

这病，终于从“至暗”无助迎来“曙光”初现

中国科学家集体“狙击”单基因遗传性心血管病

精准医学走向大众：还要过几道“关”？

期盼“基因常规”早日像尿常规、血常规一样成为常规检查

期盼“基因常规”早日像尿常规、血常规一样成为常规检查

第47卷第3期《中华心血管病杂志》上，惠汝太和协和医院副院长张抒扬联合发表的题为《单基因遗传性心血管疾病基因诊断与精准治疗可靠、可行、可用》的述评文章指出，根据大多数单基因遗传性心血管病患者发病率推算，我国有4000万人是其遗传受累者。

随着遗传与基因组学的进展，三百余种单基因遗传性心血管病中约2/3已经找到致病基因，可供临床诊断及家系筛查。某些单基因遗传性心血管病，如肥厚型心肌病、心脏离子通道病、单基因高血压、遗传性主动脉疾病等，可以进行精准诊断、精准治疗和精准预防。

“总之，单基因遗传性心血管疾病的精准医疗已见曙光。这些疾病在明确诊断后，也可根据致病基因选择靶向性药物进行精准治疗。”惠汝太和张抒扬指出。

惠汝大说，目前单基因遗传性心血管疾病的诊疗仍面临不少挑战，如发病机制还要深入研究，患病情况要全面调查，争取不遗漏患者，风险预警要早且准确，要对家族遗传进行全面管理，建立遗传档案、进行遗传阻断等。

“近几年，精准医学领域进展迅速，为了让更多患者能够早日受益，业界学界必须加强前沿探索和丰富知识储备，不断学习、实践和提高。”张抒扬说。

专家们提出，“狙击”单基因遗传性心血管病，亟待过“三关”。

首先，亟待培养和增强全社会的精准医学素养，过好“意识关”。

眼下，从政府到专家，人们越来越聚焦“罕见病”：世界上已经确认的罕见病超过7000种，在我国，有近2000种罕见病患者，其中，80%的罕见病是单基因遗传病。

“2013年以后，应用二代测序技术发现的罕见病致病基因已达传统方法的3倍。”张抒扬说，“在疾病研究进展和诊疗实践上，国内也取得不少进展，比如，协和医院邱贵兴院士团队自主设计了第一个脊柱侧凸基因诊断芯片，90多位患者得到分子诊断，还建立了骨骼畸形遗传门诊；协和医院毅毅团队建立了假肥大型肌营养不良的基因诊断方法。”

《2018年中国罕见病调研报告》显示，平均每位受访罕见病患者所需要的确诊时间是5.3年，用时最长的患者甚至花了44年才得到确诊。由于耗时太长，许多患者错过了最佳治疗时间，造成终身残疾甚至死亡。

全球7000多种罕见病中，有相应治疗方案和药物的病种不到10%。针对我国第一批罕见病目录的121种罕见病，全球共有162种相关药物上市，但已在我国上市并明确注册了罕见病适应症的药物仅有55种。

“如果能尽快确诊、马上救命，对患者来说，才有最大意义。”遗传学博士、百世诺(北京)医疗科技有限公司总经理刘哲说。

据分析，目前精准医疗处于发展初期，研发贵、成本高、受众少等原因制约了发展，而过度瓶颈期，形成一定规模后，很多普通患者都将感受到精准医疗带来的便利。

业内人士指出，以后，当基因常规和尿常规、血常规成为人们体检、诊疗必测项目时，人们才能真正发现精准医学的奥妙。

其次，走向大众，精准医学还要过好“数据关”。人类基因组计划被誉为生命科学的“登月计划”。世界各主要发达国家和专家近年来纷纷布局大规模基因组计划，从更多人群中收集健康和保健数据，用于疾病治疗和诊断。

“中国的基因数据目前还比较分散，并且数据不够。”刘哲说，样本多样性的缺乏限制了研究人员识别遗传变异与疾病关联的能力，“有数据容易，建数据库难。标准化、完整、规范、安全的数据足够多，才能建立数据库，才能真正对患者有实用意义。”

