

心血管疾病的精准医学研究：基于个体化诊断和治疗的发展趋势

陈云 俞丽萍

655000 曲靖市第二人民医院综合科, 云南 曲靖

摘要 心血管疾病是全球范围内导致死亡和残疾的主要原因。传统医学模式中, 对心血管疾病的诊断和治疗往往是基于一般性的指南和疗效试验结果, 忽略了个体之间的差异性。随着精准医学的兴起, 基于个体化诊断和治疗的研究成为心血管领域的热点。精准医学的发展为预防、诊断和治疗心血管疾病提供了新的思路 and 可能性。本文将重点探讨心血管疾病的精准医学研究发展趋势, 包括分子生物学、遗传学等技术的应用。

关键词 心血管疾病; 精准医学; 个体化诊断; 分子生物学; 遗传学

Precision Medicine Research on Cardiovascular Diseases: Trends Based on Individualized Diagnosis and Treatment

Chen Yun, Yu Liping

Department of General Medicine, Qujing Second People's Hospital, Qujing 655000, Yunnan Province, China

Abstract Cardiovascular disease is the leading cause of death and disability worldwide. In the traditional medical model, the diagnosis and treatment of cardiovascular diseases are often based on general guidelines and results of efficacy trials, ignoring differences between individuals. With the rise of precision medicine, research based on individualized diagnosis and treatment has become a hot spot in the cardiovascular field. The development of precision medicine provides new ideas and possibilities for the prevention, diagnosis and treatment of cardiovascular diseases. This paper focused on the development trend of precision medicine research in cardiovascular diseases, including the application of molecular biology, genetics and other technologies.

Key words Cardiovascular diseases; Precision medicine; Individualized diagnosis; Molecular biology; Genetics

根据世界卫生组织的数据显示, 全球每年约有1700万人死于心血管疾病, 占有所有死亡原因的近30%^[1]。传统的医学模式通常将心血管疾病视为一个整体, 使用普遍适用的治疗指南, 如降压药物、血管扩张剂等, 无法满足每位患者的特定需求。精准医学的兴起为心血管疾病的研究和治疗带来了新的希望。精准医学强调将个体差异纳入诊断和治疗过程中, 从而实现个性化的医疗方案。在心血管领域, 精准医学将分子生物学、遗传学、生物信息学等技术与实践相结合, 致力于发现心血管疾病的个体化风险因素、早期诊断标志物以及个体化治疗策略。本文将着重探讨心血管疾病精准医学研究的发展趋势, 为心血管疾病的防治提供新的思路和方法。

分子生物学在心血管疾病精准医学中的应用

分子生物学的原理: ①基因结构和功能: 基因的结构包括编码区域和非编码区域。编码区域是指含有蛋白质编码序列的DNA片段, 决定了蛋白质的氨基酸序列。非编码区域则包括启动子、增强子、剪接位点等, 这些区域虽然不编码蛋白质, 但在基因表达和调控中起着重要作用。研究发现, 位于9p21.3基因区

域的基因CDKN2B-AS1的变异与冠心病和心肌梗死风险显著相关^[2]。这个基因区域位于非编码区域, 但参与了细胞周期的调控, 进而影响了心血管细胞的增殖和凋亡, 从而影响了心血管疾病的发展。载脂蛋白E(ApoE)基因在冠心病和高胆固醇血症的遗传易感性中发挥重要作用。ApoE基因编码的蛋白质是调控脂质代谢的关键因子, 其不同等位基因与心血管疾病的发病风险密切相关。②转录和翻译过程: 转录和翻译过程是分子生物学中的核心过程, 对于心血管疾病的发病机制和治疗研究具有重要意义^[3]。转录是指DNA模板链转录为RNA的过程, 而翻译是指mRNA上的信息被翻译成蛋白质的过程。在转录过程中, RNA聚合酶将DNA的信息转录成RNA分子。在心血管疾病中, 一些关键基因的转录异常与疾病的发生和发展密切相关。例如, 在高血压患者的心肌细胞中, 钠钾泵的mRNA表达水平显著降低, 导致细胞内钠离子积累, 影响心肌细胞的收缩和松弛功能^[4]。这些转录异常可能导致心血管功能失调, 进而促进高血压的发生。在翻译过程中, mRNA的信息被转化为氨基酸序列, 形成蛋白质。心血管疾病的发生和发展与蛋白质功能异常有关。例如, 肾素-血管紧张素系统中的血

