



医学的不同领域都在对多基因风险评分进行深入研究。

## 多基因风险评分的临床应用

### 引言

预防医学的职责包含预测人群慢性病的患病风险，以便能够通过诸如饮食、生活方式和医疗干预等措施来降低风险。

同样地，在人寿保险核保领域，我们评估被保险人患上影响寿命的常见慢性病风险，进而准确地对人群进行风险分类，以便厘定费率。

用于评估此类疾病风险的临床医学和人寿保险核保的方法已为人熟知，包括以下这些考量因素：

- 人口统计学特征，例如年龄和性别
- 生活方式，例如体质指数（BMI）、吸烟、饮酒和锻炼习惯
- 临床风险指标，例如血压、血液化学和生物学指标

显然，在这些因素当中不包括常规的基因检测。成人常见病多基因风险评分的出现将改变这一现状，并最终丰富现有的风险评估方法。

### 遗传学概念

我们的基因是制造蛋白质分子的蓝图，蛋白质是组成我们身体各部分的基础。虽然如大家所知，发生基因突变并不表示一定患病，但在单基因疾病当中，我们观察到约 2 万个基因中发生的一个基因突变的确会成为致病的原因。

尽管多种单基因疾病的致病基因已相对成功地被识别，但大多数疾病的病因并不能追溯成单一的遗传原因。“常见疾病-常见变异”假说指出：如果一种遗传病在人群中常见，那么导致这种疾病的遗传因素在人群中也一定是常见的<sup>1</sup>。

人的每个细胞核内包含大约 30 亿个核碱基对，任意两个不同个体 DNA 之间平均约有 300 万个碱基对的位置存在差异。大多数的这类差异，或被称为“单核苷酸多态性”（SNPs），似乎并不产生任何效果，但有少数的差异会具备功能基因多态性。科学家们通过对比有无具备某种特征或疾病（表型）个体间的基因序列来确定 SNPs 的重要程度。在表型个体中存在、而在对照组中不存在的 SNPs 被认为与表型“相关”，其关联程度被称为“效应量”。“全基因组关联研究”（GWAS）已经鉴定出数十万种与不同表型相关的 SNPs。虽然 GWAS

<sup>1</sup> See El-Fishawy P. (2013) Common Disease-Common Variant Hypothesis. In: Volkmar F.R. (eds) Encyclopedia of Autism Spectrum Disorders. Springer, NY

的研究已进行了 15 年以上，但直到近年来因可用数据和处理能力的提高，这一领域的研究速度才得以提升。

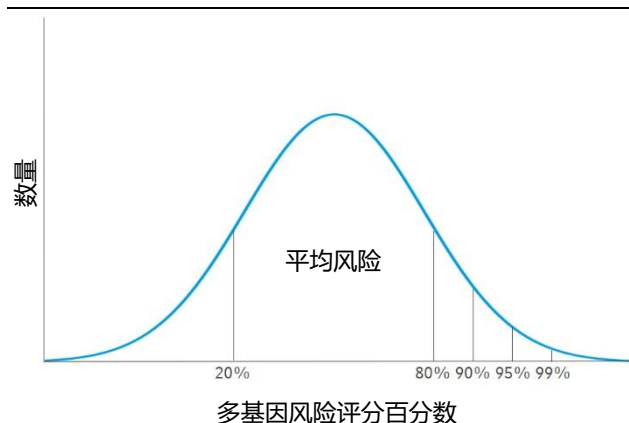
多基因风险评分 (PRS) 的出现进一步增强了 GWAS 的应用性；多基因风险评分是对特定疾病风险变异数的加权总和，是被提炼出的一个非常直观的符合正态分布的评分。本质上，您可以把多基因风险评分看作是对基因档案的正负模型，越高的多基因风险评分表示一生中患特定疾病或出现特定特征的相对风险越高。可以说，多基因风险评分是多种反映遗传风险方法当中最容易被理解的其中一种，我们可以很容易地将其转换为传统保险模式的风险分类方法。大多数人都处于平均风险（标准体），落在正态分布曲线两侧的人分别表示具有最低（优选体）或最高风险（次标准体）。虽然随着更多与表型相关的 SNPs 被识别、并且多基因风险评分分值逐渐达到并突破 90%，终生疾病发生概率的预测能力正在增强，但是疾病的发生通常还和其他的刺激因素有关。事实上，常见病和疑难杂症更近似于是许多基因变异所产生的微弱效果与饮食、睡眠、压力、吸烟等频繁多变的环境影响相互作用的结果，即遗传因素并非决定性的。