第三，精准医学进一步走向临床应用，还要迈第三关，即“解读关”。

“三分测，七分读”。密密麻麻的测序数据难坏了诸多临床医生和专家。临床医生对基因检测方法的选择及其在此类疾病中的作用以及适用范围缺乏了解，更不太会使用。

近年来，基因测序迎来快速发展：测序成本不断降低，技术不断优化，数据越来越多且标准化。每年大约有200种新的单基因疾病被发现，成千上万个新的基因组数据不断添加到公共数据库中。人类对基因变异的解读能力在迅速提高，对疾病的认知也在不断加深。

专家表示，只有健全的知识储备，并不断学习更新最新进展知识，在实践中既遵照标准、又修订标准，边使用数据、边增加数据，精准医学才能在实践中愈用愈好，最终走进千家万户。

“我们相信，不管精准医学未来如何演变，都没有人能阻挡一个从分子水平、从个体化角度认识疾病、防控疾病的时代的到来。踏实做好这一件事，对我们国家医疗事业有所贡献，是我们峰永的主题，也是我们团队追求的最终理想。”宋雷教授的话，道出了无数专家的共同心声。

“几十年来生命科学的研究以及日益强大的生物信息获取和利工具的开发，使得人们更加接近以前无法想象的未来自来日……”2012年4月，《美国生物经济蓝图》发布，宣布将加大对生物学研究的支持力度，并将生物学作为推动美国科技创新和经济发展的主要驱动力之一。

这扇未来之门，正在中国科学家的共同努力下，进一步打开。

峰会上，中国科学院院士贺福初以“蛋白质组学驱动的精准医学”为题介绍了所带领的团队在蛋白质组学领域的长期探索，尤其是近年来应用蛋白质组学成果在临床实践上取得的突破，从而进一步深化了人们对精准医学的认识。

“从蛋白质组变化中鉴定的药靶蛋白，不仅被证明具有强大的识别不良预后肝癌患者的作用，而且还会使患者得到进一步的靶向治疗。”贺福初说，“有理由相信蛋白质组驱动的精准医学时代正走向我们。”

正如贺福初院士所说，人们同样有理由相信，伴随测序等技术的进步和生物信息的进一步解读，人类对生命乃至疾病的认识一定会越来越深入……

“人们也许了解宇宙，却缺乏对自我的了解，自我比任何星球更遥远。”宋雷认为，精准医学将帮助我们更加了解“自我”，虽然“距离”遥远，但必将无远弗届，矢志必达。

近日，喜讯传来：历经3年努力，作为我国精准心血管病领域的第一部专业书籍，由宋雷、惠汝大主编的《心血管病与精准医学》一书，即将由人民卫生出版社出版……



▲病友会现场指导病友做紧急人工心肺复苏，地上为模拟人。照片均为受访者供图



▲惠汝大教授正在诊疗肥厚型心肌病患者。



▲宋雷教授在做精准医学学术报告。

超过100例。从2009年起，外科手术成为治疗肥厚型梗阻性心肌病的主要手段之一，迄今已实施超过千例手术，总体死亡率在1%以下，达到国际先进水平。

精准医疗包括四个方面：基因诊断、分子分型、基因水平危险分层、预警和遗传阻断。

近年来，阜外团队还在与北医三院团队合作，帮助单基因遗传性心血管病患者进行临床植入前遗传学诊断，在下一代中阻断遗传疾病，避免悲剧在家族重演。

北医三院生殖中心教授闫丽盈介绍，生殖重点实验室PGD(胚胎植入前遗传学诊断)小组主要负责胚胎的基因诊断，目前进入流程的PGD病人有543例，包括180余种家族遗传性致病基因，覆盖常染色体显性、常染色体隐性、X-连锁隐性遗传等遗传病。通过单基因致病基因诊断出生的新生儿88例，处于妊娠中40余例，让无数患者看到了希望之光。

单基因遗传性心血管病是指以心血管损害为唯一表型或伴有心血管损害的单基因遗传性疾病，数量达百余种。这类疾病临床表现高危，导致猝死和心衰，呈现家族聚集的特点。猝死事件，往往成为一个家庭的“至暗时刻”。