管紧张素转换酶和脂质代谢调控中的脂联素等,其蛋白质水平的变化与高血压、冠心病等心血管疾病的发病风险相关^[5]。

生物信息学分析:通过对大规模生物学数据的挖掘和分析,生物信息学为心血管疾病的遗传学和分子机制研究提供了有力支持。差异表达基因分析是一种常用的生物信息学分析方法,通过比较心血管疾病患者和正常对照组的基因表达水平,识别在疾病发生、发展中表达差异显著的基因。例如,美国CDC数据库中的心血管疾病患者和对照组的转录组数据显示,心血管疾病患者中某些转录因子的表达显著上调或下调,这些转录因子可能参与了心血管疾病的发生机制^[6]。此外,生物信息学分析还可以用于构建心血管疾病的蛋白质相互作用网络,揭示蛋白质在疾病发生、发展中的复杂调控关系。例如,某些蛋白质在心血管疾病的发展过程中可能通过相互作用形成信号通路,影响心血管细胞的功能和生理过程。

生物分子学在心血管疾病诊断中的应用方法:一些心血管疾病可能与基因突变或多态性相关。通过检测特定基因的变异,可以预测个体患心血管疾病的风险^[7]。例如,某些基因的突变可能与遗传性高胆固醇血症相关,通过遗传学检测可以帮助家族成员早期诊断和干预。miRNA是一类小分子RNA,在调控基因表达和信号转导过程中发挥重要作用。研究表明,miRNA在心血管疾病的发病过程中起着关键的调节作用^[8]。通过检测血液或组织中的miRNA表达水平,可以辅助心血管疾病的早期诊断和疾病进展的监测。

分子生物学在心血管疾病治疗中的应用方法:分子生物学技术可以帮助预测患者对特定药物的反应和耐受性。例如,通过检测患者特定基因的多态性,可以预测其对某些降压药物、抗凝药物等的疗效,从而选择最适合的治疗方案。基因治疗是一种利用基因工程技术修复或替代患者缺陷基因的方法,可以用于治疗遗传性心脏病或心血管系统中的缺陷^[9]。近年来,基因编辑技术的发展为心血管疾病治疗带来了新的希望。CRISPR-Cas9等基因编辑技术可以精确地修改患者的基因序列,包括纠正异常基因和插入新的基因。此外,分子生物学技术使靶向治疗成为可能。靶向治疗针对特定的分子靶点进行治疗,以提高疗效并降低不良反应。在心血管疾病中,一些新型的药物可以针对特定的分子靶点,如离子通道、受体等,以实现更加精准的治疗。

