

1. 项目名称：常见心脑血管疾病相关药物遗传学研究及临床转化应用
2. 推荐单位：上海交通大学
3. 主要完成单位：上海交通大学、上海百傲科技股份有限公司、复旦大学、上海药明奥测医疗科技有限公司
4. 主要完成人：秦胜营、朱滨、贺林、葛均波、邢清和、李华、邢军芬、张宇
5. 项目简介：

该项目旨在解决心脑血管药物在临床用药中由患者基因个体差异导致的有效性和安全性问题。我国心脑血管疾病患者超过 3 亿人，临床实践表明心脑血管疾病患者个体间药物反应存在显著差异，约 35% 的患者无法获得预期疗效，甚至产生药物不良反应，发生率最高可达 20%。心脑血管疾病精准用药已成为不容忽视的全球性公共医疗卫生问题。研究显示遗传因素是药物反应个体差异的重要影响因素，相关基因变异在不同种族和地区间分布存在显著差异。全面系统地挖掘并鉴定影响不同地区、不同种族药物反应的重要分子标记物进而研制其检测技术体系，是心脑血管疾病临床治疗过程中亟需解决的关键问题。本项目在国家、上海市重大课题的支持下，实现了理论和技术双重创新，主要成果如下：

揭示了心脑血管疾病药物反应相关基因变异规律及其功能机制：系统性开展了药物反应相关基因遗传学研究，率先阐释了相关基因变异在不同区域、种族中的分布特点和规律，国际上首次发现了 20 个功能变异位点及其组合，其中 2 个已被国际权威机构收录并命名。基于此开展了一系列功能机制研究，阐明了相关基因变异的功能表现型，为注释基因变异与药物反应的相关性提供了生物学证据。

挖掘并鉴定出心脑血管疾病临床药物反应相关基因标记：结合临床样本，发现并鉴定出 20 种该类疾病药物疗效及不良反应相关基因标记，其中 7 种为国际上首次发现，为基因变异与药物反应的关联提供了临床证据。国际上率先研制出跨种族多基因预测模型，已成国际指南主要参考引文，进而研制出心脑血管疾病个体化用药预测模型及 6 项预测软件系统，为临床用药指导提供了实施方案。

创建了心脑血管疾病个体化用药技术体系：基于鉴定出的基因标记，自主研发了显色型基因芯片检测技术，突破了卡脖子技术，研制出配套设备并获得 3 项 II 类医疗器械产品注册证。研制成功了 5 款心脑血管疾病个体化用药基因检测试剂盒产品并已获得 III 类医疗器械产品注册证，是国内同类产品首次获批团队。建立了个体化用药遗传咨询培训体系、科普公众号并主持制定了国内首个相关指南与标准。

6. 代表性论文目录:

