

罕见心血管病诊疗进展

张抒扬^{1,2}, 田 庄^{1,2,3}, 张舒媛^{1,2,4}, 王泽源^{1,2}

中国医学科学院北京协和医院 ¹ 心内科 ² 疑难重症及罕见病国家重点实验室 ³ 国际医疗部 ⁴ 医学科学研究中心, 北京 100730

通信作者: 张抒扬, E-mail: shuyangzhang103@163.com

【摘要】 罕见心血管病发病早、死亡率较高, 患者长期面临诊断难和治疗率低的困境, 因此亟需提升罕见病诊疗水平, 加速罕见心血管病药物的筛选和研发。近年来, 随着新技术和基础研究的迅猛发展, 罕见心血管病诊疗有了突破性进展。本文总结罕见心血管病诊疗的相关研究进展, 并对未来研究方向做出展望。

【关键词】 罕见病; 心血管疾病; 诊断; 治疗

【中图分类号】 R-1; R54 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2097-0501(2023)01-0001-05

DOI: 10.12376/j. issn. 2097-0501. 2023. 01. 001

Advances in the Diagnosis and Treatment of Rare Cardiovascular Diseases

ZHANG Shuyang^{1,2}, TIAN Zhuang^{1,2,3}, ZHANG Shuyuan^{1,2,4}, WANG Zeyuan^{1,2}

¹Department of Cardiology, ²State Key Laboratory of Complex Severe and Rare Diseases,

³Department of International Medical Services, ⁴Medical Research Center, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: ZHANG Shuyang, E-mail: shuyangzhang103@163.com

【Abstract】 The onset of rare cardiovascular diseases is early and the mortality is high. The patients of the disease face a long time of hardship in diagnosis and a low treatment rate. As a result, it is urgent to improve the diagnosis and treatment level of rare diseases and to accelerate the selection and R&D of drugs of rare cardiovascular diseases. In recent years, with the rapid development of new technology and basic research, the diagnosis and treatment of rare cardiovascular diseases have made breakthroughs. The article summarizes the research progress in diagnosis and treatment of rare cardiovascular diseases and looks into the future of the research.

【Key words】 rare diseases; cardiovascular diseases; diagnosis; treatment

Funding: Chinese Academy of Medical Sciences (CAMS) Innovation Fund for Medical Sciences (2021-I2M-1-003)

J Rare Dis, 2023,2(1):1-5

罕见病是一类发病率、患病率极低的疾病总称, 目前中国对于罕见病尚无统一定义。2018年5月国家卫生健康委员会等部门联合制定的《第一批罕见病目

录》公布, 首次将121种罕见病收录其中, 这是中国政府首次以疾病目录的形式界定罕见病^[1]。《中国罕见病定义研究报告2021》更新了罕见病定义, 即“新生

基金项目: 中国医学科学院医学与健康科技创新工程 (2021-I2M-1-003)

引用本文: 张抒扬, 田庄, 张舒媛, 等. 罕见心血管病诊疗进展 [J]. 罕见病研究, 2023, 2 (1): 1-5. doi: 10.12376/j. issn. 2097-0501. 2023. 01. 001.

儿发病率小于 1/万、患病率小于 1/万、患病人数小于 14 万的疾病”，使中国的罕见病防治规范化、制度化。虽然罕见病单病种的患病人数少，但中国罕见病的实际患病群体庞大，同时罕见病在临床上确诊难、治疗费用高昂，造成了中国重大疾病经济负担的局面。