作为单基因遗传性心血管病最常见的一种，中国科学家和临床医生在肥厚型心肌病领域超过20年的不懈努力，宣告单基因遗传性心肌病的治疗正告别“束手无策”的艰难境地。

“我从没想过，有一类朋友叫病友。”34岁的肥厚型心肌病患者李小真这样回忆就诊经历。李小真还是大二学生时，就被诊断出肥厚型心脏病。她说自己很怕死，在一段时间里陷入对死亡的恐惧。14年来，她一直用药物控制，病情没有太大的发展和变化。

“今年4月我复查时得知，目前已可通过基因技术，避免疾病遗传。这是太好了。”李小真说。

历经两年多的反复研究

《单基因遗传性心血管病基因诊断指南》“问世”，标志着心血管病诊疗向精准化、个体化方向迈出坚实一步

精准化、个体化方向迈出坚实一步

伴随人类基因组图谱的破译和高通量测序技术“超摩尔定律”式的发展，近年来，以基因测序为基础的精准医疗获得迅猛发展。

在心血管病领域，临床上对以肥厚型心肌病、心脏离子通道病等为代表的单基因致病遗传性心血管病，已可通过基因检测进行早期诊断、预警和针对性治疗；还能对致病性基因突变携带者及其家族进行遗传筛查、遗传阻断。

这是中国心血管病治疗迈入精准医疗时代的分水岭——2015年11月22日，中华医学会心血管病学分会精准心血管病学组在江苏徐州成立，标志着中国最权威的医学团体——中华医学会在心血管病领域开始正式组织专家集体“进军”精准医学。

继在产前检测、肿瘤基因检测等领域获得快速发展后，精准医学正迅速向心血管病领域延伸。3年多来，在中华医学会心血管病分会指导下，精准心血管病学组脚踏实地，步履坚定：

——将上海交大瑞金医院等21家医院设为心血管病精准诊疗合作/示范基地，在中山大学附属第一医院等27家医院建立课题合作中心，涵盖12个省、三大直辖市，覆盖全国1/2人口；

——建立“精心联盟”互联网平台，链接线上线下的学科

心脑血管疾病是全球第一大死亡原因。我国心脑血管病现有患者人数达2.9亿，心脑血管疾病的死亡占总死亡的49.6%，居首位，高于肿瘤及其他疾病，其中每年心源性猝死人数达50多万人，相当于每天坠毁4架波音747飞机。防治心脑血管病刻不容缓

在心脑血管疾病诊疗领域，越来越多的医生、专家对精准医疗达成共识。精准医学将帮助人们更加了解“自我”，虽然“距离”遥远，但必将无远弗届，矢志必达

在心脑血管疾病诊疗领域，越来越多的医生、专家对精准医疗达成共识。精准医学将帮助人们更加了解“自我”，虽然“距离”遥远，但必将无远弗届，矢志必达

在心脑血管疾病诊疗领域，越来越多的医生、专家对精准医疗达成共识。精准医学将帮助人们更加了解“自我”，虽然“距离”遥远，但必将无远弗届，矢志必达

本报记者李斌、熊争艳、王敏

39岁的李弘，在中国医学科学院阜外医院接受心脏移植手术已整整3年。

在赣北县城长大的他，从中学开始就“干不了农活、搬不动箱子，爬楼梯爬到二三层就气喘吁吁，但血压并不高”。当时医生告知“这是不治之症”，全家抱头痛哭。

李弘来北京念大学后，通过彩超确诊为“肥厚型心肌病”。这是一种以心室肌肥厚为突出特征的心肌病，心脏质量可达正常心脏的2倍，属遗传基础比较明确的心血管疾病，是年轻人猝死的主要原因之一。

近年来，在以基因检测为基础的精准医疗带动下，李弘安装了心脏起搏器，接受了射频消融术治疗，出现肥厚型心肌病的晚期症状“心衰”后又接受了心脏移植……现在的他在深圳从事金融工作，平常没什么身体不适，还经常慢跑，生活已与普通人无异。只是他还想要一个没有遗传肥厚型心肌病的健康宝宝。他的愿望能实现吗？