### 多基因风险评分与冠心病

家族性高胆固醇血症 (FH) 是一种常染色体显性遗传病，最常见的原因是低密度脂蛋白受体 (LDLR) 基因发生突变<sup>2</sup>。虽然也另有发现其他的单基因突变，但还有大约 15% 的家族性高胆固醇血症病例是由于尚未被确认的单基因突变、或多基因相互叠加作用产生的性状改变（多基因疾病）所造成。在全球人口中，大约每 250 人中就有一位患有家族性高胆固醇血症<sup>3</sup>。据预测，他们一生中心血管疾病的发生率是无家族性高胆固醇血症患者的 3.9 倍<sup>4</sup>。虽然这一风险可以通过早期积极地纠正心血管风险因素来降低，但困难往往在于对患

者的及时识别。值得注意的是家族性高胆固醇血症患者的低密度脂蛋白升高从其胎儿时期就已经开始了<sup>5</sup>。

图 1：冠心病多基因风险高评分的临床影响<sup>6</sup>



PRS-冠心病	参照组	优势比	95%置信区间
前 20%	剩余 80%	2.55	2.43-2.67
前 10%	剩余 90%	2.89	2.74-3.05
前 5%	剩余 95%	3.34	3.12-3.58
前 1%	剩余 99%	4.83	4.25-5.46
前 0.5%	剩余 99.5%	5.17	4.34-6.12

冠心病多基因风险评分前 5% 的优势比和单基因疾病相似。多基因风险评分可以识别具有冠心病风险人群当中的一类特殊亚群，该亚群与传统心血管风险因素的相关性非常低<sup>7</sup>，单基因测序无法识别。鉴于大约 15% 首次心脏病发作的患者并不具有典型的重大心血管风险因素<sup>8</sup>，那么多基因风险评分是否可能尽早协助识别出这类患者所在的一个重要亚群，进而实施干预以降低心脏病发作的风险呢？大约仅有 2% 的

<sup>2</sup> See Chial, H. (2008) Rare Genetic Disorders: Learning About Genetic Disease Through Gene Mapping, SNPs, and Microarray Data. Nature Education  
<sup>3</sup> See Henderson, Raymond et al. "The genetics and screening of familial hypercholesterolaemia." Journal of biomedical science vol. 23 39. 16 Apr. 2016  
<sup>4</sup> See Guillermo Villa, et al., Prediction of cardiovascular risk in patients with familial hypercholesterolaemia, European Heart Journal - Quality of Care and Clinical Outcomes, Volume 3, Issue 4, (2017)  
<sup>5</sup> See Gidding S.S., et al. (2015) The agenda for familial hypercholesterolemia: a scientific statement from the American Heart Association.

<sup>6</sup> See Khera, Amit V et al. "Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations." Nature genetics vol. 50,9 (2018)  
<sup>7</sup> See Biobank UK; Genome-wide polygenic scores to stratify risk for common diseases. (2018)  
<sup>8</sup> See Canto, John G et al. "Number of coronary heart disease risk factors and mortality in patients with first myocardial infarction." JAMA vol. 306,19 (2011)

早期心脏病发作患者会被认定为具有单基因突变，而 17% 患者的多基因风险评分都位于前 5%，这么看来干预的范围就变得很有价值。多基因风险评分前 20% 的人群患上冠心病的风险是后 20% 的 4 倍左右，而且在许多其他的疾病中都可以观察到类似的现象，提示着筛查和治疗方案革新存在巨大的潜力<sup>9</sup>。