心血管疾病是导致中国居民死亡的首要病因，2019 年中国农村、城市因心血管疾病死亡分别占死因的 46.74% 和 44.26%^[2-3]。心血管疾病虽为常见病，但在临床实践中易忽略常见症状的罕见病因，导致多数罕见病易误诊。罕见心血管疾病可分为两类：第一类是离子通道病，指离子通道亚基或调节离子通道的蛋白质功能障碍而引起的疾病^[4]。这类疾病可分为遗传性和获得性两大类，遗传性的心脏离子通道病主要包括：长 QT 综合征（long QT syndrome, LQTS）、短 QT 综合征（short QT syndrome, SQTs）、Brugada 综合征（Brugada syndrome, BrS）和儿茶酚胺敏感性多形性室性心动过速（catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, CPVT）等；第二类为特发性心肌病，主要指以遗传性为主（包括混合性）的心肌病，包括特发性或家族性扩张型心肌病（dilated cardiomyopathy, DCM）、致心律失常型右室发育不良/心肌病（arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, ARVC）、特发性或者家族性限制型心肌病、左室致密化不全（left ventricular noncompaction, LVNC），以及遗传性转甲状腺素蛋白淀粉样变心肌病（transthyretin amyloidosis cardiomyopathy, ATTR-CM）。此外，还有一类罕见病常累及心脏，表现为心功能不全相关症状，如冠状动脉扩张病、法布雷病、Danon 病、纯合子家族性高胆固醇血症、特发性肺动脉高压（idiopathic pulmonary arterial hypertension, IPAH）、马方综合征等。多数罕见心血管病属于遗传性疾病，基因突变种类繁多但患病人数相对较少。由于其病因复杂，常需多学科、跨专业的临床医师及医学遗传专家协作才能精准诊断；而且缺少有效的医治手段，患者病死率高。因此亟需利用新技术和平台探究罕见心血管疾病致病机制，提升诊疗水平，助力罕见心血管疾病药物的筛选和研发。本文简要概述罕见心血管疾病诊断和治疗的研究进展，并探讨如何加速罕见病药物研发。

1 多组学技术在罕见心血管疾病诊疗中的应用

随着基因组学技术的飞速发展，全外显子组测

序（whole-exome sequencing, WES）和全基因组测序（whole-genome sequencing, WGS）作为罕见病的辅助筛查手段在临床应用中受到广泛关注。2020 年 Turro 等^[5]报道了英国“十万基因组计划”的一项试点研究，通过对约 1 万例罕见病患者进行 WGS，WGS 可诊断罕见病基因组的编码和非编码区域的未知突变，加速了罕见病的致病基因识别和病因发现；英国国家医疗服务体系计划将 WGS 纳入患者的常规医疗保健，以促进罕见病的分子诊断和精准治疗。随着二代测序周期的不断缩短，可快速对新生儿进行疾病的早期诊断和防控。LQTS 是一种遗传性心脏离子通道疾病，常表现为心悸、晕厥，且易发生恶性室性心律失常，甚至造成心源性猝死^[6]。斯坦福大学团队对 1 例二度 I 型房室传导阻滞和室性心律失常的新生儿在出生 10 日内通过快速 WGS，明确了与 LQTS 相关 *KCNH2* 基因的一个已知致病性突变位点和 *RNF207* 基因的一个未知突变位点，并根据该分子诊断中受影响的离子通道定制药物治疗^[7]。快速测序技术有助于对新生儿开展三级防控，有效降低危害疾病的发生率。

新组学技术的不断突破为罕见心血管疾病致病机制的探究提供了新视角，给临床治疗带来新的前景。DCM 是一种在无异常负荷或冠状动脉疾病的情况下，存在左心室或双心室收缩功能障碍伴有心室扩张的心肌疾病；ARVC 同样会引发心室功能障碍，常伴有右心室受累、心律失常和纤维脂肪堆积。这两类疾病有明显遗传倾向的心肌受累表现，其致病性变异在心肌细胞中特异性表达，导致患者进展为心力衰竭。Reichart 等^[8]对 DCM 和 ARVC 患者的心脏组织进行单细胞转录组测序，得到这两类心肌病的心室细胞图谱，揭示不同基因型的相关通路、细胞间相互作用和差异基因表达，为心力衰竭治疗提供候选靶点。肌联蛋白（*titin*）是由 *TTN* 基因编码的位于心脏和骨骼肌的大蛋白质，在 DCM 患者中 15%~25% 的 *TTN* 杂合子变异可导致 *titin* 截短变异。宾夕法尼亚大学团队^[9]利用无偏蛋白质组学技术，在 DCM 患者的移植心脏样本中定量检测到截短的 *titin*，提示截短的 *titin* 片段损伤心肌细胞导致 DCM，为由 *TTN* 截短变异引起的 DCM 靶向疗法研究提供理论基础。既往研究发现肠道菌群可调节血脂成分，肠道微生物群的紊乱会导致高脂血症发生，进而引发心血管疾病。家族性高胆固醇血症（familial hypercholesterolemia, FH）是一种遗传性罕见病，导致低密度脂蛋白胆固醇（low-density