超过20年的不懈努力

单基因遗传性心肌病在中国开始告别

“束手无策”

“中国第一例有遗传性猝死家族史的患者通过选择性生育出生的健康宝宝，今年已经4岁了。”6月28日下午，当阜外医院内科管委副主任、中华医学会心血管病学分会精准心血管病学组副组长宋雷教授在第三届肥厚型心肌病病友会上讲到这时，台下爆发出掌声、惊叹声。

当天，阜外医院、北医三院的专家围绕这一疾病的早期诊断、临床治疗、危险评估、猝死预防、生活指导、遗传咨询、选择性生育等问题分别进行讲解。100多名来自全国各地的病友与专家进行交流，问题一个接着一个，原定的议程往后延长了一个多小时。

20世纪50年代，肥厚型心肌病发现之初，常与离奇的临床事件有关：15岁的健康少年在学校操场追逐嬉戏时突然身亡；一人骑自行车在雷电交加的天气中倒地身亡，却未发现任何电击伤或暴风雨造成的损伤。

今天，肥厚型心肌病的治疗已成为一个综合、长期、多学科交叉、个体化的过程。

而放眼20多年前——1997年，阜外医院原副院长、中华医学会心血管病学分会精准心血管病学组发起人惠汝大，从美国国立卫生研究院回到阜外医院，组建了分子心脏病研究室。一次门诊，一对确诊肥厚型心肌病的甘肃姐妹让惠汝大心如刀绞：姐姐15岁，妹妹13岁，门诊后不久，妹妹在一次上体育课时猝死。

“我想阻止不幸再降临到姐姐身上，当时的办法只有装除颤仪，但一台除颤仪要15万元。”惠汝大到美国开会时找到世界心血管病分子遗传学研究的奠基人、肥厚型心肌病治疗泰斗马龙教授，请求他捐赠一台。

“经过一系列流程，马龙告诉我可以捐一台，我立即打电话给女孩的妈妈，但电话那端说姐姐也不在了。”病友会上回忆起这一幕，年逾花甲的惠汝大有些哽咽，全场一片寂静。

“面对肥厚型心肌病，我们不能束手无策。”深受触动的惠汝大带领宋雷、邹玉宝等医生义无反顾投身到肥厚型心肌病研究中，一干就是20多年。他们走访了全国10个省份，在全球第一个查出中国肥厚型心肌病患者约1/500，意味着每500个人里面就有一位患者；他们测算出中国肥厚型心肌病患者超过200万，被马龙教授誉为全球该领域研究40多年来的“路标”性著作。

此后，该团队又取得一系列进展：最早报道肥厚型心肌病中国人基因突变谱，发现新的肥厚型心肌病致病基因，明确心肌病基因突变引起致死性心律失常的机制，建立了中国最大、国际领先的遗传性心血管病标本和临床资料库，组建了国内首个综合治疗肥厚型心肌病的专科病房。

阜外医院心血管内科副教授邹玉宝说，目前60%至70%的肥厚型心肌病遗传基础已明确，基因检测切实可行。

宋雷算过这样一笔账：以2012年全国产妇生育数1544万人为例估算，按中国人的肥厚型心肌病发病率，全国每年新增近2.5万个埋藏了子女在青少年期间发生不幸风险的家庭。

临床发现，绝大部分肥厚型心肌病呈染色体显性遗传，约60%的成年患者可检测到明确的致病基因突变。目前分子遗传学研究证实，40%至60%为编码肌小节结构蛋白的基因突变，已发现27个致病基因与肥厚型心肌病有关。

“认识清楚病因后，就可以对患者进行准确诊断、精准用药、精准医疗，说到底是个个体化医疗。”宋雷说。

随着研究深入，心肌切除、介入微创等治疗技术也日渐成熟。

阜外医院外科主任医师王水云介绍，国内第一例肥厚型心肌病心肌切除术于1992年在阜外医院实施，到2008年总计不