然而，其他的一些研究结果就没有这么明朗。发表在 JAMA 杂志上的一项 2020 年研究<sup>10</sup> 发现，对比起传统的临床风险评分，赫拉等人<sup>11</sup> 的研究中曾使用的多基因风险评分并不能改善中年白人发生冠心病的风险等级，提示多基因风险评分的临床效用或随着年龄的增长而逐渐减弱。

### 多基因风险评分与精神病学

考虑到精神疾病的多基因构成，多基因风险评分有可能从根本上改变我们对精神疾病的现有理解和分类<sup>12</sup>。多基因风险评分的出现引起了精神病学领域的极大兴趣，这主要是由于该领域一直缺乏可靠的生物学指标。除了家族史之外，目前还没有针对健康人群精神疾病风险概率的临床或实验室预测指标。

不过，最近的精神病学研究已经开始探索对多基因风险评分的应用，主要体现在以下两个发展领域：

1. 评估健康个体中各类精神疾病的潜在风险。有数据显示，在大学生群体中，关于精神分裂症和神经质的多基因风险评分分值偏高可以区分出患焦虑和抑郁风险增加的个体<sup>13</sup>。

2. 判断精神疾病确诊患者的预后。双相情感障碍和精神分裂症的多基因风险评分都可以预测药物成瘾性疾病可能的结局<sup>14</sup>。

### 多基因风险评分与乳腺癌

不同的研究<sup>15</sup>、<sup>16</sup> 表明，乳腺癌的多基因风险评分前 1% 的女性一生中患乳腺癌的风险几乎与具有 BRCA1 和 BRCA2 等高风险单基因突变女性的终生风险相当。因此，应该为这些多基因风险评分高的女性提供和携带高危 BRCA 突变基因女性同等的密集风险控制方案。

较低的乳腺癌多基因风险评分仍有可能对无症状的中年女性亚群体有帮助。这些女性可能不需要进行乳腺钼靶检查，以及经历可能出现的假阳性诊断和不必要的治疗<sup>17</sup>。

### 多基因风险评分作为全因死亡率的预测因子

一些研究着眼于寻找与寿命有关的基因变异<sup>18</sup>、<sup>19</sup>。莱特等人报道了 11 个与父系寿命显著相关的基因位点（染色体上基因或突变的位置）以及 4 个与母系寿命显著相关的位点<sup>20</sup>。果不其然，许多这些与寿命相关的基因位点也与影响寿命的疾病显著相关。据研究人员估计，在所观察人类一生的变异当中只有 10% 源自基因变异，这对于发展全因死亡率的有效多基因风险评分来说并不是好的征兆。

## 有没有一种多基因风险评分可用于预测人的寿命？

<sup>9</sup> See Inouye, Michael et al. Genomic risk prediction of coronary artery disease in nearly 500,000 adults: implications for early screening and primary prevention. *bioRxiv* 250712

<sup>10</sup> See Mosley JD et al. Predictive Accuracy of a Polygenic Risk Score Compared With a Clinical Risk Score for Incident Coronary Heart Disease. *JAMA* (2020)

<sup>11</sup> See Khera AV et al. Whole-Genome Sequencing to Characterize Monogenic and Polygenic Contributions in Patients Hospitalized with Early-Onset Myocardial Infarction. *Vol 139* (2019)

<sup>12</sup> See Anderson JS et al. Polygenic risk scoring and prediction of mental health outcomes. *Current Opinion in Psychology* (2019)

<sup>13</sup> See Docherty AR et al. Polygenic prediction of the phenome across ancestry, in emerging adulthood. *Psychological Medicine* 8/2018

<sup>14</sup> See Reginsson GW et al. Polygenic Risk Scores for Schizophrenia and Bipolar Disorder associate with Addiction. *Addiction Biology* Vol 23

