

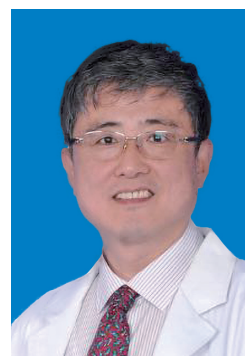
# 心血管疾病防治的转化医学研究

——青年冠心病精准防治的困境与转化医学研究方案

杜杰<sup>1,2</sup>, 李玉琳<sup>1,2</sup>, 李扬<sup>1,2</sup>

(1. 首都医科大学附属北京安贞医院, 2. 北京市心肺血管疾病研究所, 北京市 100029)

[专家简介] 杜杰, 博士, 研究员, 博士研究生导师。北京市心肺血管疾病研究所副所长, 首都医科大学附属北京安贞医院精准医学中心、临床分子诊断中心主任, 心血管重塑相关疾病教育部重点实验室主任。教育部“长江学者”特聘教授, 北京市海外聚集高层次人才。先后承担和主持国家重点研发计划项目、国家自然科学基金杰出青年基金、重点课题基金、重大课题基金及科技部重大国际合作基金, 参与中国及美国心血管前瞻领域研究计划策划及评审工作。心血管生物顶级期刊 *ATVB* 及 *Cardiovascular Toxicology* 杂志副主编、中国病理生理学会血管医学专业委员会副主任委员、中华生理学会循环生理专业委员会主任委员。主要从事心血管及相关疾病的转化医学研究, 取得的原创性成果发表于 *Circulation*、*Circulation Research*、*Journal of Clinical Investigation* 等心血管领域国际权威期刊。



[关键词] 转化医学; 青年冠心病; 精准防治; 早期预警; 危险分层

[摘要] 转化医学研究是探索促进基础医学和临床医学相结合的关键环节, 能打破基础研究到临床实践之间的壁垒, 运用基础研究取得的成就, 改善临床的预防和诊疗。心血管疾病发病和预后的早期预警和危险分层是改善疾病防治的必经之路。文章将以青年冠心病为例, 阐述目前疾病精准防治的困境以及转化医学研究如何通过实现疾病发病和预后的早期预警和危险分层从而提升疾病防治水平。青年冠心病在发病危险因素、生物标志物、临床表型、治疗预后等方面都有其自身特点, 是有别于老年冠心病的独特冠心病亚类。以往冠心病研究集中在常见老年冠心病, 缺乏青年冠心病发病和预后相关生物标志物, 因此尚无适用于青年冠心病的精准防治方案。通过转化医学研究, 结合基因组和代谢组学技术, 鉴定与青年冠心病发病及预后相关的遗传和代谢标志物, 有助于实现青年冠心病发病和预后的早期预警和危险分层, 改善中国青年冠心病的精准预防和诊疗策略, 提升预防效果和诊疗水平。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

## Translational medicine research of prevention and treatment of cardiovascular diseases: difficulties and solutions of precise medicine of coronary heart disease in youth

DU Jie<sup>1,2</sup>, LI Yulin<sup>1,2</sup>, LI Yang<sup>1,2</sup>

(1. Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing 100029, China; 2. Beijing Institute of Heart, Lung & Blood Vessel Disease, Beijing 100029, China)

[KEY WORDS] translational medicine; coronary heart disease in youth; precise medicine; early prediction; risk stratification

[ABSTRACT] Translational medicine is the key link to explore and promote the combination of basic medicine and clinical medicine. It breaks the barriers between basic research and clinical practice and improves clinical prevention and treatment by using the achievements of basic research. Early prediction and risk stratification of disease onset and prognosis is the only way to achieve precise prevention and treatment. This paper will take coronary heart disease (CHD) in

[收稿日期] 2020-10-26

[修回日期] 2020-11-18

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81800218, 81790622)

[作者简介] 杜杰, 博士, 研究员, 博士研究生导师, 主要从事心血管及相关疾病的转化医学研究, E-mail 为 jiedu@ccmu.edu.cn。

youth as an example to illustrate the difficulties of precise medicine of disease and how translational medicine research can improve the disease prevention and treatment by achieving early prediction and risk stratification of disease onset and prognosis. CHD in youth has unique characteristics in terms of risk factors, biomarkers, clinical phenotypes, and prognosis, which is different from elderly coronary heart disease. The previous research is focused on elderly coronary heart disease, and there is a lack of biomarkers associated with the incidence and prognosis of CHD in youth and no precise medicine scheme applicable to CHD in youth. Identifying the genetic and metabolic markers related to the onset and prognosis of CHD in youth through the research of translational medicine is helpful to realize the early prediction and risk stratification of the incidence and prognosis of this disease as well as improve the prevention effect and the level of treatment.