lipoprotein cholesterol, LDL-C) 水平显著升高, 本团队通过全外显子组和宏基因组测序证实了 *LDLR* c. 1723C>T 引起的错义突变导致 FH 患者 LDL-C 代谢异常, 同时发现在 FH 患者口腔中普雷沃氏菌显著升高^[10]。

多组学联合人工智能技术可解析罕见心血管疾病的复杂机制, 为罕见心血管疾病的个体化诊疗提供更多可能。有团队通过基因组学联合影像组学描述 ARVC 的遗传-临床-影像-病理特征, 在国际上首次建立 ARVC 的精准分型, 根据四种亚型的不同遗传背景和临床特征, 提出“精准治疗”策略^[11]。Goto 等^[12]基于卷积神经网络模型, 分别以 3 家和 5 家医学中心的心电图或超声心动图数据作为训练集和测试集进行建模, 构建了 ATTR-CM 智能诊断模型, 该模型可以将心电图预筛查的阳性预测率从 33% 提高至 74%~77%。此外, 基于心电图的人工智能辅助诊断系统在肺动脉高压、特发性心肌病、BrS 等罕见心血管疾病诊断中表现出优异的诊断效能^[13-15]。

2 诱导性多能干细胞在罕见心血管疾病中的应用

人诱导性多能干细胞 (induced pluripotent stem cell, iPSC) 分化的细胞可由各种体细胞诱导分化而来, 有效获取特定患者的疾病特征和细胞表型, 避免了获取人类原代心肌细胞产生的损伤及伦理问题。人 iPSC 分化的心肌细胞 (iPSC-derived cardiac myocytes, iPSC-CM) 与原代心肌细胞模型一样, 可以有节律的收缩, 并对大多数作用于心脏的药物有类似反应^[16]。这些优势使得人 iPSC-CM 成为适合罕见心血管疾病发病机制及治疗研究的细胞模型。BrS 是一种遗传性疾病, 主要因编码心肌细胞离子通道 *NaV1.5* 的基因产生突变, 导致心肌复极时, 离子流发生紊乱, 从而诱发心室颤动等致命性心律失常的临床综合征, 该病死亡率高。2014 年, Cerrone 等^[17]首次报道携带了 *PKP2* 突变 (c. 2484C>T) 的 iPSC 模型。该突变位点导致 BrS 症状和钠电流密度减少, 在细胞外水平通过转染野生型 *PKP2* 可修复该缺陷。2016 年, Liang 等^[18]发表携带了两种特异性突变的 iPSC-CMs 模型, 即 *SCN5A* 基因的双错义突变 (p. R620H 和 p. R811H) 和 1 个碱基的缺失突变。在该细胞模型中观察到内向钠电流钝化, 触发活性增强, 以及异常 Ca^{2+} 运作。通过 CRISPR-Cas9 基因编辑

对患者来源 iPSC-CMs 中的突变基因进行纠正, 可修复触发活性和异常 Ca^{2+} 瞬变。使用人 iPSC-CM 模型还可以进行药物筛选和治疗效果的检测, 并且已经使用表型或基于靶标的筛选鉴定了潜在治疗某些疾病的候选药物。Yang 等^[19]基于 *BAG3* 基因缺失的扩张型心肌病 iPSC-CM 模型中, 发现 HDAC6 抑制可以减少肌节损伤, 对心脏有保护作用, 并在小鼠模型上进行了验证。该研究发现了新的心血管疾病干预靶点, 并推动了新型小分子药物 TN-301——一种高选择性 HDAC6 抑制剂的研发。

