

1、心血管疾病基因组学的精准治疗

遗传变异在多种心血管疾病的发病中发挥重要作用。心肌病、家族性胸主动脉瘤、家族性心房颤动(房)等是单基因突变导致的疾病。针对这部分患者，基于基因组学研究有望实现精准诊断和精准治疗。

肥厚型心肌病(hypertrophic cardiomyopathy, HCM)是青年人心脏性猝死的主要病因，50%以上患者有家族史，已发现 20 余种编码肌小节相关蛋白基因的数百个突变与 HCM 的发病相关，这些致病基因的发现为 HCM 的早期筛查、预警和药物开发提供了新的思路。2016 年 *Science* 发表的最新研究设计了一个小分子 MYK-461，抑制心肌肌球蛋白重链三磷酸腺苷酶的活性降低心肌收缩力，在动物实验中成功抑制了 HCM 进展，有望成为治疗 HCM 的药物。该研究正是利用心血管疾病的遗传特征开展精准治疗的范例之一。

早在 1992 年，人们就认识到单个基因变异在综合征性胸主动脉瘤发生中的重要贡献基因变异检测已运用于胸主动脉瘤的临床诊疗中。根据 Ghent-2 标准，携带 FBN1 致病性突变合并主动脉根部 Z 评分=2 分即可诊断为马凡综合征。欧洲和美国主动脉疾病指南建议，主动脉内径>5mm 的患者进行手术，而携带 TGFBR2 基因突变的 LDS 综合征患者动脉瘤直径>4.2cm 时是最佳手术时机。

2、心血管药物基因组学的精准治疗

精准医学的重要目标是对现行的以药物治疗为主体的医疗模式进行改革，开发出针对特定患者、特定疾病突变基因的靶向药物和治疗方法，实现有效用药和精准用药。

华法林是常用的口服抗凝药，也是住院患者发生出血药物不良事件的主要原因。研究显示 CYP2C9 和 VKORC1 遗传变异与个体华法林的敏感性密切相关。2007 年美国 FDA 要求将药物基因组数据加入华法林的说明书，2010 年进行修订，建议使用华法林前先进行药物基因检测。华法林说明书的声明指出，CYP2C9 和 VKORC1 变异可以帮助医生选择药物最佳剂量（表 1）。虽然遗传信息可以用于指导治疗及 INR 达到治疗范围，但很少有研究证明基于基因型的治疗可以降低不良事件发生率，如卒中或出血。2015 年发表在《柳叶刀》杂志上 ENGAGE AF-TIMI 48 研究数据进行了一项新的分析，研究者根据 CYP2C9 和 VKORC1 的基因变异定义了华法林敏感和高敏，结果显示对华法林治疗敏感的基因个体在治疗 90 天的出血风险明显高于一般个体；而华法林敏感和高敏者服用依度沙班（Xa 因子抑制剂）获益同时有更大的早期安全性。

表 1 美国 FDA 建议的华法林初始用药剂量 (mg/d)

VKORC1 1639 G>A 基因型	CYP2C9 基因型		
	*1*1	*1*3	*3*3
GG	5-7	3-4	0.5-2
GA	5-7	3-4	0.5-2
AA	3-4	0.5-2	0.5-2

我国学者也对心血管药物基因组和靶向药物研发做出了重要贡献。如霍勇教授团队发现，国人高血压患者中叶酸代谢的亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)-C677T 基因与血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)类药物的降压疗效及血浆同型半胱氨酸(Hcy)水平相关，TT 基因型的患者 Hcy 水平高，使用 ACEI 的效果更

好。针对我国“H型高血压”高发、产中发病率高的现状，霍勇教授团队进行了针对“H型高血压”患者的个性化新药研发，成功研发了马来酸依那普利叶酸片，是全球唯一获准同时控制卒中的2个主要危险因素(高血压、高Hcy)的创新药物，通常推荐起始剂量为每日5mg/0.4mg。

参考文献：

1. 杜杰.心血管疾病精准医学[J].中华心血管病杂志,2017,(第6期).
2. Maron BJ, Maron MS, Semsarian C. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy after 20 years: clinical perspectives. *J Am Coll Cardiol.* 2012 Aug 21;60(8):705-15. doi: 10.1016/j.jacc.2012.02.068. Epub 2012 Jul 11. PMID: 22796258.
3. Green EM, Wakimoto H, Anderson RL, Evanchik MJ, Gorham JM, Harrison BC, Henze M, Kawas R, Oslob JD, Rodriguez HM, Song Y, Wan W, Leinwand LA, Spudich JA, McDowell RS, Seidman JG, Seidman CE. A small-molecule inhibitor of sarcomere contractility suppresses hypertrophic cardiomyopathy in mice. *Science.* 2016 Feb 5;351(6273):617-21. doi: 10.1126/science.aad3456. PMID: 26912705; PMCID: PMC4784435.
4. Ho NC, Tran JR, Bektas A. Marfan's syndrome. *Lancet.* 2005 Dec 3;366(9501):1978-81. doi: 10.1016/S0140-6736(05)66995-4. Epub 2005 Aug 2. PMID: 16325702.
5. Kamali F, Wynne H. Pharmacogenetics of warfarin. *Annu Rev Med.* 2010;61:63-75. doi: 10.1146/annurev.med.070808.170037. PMID: 19686083.
6. Mega JL, Walker JR, Ruff CT, Vandell AG, Nordio F, Deenadayalu N, Murphy SA, Lee J, Mercuri MF, Giugliano RP, Antman EM, Braunwald E, Sabatine MS. Genetics and the clinical response to warfarin and edoxaban: findings from the randomised, double-blind ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Lancet.* 2015 Jun 6;385(9984):2280-7. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61994-2IF: 168.9 Q1 . Epub 2015 Mar 11. PMID: 25769357.
7. Huo Y, Li J, Qin X, Huang Y, Wang X, Gottesman RF, Tang G, Wang B, Chen D, He M, Fu J, Cai Y, Shi X, Zhang Y, Cui Y, Sun N, Li X, Cheng X, Wang J, Yang X, Yang T, Xiao C, Zhao G, Dong Q, Zhu D, Wang X, Ge J, Zhao L, Hu D, Liu L, Hou

FF; CSPPT Investigators. Efficacy of folic acid therapy in primary prevention of stroke among adults with hypertension in China: the CSPPT randomized clinical trial. JAMA. 2015 Apr 7;313(13):1325-35. doi: 10.1001/jama.2015.2274. PMID: 25771069.