转化医学是探索促进基础医学和临床医学相结合的关键环节。虽然中国临床研究资源丰富,需求急迫,但在研究实践和应用方面,产出有限,基础研究难以回归临床实践。鉴于近年来基础-临床转化研究的重要性被逐渐认可和重视,转化医学研究呈现良好的发展态势,特组织本领域相关专家结合各自的工作基础阐述转化医学研究在心血管疾病、特别是动脉粥样硬化性疾病防治中的作用和研究进展,希冀能为奋战在该领域的广大基础与临床专家扩展思路。

## 1 转化医学概述

转化医学是医学研究的一个分支,是致力于克服基础研究与临床和公共卫生应用严重失衡的医学发展的新模式,其核心是在基础医学与临床应用之间建立起有效的联系,特别集中在分子基础医学研究向最有效和最合适的疾病预防诊断、治疗和预防模式的转化。《中共中央关于制定国民经济和社会发展第十二个五年规划的建议》辅导读本中指出:“以转化医学为核心,大力提升医学科技水平,强化医药卫生重点学科建设。”

中国心血管病现患人数为 2.9 亿,死亡率居首位,占居民疾病死亡构成的 40% 以上。并且,中国心血管病的风险因素管理不理想,预防措施不足,预示着未来疾病负担仍然会进一步加重<sup>[1]</sup>。因此,有效提升心血管疾病防治水平对社会和经济发展至关重要。虽然中国临床研究资源丰富,需求急迫,但在研究实践和应用方面,产出有限,具有自主知识产权的新药、医疗器械等产品研发能力和市场竞争力薄弱,基础研究难以落地临床实践。发展转化医学研究,打破从基础到临床实践的壁垒,运用基础取得的成就,改善临床的诊断和治疗,具有重要的意义。

冠心病是一组严重威胁人们健康的心血管疾病,且近年有年轻化趋势,其中发生在 45 岁以下青

年的冠心病称为青年冠心病,已成为青年人猝死的首要原因<sup>[2]</sup>。青年冠心病预后差、疾病负担重,且在发病危险因素、生物标志物、临床表型、预后等方面都有其自身特点,是有别于传统老年冠心病的独特冠心病亚类。目前关于青年冠心病的研究匮乏,其预防和诊疗无法与老年冠心病相区别。下面以青年冠心病为例阐述目前疾病精准防治的困境以及转化医学研究如何通过实现疾病发病和预后的早期预警和风险分层从而提升疾病防治水平。鉴于遗传因素在青年冠心病的疾病过程中起重要作用,且心肌细胞的缺血缺氧会导致物质代谢发生改变,通过建立青年冠心病队列,结合基因组及代谢组学技术,寻找与其发病、临床表型、预后相关的遗传和代谢生物标志物,将有助于实现青年冠心病发病和预后的早期预警和风险分层,改善中国青年冠心病的精准预防和诊疗策略,提升预防效果和诊疗水平。

## 2 青年冠心病精准防治的困境

### 2.1 青年冠心病的发病率及危害

冠心病是严重威胁人们健康的心血管疾病,目前中国冠心病的患病人数约达 1 100 万,并仍呈上升趋势<sup>[1-2]</sup>。虽然冠心病多发于 60 岁以上的老年人,但近年有年轻化趋势。研究显示,约 3% 的冠状动脉疾病发生在 40 岁以下的青年<sup>[3]</sup>,约 7% ~ 10% 的急性心肌梗死发生于 45 岁以下的青年<sup>[4]</sup>。结合世界卫生组织 2017 年新年龄分段的定义,将发生在 45 岁以下青年的冠心病称为青年冠心病。研究显示,青年冠心病的发病率逐年增加,其在青年人中的发病率为 6% ~ 10%,已成为青年人猝死的首要原因<sup>[5-6]</sup>。同时,一项针对 2007 年—2009 年北京市户籍人口冠心病住院率流行病学研究发现,相比于整体人群,青年冠心病的住院负担呈上升趋势更加明显<sup>[7]</sup>。另有研究表明,年轻人冠心病的长期预后较差<sup>[8]</sup>,其造成的社会和经济负担更重。