<sup>15</sup> See footnote 2

<sup>16</sup> See Mavaddat N et al. Polygenic Risk Scores for Prediction for Breast Cancer and Breast Cancer Subtypes. *The American Journal of Human Genetics* (2019)

<sup>17</sup> See footnote 2

<sup>18</sup> See Wright KM et al. A Prospective Analysis of Genetic Variants Associated with Human Lifespan. *G3 : Genes, Genomes, Genetics* (2019)

<sup>19</sup> See Timmers PRHJ et al. Genomics of 1 million parent lifespans implicates novel pathways and common diseases and distinguishes survival chances. *eLife* 2019;

<sup>20</sup> See footnote 18

《美国人类遗传学杂志》(American Journal of Human Genetics) 于 2020 年 9 月发表过一项有趣的研究, 研究者们没有使用现有的寿命基因变异对全因死亡率进行多基因风险评分, 而是开发了一个综合的全因死亡率多基因风险评分, 其中包括 13 种常见病和 12 个确定的风险因素<sup>21</sup>。众所周知, 这些疾病和风险因素存在某些遗传性, 并已被证明与死亡率显著相关。他们对英国生物银行的一个大型数据集进行了分析。死亡率数据来自于英国生物银行的死亡和癌症登记处。

总体而言, 全因死亡率的性别特异性多基因风险评分显示出中等的预测能力。由于多基因风险评分能够识别那些全因死亡率显著降低和升高的风险, 在分数分布的极端情况下它可能更有价值。复合多基因风险评分的前 5% 与后 5% 间的预期寿命差异分别为女性 4.79 岁、男性 6.75 岁。相比之下, 帝莫斯等人发现无论男女, 多基因风险评分的前 10% 和后 10% 间存在 5 年的寿命差异<sup>22</sup>。显然, 这种结果对于人寿保险精算师和核保师而言具有吸引力, 特别是在提供优选寿险费率的市场。

## 结论

多基因风险评分虽然处在起步阶段, 但医学的不同领域都在对其进行深入研究。总体上, 目前这类评分对表型特征的预测能力似乎还不够高, 但评分较高和较低个体的临床效用都在增加。最新的研究表明, 存在单基因突变的多基因风险评分可以显著改变疾病风险变异体的外显率, 使我们回到一个由常见低风险到罕见高风险基因变异所组成的连续谱系整体, 这些变异的累积作用驱动着个体的整体风险<sup>23</sup>。尽管由于一些国家和地区存在立法和监管限制, 这一新的基因组方法的应用可能会受到极大限制, 但全因死亡率的多基因风险评分仍然引起了精算师和核保师们的浓厚兴趣。

<sup>21</sup> See Meisner A et al. Combined Utility of 25 Disease and Risk Factor Polygenic Risk Scores for Stratifying Risk of All-Cause Mortality. The American Journal of Human Genetics (2020)

## 作者



### Gareth Matthews

首席核保师/Chief Underwriter

电话 +44 20 3206-1707

gareth.matthews@hannover-re.com



### Nico Van Zyl

副总裁, 首席医学总监/VP, Chief Medical Director

电话 +1 720 279 5050

nico.vanzyl@hlramerica.com

在 LinkedIn 上关注我们, 了解最新的寿险与健康险资讯。



The information provided in this document does in no way whatsoever constitute legal, accounting, tax or other professional advice. While Hannover Rück SE has endeavoured to include in this document information it believes to be reliable, complete and up-to-date, the company does not make any representation or warranty, express or implied, as to the accuracy, completeness or updated status of such information. Therefore, in no case whatsoever will Hannover Rück SE and its affiliated companies or directors, officers or employees be liable to anyone for any decision made or action taken in conjunction with the information in this document or for any related damages.

