态性位点与蛋白标记物^[31]。DCM的基因诊断能为疾病的诊断分型提供更好的参考。例如编码钠离子通道NaV1.5 alpha单位的基因*SCN5A*,其突变携带者对于传统血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、beta受体阻滞剂和盐皮质激素抑制剂的反应不佳,而对于胺碘酮、氟卡因等离子通道阻滞剂有较好的反应^[32]。又如在DCM患者中,*TTN*基因截短突变本身与更为严重的心功能障碍相关,若突变影响高度表达的外显子,则致病可能性更高,也更有可能导致终末期疾病的发生^[33]。对于以上突变携带者的精确遗传定位对后续有效治疗与预后评估起到重要作用。但是,仍有许多散发性及家族性DCM未能定位明确致病基因,而且存在致病基因的个体并非全部患病,一项研究表明在没有明显疾病表现的人群中有2%存在*TTN*基因截短突变^[33]。进一步的基因-表型研究将更好的解释遗传因素在疾病发生、治疗反应中扮演的角色。与DCM类似,心率失常、高血压、心衰等疾病也具有显著的异质性,同样有赖于借助精准心脏病学思路与方法实现精准诊断与分型。

2.3 疾病干预

心血管疾病的干预包括人群预防与患者治疗两个方面,而精准心脏病学背景下的疾病干预手段,建立在对个体的精准风险评估、疾病诊断、分型基础上,也依赖于对干预方案(如生活方式、药物、手术等)的精准预测。得益于前文中精

准心脏病学在风险评估、诊断分型、药物开发领域的应用,针对疾病的精准治疗已取得初步成效^[3]。

由于个体遗传背景的差异,药物在很大比例的人群中存在药效不佳或严重的副作用。药效受到遗传背景影响的经典的案例之一是抗血小板药物的应用。*CYP2C19*基因的功能缺失突变会导致氯吡格雷代谢产物浓度与抗血小板作用明显减弱,并使心脑血管风险升高^[34]。不仅如此,超过70%的心内科常用药物剂量会显著受到患者个体遗传背景差异的影响^[34]。药物基因组学(pharmacogenomics/pharmacogenetics, PGx)研究个体中与遗传背景相关的药物反应差异。现有的研究明确提示,华法令、氯吡格雷、他汀等药物的代谢与效果都会受到基因的影响,而β受体阻滞剂、抗心律失常药物、阿司匹林等药物与个体基因的相关性逐步得到验证^[35]。此外,结合基因或基因组学技术,研究者能够评估不同个体的用药风险。例如RARG(retinoic acid receptor gamma)的一个突变基因型与蒽环霉素诱导的心脏毒性相关^[36],基因信息可以指导蒽环霉素的临床应用及心脏损伤患者的诊断与治疗。

如何在临床情境下使用药物基因组学数据也是精准心脏病学应用的重要方面,在明确特定基因对于药物的药理学作用后,仍然需要将此类信息与患者的基因数据库进行关联分析,才能产生临床上有效的用药指导。目前众多学术机构与组织正致力于药物基因组学的临床应用(表1),其中,CPIC已经出版了氯吡格雷^[37]、他汀类^[38]、华法令^[39]的临床应用指南,但研究表明部分药物相关基因及其引起的临床效应存在显著的人群差异^[40]。国内在该领域的布局尚处于起步阶段,与药物基因组学相关的基础研究及临床应用指南都将是未来国内精准心脏病学领域需关注的重要方向。

表1 药物基因组学临床应用相关机构
Table 1 Organizations and consortiums related to pharmacogenetics

机构名称	特点
临床药物基因组学实施协作组 (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium, CPIC)	整理相关数据库资源,出版可用于临床的药物基因组学指南 ^[38]
欧洲药物基因组学实施协作组 (European Pharmacogenetics Implementation Consortium)	支持药物基因组学临床应用的研究 ^[41]
德意志皇家药师学会(Royal Dutch Pharmacists Association)	支持药物基因组学临床应用的研究 ^[41]
电子病历和基因组学(Electronic Medical Records and Genomics, eMERGE)协作网络	研究药物基因组学数据在EHR中的整合模式 ^[42]
实施基因组学(Implementing Genomics in Practice, IGNITE)协作网络	研究药物基因组学数据在EHR中的整合模式 ^[42]