## 2.2 青年冠心病病因学不明,缺乏发病风险相关标志物,无法筛查一级预防重点人群

青年冠心病与老年冠心病相同,受遗传、环境因素以及二者的共同影响<sup>[9]</sup>,但青年冠心病患者中,男性、吸烟史、饮酒史、早发冠心病家族史的比例显著高于老年患者<sup>[10]</sup>。血浆甘油三酯水平是其独立危险因素<sup>[11]</sup>。另外,除了导致冠状动脉硬化的传统危险因素以外,非动脉粥样硬化因素也可能与青年人的冠状动脉疾病有关,如可卡因、急性乙醇中毒、高同型半胱氨酸水平、冠状动脉钙化、高凝状态等<sup>[3]</sup>。因此,确定青年冠心病的危险因素,深入其病因学研究,对加强青年冠心病的一级预防和筛查、降低这一人群的发病率和死亡率至关重要。已知很多生物标志物与心血管事件的风险增加有关,但在年轻人群中这些生物标志物的数据往往有限,不能照搬老年患者的数据。如 C 反应蛋白已被证明对预测中老年冠心病患者未来的心血管事件有价值<sup>[12]</sup>,但 2002 年的一项研究发现青年冠心病的参考界限比老年患者的低得多<sup>[12]</sup>。此外,现有冠心病风险计算器均针对常见老年冠心病而设计,识别哪些年轻健康人有患冠心病的风险仍然是一个挑战<sup>[13]</sup>。因此,目前缺乏青年冠心病发病风险相关标志物,无法筛查一级预防重点人群,亟需针对青年冠心病风险筛查的标志物,评估个体发病风险。

## 2.3 青年冠心病临床表型多样性的决定因素不明,二级预防的精准化有待推进

目前关于此方面的研究多集中在对青年冠心病与老年冠心病的比较研究,初步显示了青年冠心病的临床特点:如起病急,以急性心肌梗死常见,冠状动脉造影多为严重狭窄(平均 90%),也多见正常冠状动脉,促使人们寻找非动脉粥样硬化的病因,如冠状动脉痉挛、血管炎、栓塞或高凝状态<sup>[14]</sup>。青年冠心病不同临床表型之间的危险因素可能不同,如青年冠心病中 ST 段抬高型心肌梗死的出现可能与吸烟有关<sup>[15]</sup>。然而,目前我们对决定青年冠心病临床特征多样性的因素还知之甚少,有必要对不同临床表型的青年冠心病展开比较研究,以确定青年冠心病临床表型的决定因素,加强疾病的二级预防。

## 2.4 青年冠心病的预后较差,亟需预后评估生物标志物指导和实现疾病的精准治疗

对于青年冠心病患者,过早的冠状动脉疾病使患者面临高风险的冠状动脉事件和重复血管重建术。研究表明,经皮冠状动脉介入治疗后,尽管规范的药物治疗,与老年人相比,青年患者更容易发

作心绞痛或复发<sup>[16-17]</sup>,且复发事件多发生于新的冠状动脉病变<sup>[17]</sup>,这使得青年冠心病的预后不同于老年患者<sup>[18]</sup>。有研究表明,青年冠心病的长期预后较差,猝死率可能更高,急性心肌梗死事件多达 4% 到 10%,15 年的总死亡率为 30%,而先前患有急性心肌梗死患者的总死亡率为 45%<sup>[8]</sup>。脑钠肽/氨基末端脑钠肽前体升高是急性冠状动脉综合征患者心功能衰竭及死亡的独立强预测指标,值越高,危险性越大。然而,青年冠心病患者脑钠肽水平远低于老年患者,脑钠肽/氨基末端脑钠肽前体对青年冠心病患者预后是否有指导意义,参考界限又该是多少均不清楚。目前关于青年冠心病的临床资料和长期预后的资料十分有限,研究多数在西方国家进行,且主要以短期观察为主,样本量也相对较小<sup>[19]</sup>,缺乏有效的针对青年冠心病预后情况的风险分层方法,更不清楚预后好坏的决定因素。因此,亟需青年冠心病预后风险分层生物标志物,进而指导和实现疾病的精准治疗。