| | |
|---|--|
| 1 | Yunfeng Ruan, Yen-Feng Lin, Yen-Chen Anne Feng, Chia-Yen Chen, Max Lam, Zhenglin Guo, Stanley Global Asia Initiatives, Lin He, Akira Sawa, Alicia R. Martin, Shengying Qin*, Hailiang Huang* & Tian Ge*. Improving polygenic prediction in ancestrally diverse populations. <i>Nat Genet.</i> 2022 May;54(5):573-580 |
| 2 | Yuyu Xiong#, Ming Wang#, Ke Fang, Qinghe Xing, Guoyin Feng, Lu Shen, Lin He*, Shengying Qin*. A systematic genetic polymorphism analysis of the <i>CYP2C9</i> gene in four different geographical Han populations in mainland China. <i>Genomics.</i> 2011; 97(5):277-281. |
| 3 | Huihui Du#, Zhiyun Wei#, Yucui Yan, Yuyu Xiong, Xiaoqing Zhang, Lu Shen, Yunfeng Ruan, Xi Wu, Qingqing Xu, Lin He, Shengying Qin*. Functional Characterization of Human <i>CYP2C9</i> Allelic Variants in COS-7 Cells. <i>Frontiers in Pharmacology.</i> 2016; 7:98. |
| 4 | Lingling Chen#, Shengying Qin#, Jing Xie#, Jimin Tang, Lun Yang, Wen Shen, Xinzhi Zhao, Jing Du, Guang He, Guoyin Feng, Lin He, Qinghe Xing*. Genetic polymorphism analysis of <i>CYP2C19</i> in Chinese Han populations from different geographic areas of mainland China. <i>Pharmacogenomics.</i> 2008; 9(6):691-702. |
| 5 | Wei Zhou #, Jing Sun #, Cong Huai #, Yunxi Liu, Luan Chen, Zhenghui Yi, Qinyu Lv, Chuanfu Song, Wenli Zhu, Chuanxin Liu, Saizheng Weng, Hao Wu, Yidan Sun, Runshuai Zhang, Lianfeng Wu, Mo Li, Jinhang Zhu, Yingtian Zhang, Muyun Wei, Yujian Guo, Sijia Huang, Na Zhang, Ruoxi Shen, Ying Zhang, Huihui Du, Hailiang Huang, Lin He, Xiaofang Sun, Lu Shen, Shengying Qin*. Multi-omics analysis identifies rare variation in leptin/PPAR gene sets and hypermethylation of ABCG1 contribute to antipsychotics-induced metabolic syndromes. <i>Mol Psychiatry.</i> 2022 Sep 5. |
| 6 | Qingqing Xu#, Suli Zhang#, Chaoneng Wu#, Yuyu Xiong, Jiamin Niu, Fengzhen Li, Jinhang Zhu, Lu Shen, Bin Zhu, Qinghe Xing, Lin He, Luan Chen, Mo Li, Hua Li*, Junbo Ge*, Shengying Qin*. Genetic Associations With Stable Warfarin Dose Requirements in Han Chinese Patients. <i>J Cardiovasc Pharmacol.</i> 2021 Jul 1;78(1):e105-e111 |
| 7 | Shengying Qin#, Lu Shen#, Aiping Zhang#, Jing Xie, Wen Shen, Lingling Chen, Jimin Tang, Yuyu Xiong, Lun Yang, Yongyong Shi, Guoying Feng, Lin He*, Qinghe Xing*. Systematic polymorphism analysis of the <i>CYP2D6</i> gene in four different geographical Han populations in mainland China. <i>Genomics.</i> 2008; 92(3):152-158. |
| 8 | Cong Huai, Yuqi Wei, Mo Li, Xiaoqing Zhang, Hao Wu, Xiaoyan Qiu, Lu Shen, Luan Chen, Wei Zhou, Na Zhang, Guanghui Zhu, Ying Zhang, Zhiruo Zhang, Lin He, Shengying Qin*. Genome-Wide Analysis of DNA Methylation and Antituberculosis Drug-Induced Liver Injury in the Han Chinese Population. <i>Clin Pharmacol Ther.</i> 2019 Dec;106(6):1389-1397. |
| 9 | Suli Zhang, Jinhang Zhu, Hua Li, Lei Wang, Jiamin Niu, Bin Zhu, Lin He, Lu Shen, Shengying Qin*, Shuxin Fang*. Association study of <i>PEAR1</i> , <i>P2Y12</i> , <i>UGT2A1</i> polymorphisms with platelet reactivity in response to dual antiplatelet therapy in Chinese patients. <i>Cardiology.</i> 2018; 140(1): 21-29. |

| | |
|----|---|
| 10 | Shengying Qin#, Xu Zhao#, Yuxi Pan, Jianhua Liu, Guoyin Feng, Jingchun Fu, Jiying Bao, Zhizhou Zhang, Lin He. An association study of the N-methyl-D-aspartate receptor NR1 subunit gene (<i>GRIN1</i>) and NR2B subunit gene (<i>GRIN2B</i>) in schizophrenia with universal DNA microarray. European Journal of Human Genetics. 2005; 13(7): 807-814. |
|----|---|

7. 主要知识产权和标准规范等目录:

| 国别 | 知识产权类别 | 授权号 | 名称 |
|----|--------|---------------------|---------------------------------|
| 中国 | 发明 | ZL201910858799.0 | 用于确定氯吡格雷用药疗效相关的基因 SNP 检测试剂盒 |
| 中国 | 软件注册权 | 2019SR0288015 | 精准用药系统 |
| 中国 | 软件注册权 | 2019SR0432927 | 心血管疾病氯吡格雷药物反应监测系统 |
| 中国 | 标准 | T/CNPHARS 0001-2023 | 个体化用药遗传咨询指南 |
| 中国 | 发明 | ZL201710392597.2 | 基因芯片杂交组件、包含该杂交组件的试剂盒、其应用及杂交检测方法 |
| 中国 | 发明 | ZL201610556454.6 | 生物芯片点样仪及其点样台 |
| 中国 | 发明 | ZL200610118351.8 | 体外检测分析物对生物体的效应的方法和系统 |
| 中国 | 发明 | ZL200510024234.0 | 加快生物芯片微流体反应的装置及方法 |
| 中国 | 发明 | ZL201210093946.8 | 用于生物芯片反应装置的自适应密封反应舱 |
| 中国 | 发明 | ZL201510979230.1 | 一种多张生物芯片透射信号连续自动识读的方法及设备 |