3 精准心脏病学的临床研究设计

精准心脏病学理念不局限于研究结果的应用,也为研究设计提出了新的思路与要求。实验设计中,需要将个体差异全面纳入,并对海量信息进行分析处理,以得到针对异质性个体在异质性环境下的异质性实验结果。因此在实验设计中常采取以下策略:筛选对于干预存在显著反应的亚群、对足够大量的样本进行分层分析或对单一个体进行全面有效的观察以获得充足的实验数据等。部分研究设计思路已经得到实践,如富集策略^[43]、真实世界证据(real-world evidence)^[44]、自动化筛选匹配方案^[45]和N-of-1实验^[46]等。

预测型富集策略(predictive enrichment strategy)同时利用研究参与者的个体特点和预试验或试验中(调整性设计)获取的数据来预测参与者对治疗方案的反应(robust response)^[43]。在预测型富集策略中,研究者可以依据患者预实验反应情况、生理学指标和遗传背景等多种指标对患者进行筛选。例如招募杂合型家族性高胆固醇血症(heterozygous familial hypercholesterolemia)的患者参与PCSK9抑制剂临床试验,以提高降脂幅度^[47]。又如,在生物标记物的筛选过程中,利用患者生物标记物检测结果进行分组,发现不同亚组的临床表现差异^[48]。这种策略遵循了精准医疗的原则,改善了试验参与者的利益-风险关系,并可能为临床实践提供更多的信息。

真实世界证据来自传统临床研究以外的研究,包括EHR、支付信息、疾病注册系统和个人可穿戴设备等。真实世界证据相比传统随机对照研究具备更好的可推广性,并降低了研究成本^[44]。目前在心血管领域已经有大量真实世界证据发表^[49]。此外,真实世界研究与传统临床试验的对比本身对于实验设计、统计学研究也具有重要意义^[50]。但是,现有的真实世界证据数据大多来源于电子病历信息,未来更加全面、有效的采集深度表型数据将是真实世界研究的探索方向。

4 亟需解决的问题

4.1 精准心脏病学知识库的建设

精准心脏病学在临床的运用依赖于大量可靠、准确的临床指导知识,虽然目前的技术已经能够针对个体的基因、转录、蛋白和表型等进行大规模的采集,但巨大的数据规模会放大生物信息采集的偏倚程度^[51]。更重要的是,现有研究经验对人类基因组大部分信息仍然缺乏解读能力,而表观遗传组学、转录组学、蛋白质组学及微生物组学等学科则起步更晚,尚需更多研究解释组学信息包含的具体意义^[29]。即便是已有明确生物学意义的信息,仍需进一步整合归纳为具备指导价值的临床知识,纳入临床知识库并呈现给临床工作者。

另一方面,患者信息采集的流程依然有待完善,精准心脏病学对于患者信息的需求不止于单次信息采集,而更加强调整定期、持续的临床信息记录。因此,如何制定采集策略、实

现实时采集并进行高性能分析均对设备创新制造、数据系统建立及分析算法的设计提出了更高要求^[52]。

4.2 伦理与社会挑战

精准医学对医学伦理学提出了重大的挑战^[53]。在进行大量信息采集及信息系统建设的同时,相应的医疗支出也会显著增加,而对药物研发企业而言,患者群体越小,其药物单价必将越高^[54]。因此,如何合理整合现有资源,保证可接受支出的基础上实践精准心脏病学,并进一步降低测序、研发等费用都是需要解决的问题。

随着精准心脏病学时代的到来,对于患者信息的采集将更加密集,研究与临床应用的边界将逐步淡化,各类组学信息、患者电子病历信息、患者社会经济地位等信息将被更多地用到临床研究中。如何合理保障患者的隐私、避免信息的泄露、避免遗传歧视等都将会是全新的挑战^[55]。只有通过法律、行业规范、观念普及等手段对患者隐私信息运用进行合理规范,才能在更好应用信息资源的同时保障个人权益,保障精准心脏病学理念得到规范的应用。

5 结论与展望

精准医学理念的正式提出仅有2年,已成为临床、科研中最受关注的研究领域之一。得益于基因组学为代表的多生物组学研究进展与数据采集处理技术的快速进步,精准心脏病学已经初步显露出了重大的应用价值。精准心脏生物学的理念应用于基础研究,更好地阐明了各类心血管疾病发生发展的生物学与环境因素。而在临床实践中,精准心脏病学进一步推动了心血管疾病风险评估的个体化进展,改进了现有的诊断策略并扩展了心血管疾病干预手段,为进一步减少心血管疾病的发生、改善疾病预后提供了重要支撑。