## 3 转化医学研究发现青年冠心病发生和预后相关生物标志物,助力疾病精准防治

### 3.1 遗传及代谢在冠心病中的重要作用

冠心病是由遗传因素和环境因素共同作用引起的一种多基因复杂疾病<sup>[20]</sup>,其遗传度约为 40%~60%<sup>[21]</sup>。青年冠心病作为冠心病一类特殊的亚类,遗传因素在其发病中的作用比普通冠心病更强<sup>[22]</sup>。因此,从遗传学角度来研究青年冠心病,有助于在分子水平探究其发病机制,识别青年冠心病高危人群,做到早期诊断及个体化治疗<sup>[23]</sup>。冠心病的遗传学研究已经发现百余个与常见老年冠心病相关的遗传位点<sup>[24-25]</sup>。虽然这些位点所构建的遗传评分也显示出与青年冠心病发病的关系<sup>[26]</sup>,但是由于青年冠心病是有别于传统老年冠心病的独特冠心病亚类,其极有可能存在独特的遗传基础和特异的遗传标志物,但目前仍不清楚。此外,目前的遗传研究多集中在发病方面,青年冠心病预后相关的遗传标志物仍有待发现。

心肌细胞的缺血缺氧会导致机体物质代谢发生改变,引起疾病物质代谢谱的改变。基于代谢组学分析的串联质谱技术及全代谢组关联分析,可以快速、无创、定性、定量检测血浆代谢物<sup>[27]</sup>,通过分析疾病导致的代谢物改变,了解疾病的发病过程和代谢途径,寻找新的与疾病相关的生物标志物,辅助疾病的诊断和治疗。目前代谢组学分析技术已

经用于诸多疾病的诊断和预后研究<sup>[28]</sup>,包括冠心病、高血压、糖尿病、癌症等。我们将从代谢组学层面上发现血浆脂质代谢物改变与青年冠心病发病和预后的相关性。

### 3.2 转化医学研究方案

鉴于遗传因素在青年冠心病的疾病过程中起重要作用,且心肌细胞的缺血缺氧会导致物质代谢发生改变,通过如下转化医学研究方案,结合基因组及代谢组学技术,可鉴定与青年冠心病发病、临床表型、预后相关的遗传和代谢生物标志物。研究方案已在“中国临床试验注册中心”和“Clinical Trial”分别完成注册(中国临床试验注册中心注册号:ChiCTR1900027625;ClinicalTrials.gov ID:NCT03752515),以青年冠心病患者及健康体检者为研究对象,前者为试验组,后者为对照组。目前,北京安贞医院单中心收集发病年龄小于45岁的疾病样本1870例。其中男性1689例,占90.3%,女性181例,占9.7%。男性年龄最小26岁,最大45岁,平均年龄35.5岁,女性年龄最小27岁,最大45岁,平均年龄36岁。同时,按照性别、年龄匹配了健康对照样本。

病因学研究采用病例-对照研究,发现与青年冠心病发病风险相关的遗传和代谢标志物,构建预警和风险分层体系。具体内容包括:①收集患者的一般临床资料、冠状动脉造影结果及血液生化检查指标,以发现青年冠心病在发病危险因素及临床表型上的特点。②测定血清中脂质代谢产物,关联分析发现与青年冠心病发生相关及可用于风险分层的代谢生物标志物。③通过基因芯片检测其全基因组单核苷酸多态性分型,明确与青年冠心病发病相关的遗传位点,构建预测疾病的多基因评分体系;并分析青年冠心病发病相关位点与其临床表型的相关性,发现可用于青年冠心病风险分层的遗传生物标志物。④基因组和代谢组的整合分析,发现二者之间的作用及其与青年冠心病发病和临床表型的相关性。