遗传学在心血管疾病精准医学中的作用

基因突变和多态性的诊断:①家族性高胆固醇血症(FH)与低密度脂蛋白受体相关蛋白(LDLR)基因突变: FH是一种常见的遗传性心血管疾病,易导致早发性冠心病。高胆固醇血症主要由LDLR基因的突变引起,导致LDLR功能异常,低密度脂蛋白胆固醇无法有效从血液中清除,进而引发FH^[10]。根据美国疾病控制与预防中心的数据, FH的患病率约为1/250,是一种较常见的单基因遗传病^[11]。在遗传学诊断中,通过对LDLR基因进行基因测序,可以发现患者携带的突变位点,从而确定其是否患有FH。研究表明, FH患者携带的LDLR基因突变通常为杂合性,即2个LDLR基因中有1个突变等位基因,而另一个为正常等位基因^[12]。②心肌肥厚症(HCM)与Sarcomeric基因的多态性: HCM是一种常见的遗传性心脏病,其特点是心肌局部或全面肥厚,导致心腔狭窄,心室壁增厚。HCM多数由Sarcomeric基因家族突变引起, Sarcomeric基因编码心肌纤维的结构蛋白,其突变导致心肌细胞功能异常,从而影响心脏收缩和舒张功能。有数据显示, Sarcomeric基因家族包括 β -肌动蛋白重链基因(MYH7)、肌球蛋白结合蛋白C3基因(MYBPC3)、肌钙蛋白T基因(TNNT2)等^[13]。研究发现,不同Sarcomeric基因的突变类型和分布在HCM患者中有所差异^[14]。通过对患者HCM相关基因进行基因测序和多态性分析,可以揭示HCM的遗传异质性。例如,一项研究发现在中国HCM患者中, MYH7基因突变占比较大,而MYBPC3和TNNT2等基因的突变则较为罕见^[15]。③突变分析与个体化治疗: 通过对患者基因突变和多态性的准确分析,医生可以为患者提供更加个性化的治疗方案,以提高治疗效果和降低潜在风险。在FH患者中,基因突变的类型和位置对治疗选择有重要影响。而LDLR基因的不同突变,可能导致胆固醇代谢异常,因此,针对不同突变类型的治疗策略也应有所差异^[16]。例如,目前已有LDLR基因敲入疗法的临床试验通过将正常LDLR基因导入患者的肝脏细胞修复其功能异常的LDLR基因,从而降低胆固醇水平,减少心血管事件的发生^[17]。在HCM患者中,根据Sarcomeric基因的不同突变,可能导致心肌肥厚的严重程度和发展速度不同。因此,个体化的治疗方案应该根据患者携带的突变类型来调整。例如,针对MYBPC3基因的某些突变可以采用药物治疗,如 β 受体阻滞剂和钙通道阻滞剂,来减轻心肌肥厚和改善心功能。

遗传风险评估：①心血管疾病遗传风险评估模型：遗传风险评估是一种基于遗传因素对心血管疾病发病风险进行量化的方法^[8]。研究人员通过对大规模心血管疾病患者和健康人群的基因组数据进行分析，发现了一些与心血管疾病相关的遗传标记(SNP)。这些SNP位点的分布和频率差异可能会导致个体的心血管风险存在差异，因此用于构建遗传风险评估模型，预测个体患心血管疾病的概率。②个体化遗传风险评估：根据患者的基因组信息，医生可以计算出患者患特定心血管疾病的遗传风险得分。高风险个体可能需要更加积极的干预和治疗，以减少心血管事件的发生。例如，通过遗传风险评估，可以帮助确定某个患者是否患有FH。对于高胆固醇血症患者及高风险个体，早期干预和治疗至关重要。③遗传风险评估与环境因素的交互作用：遗传风险评估的精确性也受到环境因素的影响。心血管疾病的发病受到遗传和环境因素的复杂交互作用。例如，高胆固醇饮食、缺乏运动等不良生活方式可能增加FH的发病风险，特别是对于携带LDLR基因突变的个体。因此，在遗传风险评估中，也需要考虑个体的生活方式和环境暴露，从而更准确地评估个体心血管疾病的综合风险。

遗传风险评估在预防措施中的应用：①遗传风险评估可以指导心血管疾病的预防措施：通过了解个体的遗传风险，医生可以为患者提供针对性的预防建议，帮助其减少心血管疾病的发生和发展。对于高风险个体，医生可建议其采取更加积极的生活方式，如改善饮食习惯、增加体育锻炼、戒烟限酒等。此外，药物预防也是重要的手段。他汀类、抗高血压药物等可以降低胆固醇水平、控制血压，从而减少心血管事件的发生。②遗传风险评估也可以为家庭成员提供预防建议：心血管疾病常常有家族聚集现象，家族成员可能共享一些SNP。通过对患者家庭成员进行遗传风险评估，可以发现潜在的高风险个体，并及早采取预防措施。