与此同时,精准心脏病学在临床的广泛应用需要阐明多生物组学与表型组学信息的潜在联系、提升大规模多维度信息的处理能力,将研究成果转化为临床知识,以便更好地为医疗实践提供指导。此外,精准心脏病学也面临着诸多社会、伦理方面的挑战,解决这些问题是精准心脏病学规范、广泛应用的必经之路。相信精准心脏生物学的进展,将为预防和治疗心血管疾病带来突破,并为人类创造更健康的未来。

参考文献(References)

- [1] Natarajan P, O'Donnell C J. Reducing cardiovascular risk using genomic information in the era of precision medicine[J]. *Circulation*, 2016, 133(12): 1155-1159.
- [2] Siva N. UK gears up to decode 100000 genomes from NHS patients[J]. *Lancet*, 2015, 385(9963): 103-104.
- [3] Wang Y, Zhao X, Lin J, et al. Association between CYP2C19 loss-of-function allele status and efficacy of clopidogrel for risk reduction among patients with minor stroke or transient ischemic attack[J]. *JAMA*, 2016, 316(1): 70-78.
- [4] Jiang L, Krumholz H M, Li X, et al. Achieving best outcomes for patients with cardiovascular disease in China by enhancing the quality of

- medical care and establishing a learning health-care system[J]. *Lancet*, 2015, 386(10002): 1493-1505.
- [5] Yang G, Wang Y, Zeng Y, et al. Rapid health transition in China, 1990-2010: Findings from the Global Burden of Disease Study 2010 [J]. *Lancet*, 2013, 381(9882): 1987-2015.
- [6] Goldberger J J, Buxton A E. Personalized medicine vs guideline-based medicine[J]. *JAMA*, 2013, 309(24): 2559-2560.
- [7] Sheridan D J, Julian D G. Achievements and limitations of evidence-based medicine[J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2016, 68(2): 204-213.
- [8] Ference B A, Majeed F, Penumetcha R, et al. Effect of naturally random allocation to lower low-density lipoprotein cholesterol on the risk of coronary heart disease mediated by polymorphisms in NPC1L1, HMGCR, or both: A 2×2 factorial Mendelian randomization study[J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2015, 65(15): 1552-1561.
- [9] Khetarpal S A, Qamar A, Millar J S, et al. Targeting ApoC-III to reduce coronary disease risk[J]. *Current Atherosclerotic Report*, 2016, 18(9): 54.
- [10] Ortiz-Genga M F, Cuenca S, Dal Ferro M, et al. Truncating FLNC mutations are associated with high-risk dilated and arrhythmogenic cardiomyopathies[J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2016, 68(22): 2440-2451.
- [11] Chida A, Inai K, Sato H, et al. Prognostic predictive value of gene mutations in Japanese patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Heart Vessels*, 2017, 32(6): 700-707.
- [12] Lindsey M L, Mayr M, Gomes A V, et al. Transformative impact of proteomics on cardiovascular health and disease: A scientific statement from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2015, 132(9): 852-872.
- [13] Wang Z, Klipfell E, Bennett B J, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease[J]. *Nature*, 2011, 472(7341): 57-63.
- [14] Santisteban M M, Qi Y, Zubevcic J, et al. Hypertension-linked pathophysiological alterations in the gut[J]. *Circulation Research*, 2017, 120(2): 312.
- [15] Kelly T N, Bazzano L A, Ajami N J, et al. Gut microbiome associates with lifetime cardiovascular disease risk profile among bogalusa heart study participants[J]. *Circulation Research*, 2016, 119(8): 956-964.
- [16] Shah S J, Katz D H, Selvaraj S, et al. Phenomapping for novel classification of heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Circulation*, 2015, 131(3): 269-279.
- [17] MacRae C A, Vasan R S. The future of genetics and genomics: Closing the phenotype gap in precision medicine[J]. *Circulation*, 2016, 133(25): 2634-2639.
- [18] Benjamin I, Brown N, Burke G, et al. American heart association cardiovascular genome-phenome study: Foundational basis and program [J]. *Circulation*, 2015, 131(1): 100-112.