与传统的二维细胞模型相比, 心脏类器官作为新一代药物心脏毒性评估模型和心脏疾病研究模型, 有利于深入探索心脏的生理功能和心血管疾病的病理机制, 也有利于探索肿瘤治疗等相关药物的心脏毒性。已有学者利用人 iPSC 构造出 *titin* 基因截短突变相关 DCM、*BRAF* 基因突变相关肥厚型心肌病及家族性 LQTS 等疾病的心脏类器官模型^[20]。目前, 心脏类器官研究相比其他组织类器官尚处于起步阶段, 但在转化研究中有巨大的潜力, 有助于推动罕见心血管疾病的精准治疗。

3 基因治疗助力罕见心血管疾病的药物研发

基因治疗是一种将外源的目的基因通过分子生物学技术转运到受体靶细胞或者靶器官, 纠正缺陷或异常的基因, 达到治疗疾病的目的, 可用于肿瘤、遗传病、心血管病等疾病的治疗中。基因载体可分为病毒载体和非病毒载体, 目前临床常用的病毒载体有腺病毒、腺相关病毒 (adeno-associated virus, AAV) 等, 转染效率较高。AAV 作为基因治疗的一种有力载体被广泛应用, 不同血清型感染的细胞类型和效率也各不相同, AAV6 型和 AAV9 型因其对心脏的更高转导效率, 已成为需要在心脏中选择性表达的首选 AAV 血清型^[21]。Yu 等^[22]以多个 BrS 家族中发现的 *SCN5A* 突变 (*Scn5Ag1746R/+*) 构建了小鼠疾病模型, 并基于该模型测试了 AAV9-MOG1 基因治疗, 发现治疗后逆转了钠通道/电流缺陷, 纠正了与 BrS 相关的心脏电生理异常和临床特征。此外, AAV 基因治疗也可用于扩张型心肌病。体内压力超负荷时, miR146a 抑制心肌细胞能量代谢, 通过 AAV9 靶向心肌细胞使二氢脂酰琥珀酰转移酶 (dihydrolipoamide succinyltransferase, DLST) 过表达可减轻心肌肥厚, 保护心脏功能, 表明 DLST 和 miRNA-146a 是 DCM 的

潜在治疗靶标^[23]。迄今为止,全球有400多项基因疗法处于临床开发阶段,但AAV应用于罕见心血管疾病临床治疗仍需时日。

CRISPR-Cas 技术由于其易于载体构建、靶向位点选择灵活、基因组编辑效率高,已成为潜在的用于基因治疗的新方案。目前在临床水平通过基因组编辑可以预防或治疗两种类型的心血管疾病:第一类是心血管伴有遗传的疾病,如 DCM、先天性 LQTS 及引起心脏功能障碍的肌营养不良等;第二类是马方综合征、家族性肺动脉高压等疾病。转甲状腺素蛋白淀粉样变(transthyretin amyloidosis, ATTR)是一种罕见的系统性、进行性、致死性疾病,其特征是转甲状腺素蛋白(transthyretin, TTR)解离成单体并错误折叠为淀粉样物质沉淀,常累及心脏和肾脏等重要器官,导致功能衰竭。NTLA-2001 是一种新的基于 CRISPR-Cas9 的体内基因编辑疗法,通过静脉输注给药,旨在编辑肝细胞中的 TTR 以减少其产生。Gillmore 等^[24]通过纳入 6 例 ATTR 患者,并对其中 3 例进行单次给药 NTLA-2001 后发现,治疗组相较于对照组患者的血清 TTR 浓度持续降低,在 28 d 时达到最低点,同时,治疗组患者发生与药物相关的不良事件仅为轻度。基于基因组编辑技术的基因治疗方案可以从根本上改变基因组信息,但目前仍存在部分基因脱靶效应。非预期基因的永久性突变可能带来严重的副作用,因此该技术在临床上仍处于临床前动物模型中的直接治疗干预和基础研究阶段。