预后研究采用前瞻队列研究,发现青年冠心病预后不良相关的遗传和代谢标志物,构建预警和风险分层体系。同时,通过随访获得病人降脂药物治疗的效果,一方面结合预后情况,分析目前针对常见冠心病的降脂治疗目标是否适用于青年冠心病病人,另一方面,寻找影响药物降脂效果的遗传标志物。具体内容包括:①对患者进行随访,观察主要不良心血管事件的发生,发现青年冠心病在预后结局上的特点。②发现与青年冠心病预后相关的遗传生物标志物。③随访中记录用药情况及患者

对药物的反应,将用药信息、预后结局信息与患者遗传分型整合分析,以发现不同基因型患者药物疗效和临床结局之间的差异。

### 3.3 预期结果与临床应用

研究结果对未来青年冠心病防治的作用包括以下两个方面。

3.3.1 疾病风险早期预警和精准预防 通过研究发现与青年冠心病发病风险相关的遗传和代谢标志物,结合已知风险因素构建整合评分,寻找可以预测疾病发病风险的最优评分方案。利用此方案对人群中个体进行风险评分,对于不同风险的人群实施不同的一级预防措施。对于被识别的高风险人群,实施更严格的风险因素管理(如更低的血压和血脂管理标准,更严格的体质量控制标准)和更积极的疾病监测计划,从而提升疾病预防效果。

3.3.2 疾病预后评估和精准治疗 首先,通过研究发现降脂治疗效果和疾病预后的相关性,明确针对青年冠心病的降脂治疗目标,指导青年冠心病的降脂治疗。第二,通过研究发现与青年冠心病预后不良相关的遗传和代谢标志物,构建预后风险分层体系。针对预后不良的高危患者,实施更积极的随访计划,制定有针对性的不良事件应对方案。第三,通过研究发现影响药物降脂效果的遗传标志物,为个性化治疗的实施提供理论基础。

## 4 结语与展望

综上,随着中国老龄化趋势的不断加剧,心血管疾病患病率持续走高。其中,动脉粥样硬化性疾病更是影响中国人民健康和社会发展的关键疾病谱。然而,包括青年冠心病在内的大多数心血管疾病都存在“缺乏发病风险相关标志物,无法筛查一级预防重点人群”、“临床表型多样性的决定因素不明,二级预防的精准化难以推进”以及“亟需预后评估生物标志物指导精准治疗”等临床问题。在各类组学技术及生物信息学技术发展的基础上,转化医学研究大有用武之地。通过转化医学研究,鉴定与疾病发生及预后相关的生物标志物,有助于实现疾病发生和预后的早期预警和风险分层,改善疾病的精准预防和诊疗策略,进而提升预防效果和诊疗水平。

### [参考文献]

- [1] 胡盛寿,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告2018》概要[J].中国循环杂志,2019,34(3):209-220.