- [19] Moss A J, Shimizu W, Wilde A A, et al. Clinical aspects of type-1 long-QT syndrome by location, coding type, and biophysical function of mutations involving the KCNQ1 gene[J]. *Circulation*, 2007, 115(19): 2481-2489.
- [20] Boycott K M, Vanstone M R, Bulman D E, et al. Rare-disease genetics in the era of next-generation sequencing: Discovery to translation [J]. *Nature Review Genetics*, 2013, 14(10): 681-691.
- [21] Chong J X, Buckingham K J, Jhangiani S N, et al. The genetic basis of mendelian phenotypes: Discoveries, challenges, and opportunities [J]. *American Journal of Human Genetics*, 2015, 97(2): 199-215.
- [22] 冯时, 弓孟春, 张抒扬. 中国国家罕见病注册系统及其队列研究: 愿景与实施路线[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2016, 32(12): 977-982.
- Feng Shi, Gong mengchun, Zhang Shuyang. The national rare diseases registry system of China and the related cohorts studies: Vision and roadmap[J]. *Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism*, 2016, 32(12): 977-982.
- [23] Sabatine M S, Giugliano R P, Keech A C, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease[J]. *New England Journal of Medicine*, 2017, 2017(376): 1713-1722.
- [24] Harper A R, Topol E J. Pharmacogenomics in clinical practice and drug development[J]. *Nature Biotechnology*, 2012, 30(11): 1117-1124.
- [25] Nelson M R, Johnson T, Warren L, et al. The genetics of drug efficacy: Opportunities and challenges[J]. *Nature Review Genetics*, 2016, 17(4): 197-206.
- [26] Piepoli M F, Hoes A W, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) [J]. *European Heart Journal*, 2016, 37(29): 2315-2381.
- [27] Khera A V, Emdin C A, Drake I, et al. Genetic risk, adherence to a healthy lifestyle, and coronary disease[J]. *New England Journal of Medicine*, 2016, 375(24): 2349-2358.
- [28] Kullo I J, Jouni H, Austin E E, et al. Incorporating a genetic risk score into coronary heart disease risk estimates: Effect on low-density lipoprotein cholesterol levels (the MI-GENES clinical trial)[J]. *Circulation*, 2016, 133(12): 1181-1188.
- [29] Warren H R, Evangelou E, Cabrera C P, et al. Genome-wide association analysis identifies novel blood pressure loci and offers biological insights into cardiovascular risk[J]. *Nature Genetics*, 2017, 49(3): 403-415.
- [30] Weintraub R G, Semsarian C, Macdonald P. Dilated cardiomyopathy [J]. *Lancet*, 2017, 390(10092): 400-414.
- [31] Piran S, Liu P, Morales A, et al. Where genome meets phenome: rationale for integrating genetic and protein biomarkers in the diagnosis and management of dilated cardiomyopathy and heart failure[J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2012, 60(4): 283-289.
- [32] Beckermann T M, McLeod K, Murday V, et al. Novel SCN5A mutation in amiodarone-responsive multifocal ventricular ectopy-associated cardiomyopathy[J]. *Heart Rhythm*, 2014, 11(8): 1446-1453.
- [33] Roberts A M, Ware J S, Herman D S, et al. Integrated allelic, transcriptional, and phenomic dissection of the cardiac effects of titin truncations in health and disease[J]. *Science Translational Medicine*, 2015, 7(270): 270ra6-ra6.
- [34] Kaufman A L, Spitz J, Jacobs M, et al. Evidence for clinical implementation of pharmacogenomics in cardiac drugs[J]. *Mayo Clin Proceedings*, 2015, 90(6): 716-729.
- [35] Johnson J A, Cavallari L H. Pharmacogenetics and cardiovascular disease--implications for personalized medicine[J]. *Pharmacology Reviews*, 2013, 65(3): 987-1009.
- [36] Aminkeng F, Bhavsar A P, Visscher H, et al. A coding variant in RARG confers susceptibility to anthracycline-induced cardiotoxicity