4 罕见心血管疾病新药研发及用药保障

为了解决罕见病患者无药可治,或境外有药、境内无药的困境,近年来中国大力鼓励和推进罕见病原创性药物、仿制药物及罕见病药物相关医疗器械的研发。新药开发具有耗时长、成本高的特点,与开发新药相比,老药新用风险较少、成本较低、周期较短,其为罕见心血管疾病的治疗提供了新契机。许多经典药物在罕见病治疗中焕发新春,例如,化疗药雷帕霉素及其类似物可用于儿童结节性硬化症合并癫痫的治疗;在神经系统罕见病中,脑保护剂依达拉奉可用于肌萎缩侧索硬化的治疗。近年来 iPSC 模型和基因编辑技术日益成熟,多种罕见心血管疾病细胞模型的建立及高通量筛药技术的发展为老药新用助力添翼,成为罕见病用药的新捷径。

2018 年以来,中国先后发布三批《临床急需境

外新药名单》,其中包含 40 余种罕见病药物^[25]。通过进一步简化名单上罕见病药物的上市流程,缩短其上市时间,极大程度地解决了罕见病患者用药难的问题。自《第一批罕见病目录》发布以来,共有 6 种罕见心血管治疗药物获批上市,包括治疗法布雷病的阿加糖酶 α 和 β ;治疗 ATTR-CM 的氯苯唑酸软胶囊;治疗纯合子家族性高胆固醇血症的依洛尤单抗;治疗 IPAH 的枸橼酸西地那非和曲前列尼尔。在医疗保障方面,中国已有的罕见病适用证药物不到 90 种,其中 58 种已经纳入到国家基本医保目录,覆盖 29 种罕见病,基本解决罕见病患者用药贵的难题。

5 展望

罕见心血管疾病相关研究虽已取得巨大突破,但转化至临床用药仍任重道远。随着新技术的不断发展,将多组学数据充分整合,可加快基础研究创新成果的转化。罕见心血管疾病的药物研发仍处于研究初期,但发现的特定药物靶点已进入临床试验中,加速罕见病药物研发,有望惠及更多患者,切实提高罕见病诊疗水平。

作者贡献: 张抒扬负责提出修订意见,审校论文;田庄提出选题思路,并负责审校论文;张舒媛负责论文撰写及修订;王泽源负责查阅文献。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

参 考 文 献

- [1] 国家卫生健康委员会,科学技术部,工业和信息化部,等.关于公布第一批罕见病目录的通知(国卫医发〔2018〕10号)[EB/OL]. (2018-06-08) [2022-11-29]. http://www.gov.cn/gongbao/content/2018/content_5338244.htm.
- [2] Zhou M, Wang H, Zeng X et al. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990—2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. *Lancet*, 2019, 394 (10204): 1145-1158.
- [3] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2021 概要 [J]. *中国循环杂志*, 2022, 37 (6): 553-578.
- [4] 国家卫生健康委办公厅. 关于印发罕见病诊疗指南(2019 年版)的通知(国卫办医函〔2019〕198号)[EB/OL]. (2019-02-28) [2022-12-07]. http://www.gov.cn/gongbao/content/2019/content_5338244.htm.