- [2] Che J, Li G, Shao Y, et al. An analysis of the risk factors for premature coronary artery disease in young and middle-age Chinese patients with hypertension[J]. *Exp Clin Cardiol*, 2013, 18(2): 89-92.
- [3] Alkhwam H, Zaiem F, Sogomonian R, et al. Coronary artery disease in young adults[J]. *Am J Med Sci*, 2015, 350(6): 479-483.
- [4] Pineda J, Marín F, Roldán V, et al. Premature myocardial infarction: clinical profile and angiographic findings[J]. *Int J Cardiol*, 2008, 126(1): 127-129.
- [5] Bajaj S, Shamoon F, Gupta N, et al. Acute ST-segment elevation myocardial infarction in young adults: who is at risk? [J]. *Coron Artery Dis*, 2011, 22(4): 238-244.
- [6] Rubin JB, Borden WB. Coronary heart disease in young adults[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2012, 14(2): 140-149.
- [7] 谢学勤, 张秀英, 赵冬, 等. 北京市居民冠心病住院率及其变化趋势[J]. *中华心血管病杂志*, 2012, 40(3): 188-193.
- [8] Cole JH, Miller JI, Sperling LS, et al. Long-term follow-up of coronary artery disease presenting in young adults [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 41(4): 521-528.
- [9] 任国庆, 陈义坤, 张浩, 等. 早发冠心病的危险因素及其冠状动脉病变特点[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2009, 17(11): 938-940.
- [10] 刘金涛, 王梅, 周芸, 等. 青年冠心病患者的临床特征与青年人冠心病发病相关因素[J]. *医学综述*, 2017, 23(1): 134-137.
- [11] Hopkins PN, Wu LL, Hunt SC, et al. Plasma triglycerides and type III hyperlipidemia are independently associated with premature familial coronary artery disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 45(7): 1003-1012.
- [12] Speidl WS, Graf S, Hornykewycz S, et al. High-sensitivity C-reactive protein in the prediction of coronary events in patients with premature coronary artery disease [J]. *Am Heart J*, 2002, 144(3): 449-455.
- [13] Michos ED, Choi AD. Coronary artery disease in young adults: a hard lesson but a good teacher[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74(15): 1879-1882.
- [14] Maroszyńska-Dmoch EM, Wozakowska-Kapłon B. Clinical and angiographic characteristics of coronary artery disease in young adults: a single centre study[J]. *Kardiologia Pol*, 2016, 74(4): 314-321.
- [15] Hassan A, Jaffe R, Rubinshtein R, et al. Characterization of coronary artery disease in young adults and assessment of long-term outcomes[J]. *Isr Med Assoc J*, 2018, 20(10): 613-618.
- [16] Skolnick AH, Reynolds HR, White HD, et al. Comparison of late results of percutaneous coronary intervention among stable patients  $\leq 65$  versus  $> 65$  years of age with an occluded infarct related artery (from the Occluded Artery Trial) [J]. *Am J Cardiol*, 2012, 109(5): 614-619.
- [17] Collet JP, Zeitouni M, Procopi N, et al. Long-term evolution of premature coronary artery disease [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74(15): 1868-1878.
- [18] Lautamäki A, Airaksinen K, Kiviniemi T, et al. Prognosis and disease progression in patients under 50 years old undergoing PCI: the CRAGS (Coronary artery disease in young adults) study [J]. *Atherosclerosis*, 2014, 235(2): 483-487.
- [19] Qu Y, Zhang F, Yang J, et al. Clinical characteristics and outcomes in Asian patients with premature coronary artery disease: insight from the focus registry[J]. *Angiology*, 2019, 70(6): 554-560.
- [20] Li Y, Wang DW, Chen Y, et al. Genome-wide association and functional studies identify SCML4 and THSD7A as novel susceptibility genes for coronary artery disease[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38(4): 964-975.
- [21] Deloukas P, Kanoni S, Willenborg C, et al. Large-scale association analysis identifies new risk loci for coronary artery disease[J]. *Nat Genet*, 2013, 45(1): 25-33.
- [22] Roncaglioni MC, Santoro L, D'Avanzo B, et al. Role of family history in patients with myocardial infarction. An Italian case-control study. GISSI-EFRIM Investigators[J]. *Circulation*, 1992, 85(6): 2065-2072.
- [23] Superko HR, Roberts R, Agatston A, et al. Genetic testing for early detection of individuals at risk of coronary heart disease and monitoring response to therapy: challenges and promises[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2011, 13(5): 396-404.
- [24] Erdmann J, Kessler T, Munoz Venegas L, et al. A decade of genome-wide association studies for coronary artery disease; the challenges ahead [J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114(9): 1241-1257.
- [25] 刘小艳, 刘涛. 同型半胱氨酸及其代谢酶基因多态性与冠心病的关系[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2018, 26(1): 55-59.
- [26] Thériault S, Lali R, Chong M, et al. Polygenic contribution in individuals with early-onset coronary artery disease [J]. *Circ Genom Precis Med*, 2018, 11(1): e001849.
- [27] Gerszten RE, Asnani A, Carr SA. Status and prospects for discovery and verification of new biomarkers of cardiovascular disease by proteomics[J]. *Circ Res*, 2011, 109(4): 463-474.
- [28] 闻志楠, 陈欣, 刘迎午, 等. 不同程度冠状动脉病变冠心病患者的代谢组学特点及诊断价值[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2020, 28(2): 134-140.

(此文编辑 许雪梅)