结 语

分子生物学通过深入研究基因结构、转录和翻译过程，以及生物信息学分析，揭示了心血管疾病的分子机制和遗传因素。遗传学方面则涵盖了基因突变的诊断、个体化治疗和遗传风险评估，为心血管疾病的预防和治疗提供了更精准的方法。未来，随着技术的不断创新和研究的深入，心血管疾病的精准医学研究将继续迎来新的突破和进展。期待通过多学科合作，将分子生物学、遗传学和生物信息学等领域的研究成果进行

融合，实现个体化的心血管疾病预防、诊断和治疗。

参考文献

- [1] 《中国心血管健康与疾病报告2022》编写组.《中国心血管健康与疾病报告2022》要点解读[J].中国心血管杂志,2023,28(4):297-312.
- [2] 杨若彤,王梦莹,李春男,等.缺血性脑卒中全基因组关联研究提示阳性基因位点与睡眠行为的交互作用[J].北京大学学报:医学版,2022,54(3):412-420.
- [3] 李天德,杨水祥,盖鲁号.心血管病的诊断与治疗发展概况[J].解放军医学杂志,1996(1):75-76.
- [4] 冯琛.缬沙坦对自发性高血压大鼠心肌 Na^+ , K^+ -ATP酶 α 亚基表达的影响[D].石家庄:河北医科大学,2009.
- [5] 吴岩,田凤石,雒璐,等.肾素-血管紧张素系统阻断剂与代谢综合征患者血脂联素水平的关系[C]//2009年第五届海河之滨心脏病学术会议论文集.2009:147-150.
- [6] Guitart AV, Panagopoulou TI, Villacreces A, et al. Fumarate hydratase is a critical metabolic regulator of hematopoietic stem cell functions[J].J Exp Med,2017,214(3):719-735.
- [7] 房晨,张秀梅,刘思宏.基于文献分析的精准乳腺癌个体化医疗进展研究[J].中国肿瘤外科杂志,2020,12(4):334-337.
- [8] 关啸.家族性高胆固醇血症患者LDLR基因全长cDNA测序方法建立及应用[D].衡阳:南华大学,2014.
- [9] 王虎,邹玉宝,王继征,等.MYBPC3基因G12101A和MYH7基因G15391A突变与肥厚型心肌病临床表型[J].中华心血管病杂志,2008,36(12):1059-1062.
- [10] 潘国忠,刘文玲,胡大一,等.家族性与散发性肥厚型心肌病基因突变的对比研究[J].中华医学杂志,2006,86(42):2998-3001.
- [11] 唐玲.家族性高胆固醇血症患者新致病基因筛查及可溶性环氧化物水解酶基因突变体对细胞LDLR功能的影响[D].武汉:华中科技大学,2016.
- [12] 刘桂宾,钱露莎,李健.基因检测分型在心血管疾病诊疗中的应用[J].精准医学杂志,2019,34(3):273-276.
- [13] 盛伟,黄国英.小儿心血管疾病精准医疗:先天性心脏病分子遗传学精准医学研究[J].中国实用儿科杂志,2016(8):568-571.
- [14] 秦韶阳.先心病相关基因NKX2.5、MTHFR多态性位点(SNP)与成年人心血管疾病的相关性[D].贵阳:贵州医科大学,2017.
- [15] 宋雷.中国肥厚型心肌病部分基因突变谱分析及基因型-表型关系研究[D].北京:中国协和医科大学,2023.
- [16] 代艳芳.纯合家族性高胆固醇血症患者不同LDLR基因突变类型的研究[D].北京:首都医科大学,2011.
- [17] 心血管病防治知识编辑部.“精准医学”改革成功在望[J].心血管病防治知识(科普版),2015(7):5.
- [18] 何浪,郝军莉,王丹.基于文献计量的精准医学热点分析及其对医学教育的启示[J].医学与社会,2018,31(12):53-56.