- in childhood cancer[J]. *Nature Genetics*, 2015, 47(9): 1079–1084.
- [37] Scott S A, Sangkuhl K, Gardner E E, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for cytochrome P450–2C19 (CYP2C19) genotype and clopidogrel therapy[J]. *Clinical Pharmacological Therapy*, 2011, 90(2): 328–332.
- [38] Caudle K E, Klein T E, Hoffman J M, et al. Incorporation of pharmacogenomics into routine clinical practice: The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline development process [J]. *Current Drug Metabolism*, 2014, 15(2): 209–217.
- [39] Johnson J A, Gong L, Whirl-Carrillo M, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for CYP2C9 and VKORC1 genotypes and warfarin dosing[J]. *Clinical Pharmacological Therapy*, 2011, 90(4): 625–629.
- [40] Jang J S, Cho K I, Jin H Y, et al. Meta-analysis of cytochrome P450 2C19 polymorphism and risk of adverse clinical outcomes among coronary artery disease patients of different ethnic groups treated with clopidogrel[J]. *American Journal of Cardiology*, 2012, 110(4): 502–508.
- [41] Swen J J, Nijenhuis M, de Boer A, et al. Pharmacogenetics: From bench to byte—an update of guidelines[J]. *Clinical Pharmacological Therapy* 2011, 89(5): 662–673.
- [42] Rasmussen-Torvik L J, Stallings S C, Gordon A S, et al. Design and anticipated outcomes of the eMERGE-PGx project: A multicenter pilot for preemptive pharmacogenomics in electronic health record systems[J]. *Clinical Pharmacological Therapy*, 2014, 96(4): 482–489.
- [43] Mehta C, Gao P, Bhatt D L, et al. Optimizing trial design: Sequential, adaptive, and enrichment strategies[J]. *Circulation*, 2009, 119(4): 597–605.
- [44] Sherman R E, Anderson S A, Dal Pan G J, et al. Real-world evidence: What is it and what can it tell us?[J]. *New England Journal of Medicine*, 2016, 375(23): 2293–2297.
- [45] Ni Y, Wright J, Perentesis J, et al. Increasing the efficiency of trial-patient matching: Automated clinical trial eligibility pre-screening for pediatric oncology patients[J]. *BMC Medicine Informatics and Decision Making*, 2015, 15(1): 28.
- [46] Schork N J. Personalized medicine: Time for one-person trials[J]. *Nature*, 2015, 520(7549): 609–611.
- [47] Raal F J, Stein E A, Dufour R, et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2015, 385(9965): 331–340.
- [48] Antman E M, Loscalzo J. Precision medicine in cardiology[J]. *Nature Review Cardiology*, 2016, 13(10): 591–602.
- [49] Desai A S, Bhimaraj A, Bharmi R, et al. Reduction in heart failure hospitalizations with ambulatory hemodynamic monitoring seen in clinical trials is maintained in the ‘real world’[J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2017, 69(19): 2357–2365.
- [50] Najafzadeh M, Schneeweiss S. From trial to target populations: Calibrating real-world data[J]. *New England Journal of Medicine*, 2017, 376(13): 1203–1205.
- [51] Goldfeder R L, Priest J R, Zook J M, et al. Medical implications of technical accuracy in genome sequencing[J]. *Genome Medicine*, 2016, 8(1): 24.
- [52] Chaussabel D, Pulendran B. A vision and a prescription for big data-enabled medicine[J]. *Nature Immunology*, 2015, 16(5): 435–439.
- [53] 弓孟春, 马永慧, 张玢, 等. 精准医学对我国医学伦理学的挑战与应对策略初步探讨[J]. *中华医学杂志*, 2017, 97(19): 1446–1449.
- Gong Mengchun, Ma Yonghui, Zhang Fen, et al. The challenges and strategies of ethical in precision medicine in China[J]. *National Medical Journal of China*, 2017, 97(19): 1446–1449.
- [54] Joyner M J, Paneth N. Seven questions for personalized medicine[J]. *Journal of the American Medical Association*, 2015, 314(10): 999–1000.
- [55] Savage N. Privacy: The myth of anonymity[J]. *Nature*, 2016, 537(7619): S70–S72.

Precision cardiology: From research to practice

XU Haopeng¹, XU Ping¹, GONG Mengchun¹, TIAN Zhuang²

1. Central Laboratories, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Science, Beijing 100730, China

2. Department of Cardiology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Science, Beijing 100730, China

Abstract With the progress of the modern information technology, the precision medicine, combined with the omics, the phenomics and the social-environmental elements, has achieved the personalized management of the diseases. In the precision cardiology, the concepts and the methods of the precision medicine are applied to the field of cardiovascular diseases, with large-scale, systematic and innovative researches to support the pharmaceutical development, the risk assessment, the disease diagnosis and the management, leading eventually to the relief of the disease burden and the improvement of the life quality. Meanwhile, the development of the precision cardiology faces technological, social and ethical challenges. With the advances in researches and clinical applications, the precision cardiology will prove its value in the combat with the cardiovascular diseases and improve the population health.

Keywords precision medicine; precision cardiology; cardiovascular disease; omics study; clinical practice

(责任编辑 田恬)