- www.gov.cn/fuwu/2019-02/28/content_5369203.htm.
- [5] Turro E, Astle WJ, Megy K, et al. Whole-genome sequencing of patients with rare diseases in a national health system [J]. *Nature*, 2020, 583 (7814): 96-102.
- [6] Mizusawa Y, Horie M, Wilde AA. Genetic and clinical advances in congenital long QT syndrome [J]. *Circ J*, 2014, 78 (12): 2827-2833.
- [7] Priest JR, Ceresnak SR, Dewey FE, et al. Molecular diagnosis of long QT syndrome at 10 days of life by rapid whole genome sequencing [J]. *Heart Rhythm*, 2014, 11 (10): 1707-1713.
- [8] Reichart D, Lindberg EL, Maatz H, et al. Pathogenic variants damage cell composition and single cell transcription in cardiomyopathies [J]. *Science*, 2022, 377 (6606): eab1984.
- [9] McAfee Q, Chen CY, Yang Y, et al. Truncated titin proteins in dilated cardiomyopathy [J]. *Sci Transl Med*, 2021, 13 (618): eabd7287.
- [10] Liu H, Jin Y, Tian R, et al. A comprehensive analysis of genomics and metagenomics in a heterozygote familial hypercholesterolemia family [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 605954.
- [11] Chen L, Song J, Chen X, et al. A novel genotype-based clinicopathology classification of arrhythmogenic cardiomyopathy provides novel insights into disease progression [J]. *Eur Heart J*, 2019, 40 (21): 1690-1703.
- [12] Goto S, Mahara K, Beuussink-Nelson L, et al. Artificial intelligence-enabled fully automated detection of cardiac amyloidosis using electrocardiograms and echocardiograms [J]. *Nat Commun*, 2021, 12 (1): 2726.
- [13] Kwon JM, Kim KH, Medina-Inojosa J, et al. Artificial intelligence for early prediction of pulmonary hypertension using electrocardiography [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2020, 39 (8): 805-814.
- [14] Ko WY, Siontis KC, Attia ZI, et al. Detection of hypertrophic cardiomyopathy using a convolutional neural network-enabled electrocardiogram [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75 (7): 722-733.
- [15] Shrivastava S, Cohen-Shelly M, Attia ZI, et al. Artificial intelligence-enabled electrocardiography to screen patients with dilated cardiomyopathy [J]. *Am J Cardiol*, 2021, 155: 121-127.
- [16] Zhao Q, Wang X, Wang S, et al. Cardiotoxicity evaluation using human embryonic stem cells and induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2017, 8 (1): 54.
- [17] Cerrone M, Lin X, Zhang M, et al. Missense mutations in plakophilin-2 cause sodium current deficit and associate with a Brugada syndrome phenotype [J]. *Circulation*, 2014, 129 (10): 1092-1103.
- [18] Liang P, Sallam K, Wu H, et al. Patient-specific and genome-edited induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes elucidate single-cell phenotype of Brugada syndrome [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68 (19): 2086-2096.
- [19] Yang J, Grafton F, Ranjbarvaziri S, et al. Phenotypic screening with deep learning identifies HDAC6 inhibitors as cardioprotective in a BAG3 mouse model of dilated cardiomyopathy [J]. *Sci Transl Med*, 2022, 14 (652): eabl5654.
- [20] Lewis-Israeli YR, Wasserman AH, Gabalski MA, et al. Self-assembling human heart organoids for the modeling of cardiac development and congenital heart disease [J]. *Nat Commun*, 2021, 12 (1): 5142.
- [21] Bass-Stringer S, Bernardo BC, May CN, et al. Adeno-associated virus gene therapy: translational progress and future prospects in the treatment of heart failure [J]. *Heart Lung Circ*, 2018, 27 (11): 1285-1300.
- [22] Yu G, Chakrabarti S, Tischenko M, et al. Gene therapy targeting protein trafficking regulator MOG1 in mouse models of Brugada syndrome, arrhythmias, and mild cardiomyopathy [J]. *Sci Transl Med*, 2022, 14 (648): eabf3136.
- [23] Heggermont WA, Papageorgiou AP, Quaegebeur A, et al. Inhibition of microRNA-146a and overexpression of its target dihydrolipoyl succinyltransferase protect against pressure overload-induced cardiac hypertrophy and dysfunction [J]. *Circulation*, 2017, 136 (8): 747-761.
- [24] Gillmore JD, Gane E, Taubel J, et al. CRISPR-Cas9 in vivo gene editing for transthyretin amyloid-osis [J]. *N Engl J Med*, 2021, 385 (6): 493-502.
- [25] 国家药品监督管理局药品审评中心. 关于发布第一批临床急需境外新药名单的通知 [EB/OL]. (2018-11-01) [2022-11-29]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/21de8acd6c395746b041b2ad93eb5c43>.

(收稿: 2023-01-04 录用: 2023-01-12)

(本文编辑: 董 雪)