© Hannover Rück SE. All rights reserved. Hannover Re is the registered service mark of Hannover Rück SE

<sup>22</sup> See Timmers PRHJ et al. Genomics of 1 million parent lifespans implicates novel pathways and common diseases and distinguishes survival chances. eLife 2019;8:e39856 pp. 1-40

<sup>23</sup> See Fahed, A.C., et al. Polygenic background modifies penetrance of monogenic variants for tier 1 genomic conditions. Nat Commun 11, 3635 (2020).

## 参考文献

Anderson JS et al. Polygenic risk scoring and prediction of mental health outcomes. *Current Opinion in Psychology* 2019, 22 pp. 77-81

Biobank UK; Genome-wide polygenic scores to stratify risk for common diseases. Retrieved from <http://www.ukbiobank.ac.uk/wp-content/uploads/2018/07/1125-Kathiresan-small-1.pdf>, Retrieved on 2 September 2020.

Canto, John G et al. "Number of coronary heart disease risk factors and mortality in patients with first myocardial infarction." *JAMA* vol. 306,19 (2011): 2120-7. doi:10.1001/jama.2011.1654

Chial, H. (2008) Rare Genetic Disorders: Learning About Genetic Disease Through Gene Mapping, SNPs, and Microarray Data. *Nature Education* 1(1):192

Docherty AR et al. Polygenic prediction of the phenome across ancestry, in emerging adulthood. *Psychological Medicine* 8/2018 Vol 48 (11) pp. 1814-1823

El-Fishawy P. (2013) Common Disease-Common Variant Hypothesis. In: Volkmar F.R. (eds) *Encyclopedia of Autism Spectrum Disorders*. Springer, New York, NY. [https://doi.org/10.1007/978-1-4419-1698-3\\_1998](https://doi.org/10.1007/978-1-4419-1698-3_1998)

Fahed, A.C., Wang, M., Homburger, J.R. et al. Polygenic background modifies penetrance of monogenic variants for tier 1 genomic conditions. *Nat Commun* 11, 3635 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17374-3>

Gidding S.S., Champagne M.A., de Ferranti S.D., et al. (2015) The agenda for familial hypercholesterolemia: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 132:2167-2192.

Guillermo Villa, Bruce Wong, Lucie Kutikova, Kausik K. Ray, Pedro Mata, Eric Bruckert, Prediction of cardiovascular risk in patients with familial hypercholesterolaemia, *European Heart Journal - Quality of Care and Clinical Outcomes*, Volume 3, Issue 4, October 2017, Pages 274-280,

Henderson, Raymond et al. "The genetics and screening of familial hypercholesterolaemia." *Journal of biomedical science* vol. 23 39. 16 Apr. 2016, doi:10.1186/s12929-016-0256-1

Inouye, Michael et al. Genomic risk prediction of coronary artery disease in nearly 500,000 adults: implications for early screening and primary prevention. *bioRxiv* 250712; doi: <https://doi.org/10.1101/250712>

Khera, AV et al. "Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations." *Nature genetics* vol. 50,9 (2018): 1219-1224. doi:10.1038/s41588-018-0183-z

Khera AV et al. Whole-Genome Sequencing to Characterize Monogenic and Polygenic Contributions in Patients Hospitalized with Early-Onset Myocardial Infarction. *Circulation* 2019 Vol 139 pp. 1593-1602

Mavaddat N et al. Polygenic Risk Scores for Prediction for Breast Cancer and Breast Cancer Subtypes. *The American Journal of Human Genetics* January 3, 2019, Vol 104 pp. 21-34

Meisner A et al. Combined Utility of 25 Disease and Risk Factor Polygenic Risk Scores for Stratifying Risk of All-Cause Mortality. *The American Journal of Human Genetics* September 3, 2020 Vol 107, pp. 1-14

Melzer D et al. The genetics of human ageing. *Nature Reviews Genetics* 11/5/2019 Vol 21(2) pp 88-101

Mosley JD et al. Predictive Accuracy of a Polygenic Risk Score Compared With a Clinical Risk Score for Incident Coronary Heart Disease. *JAMA* February 18, 2020 Volume 323, Number 7 pp. 627-635

Reginsson GW et al. Polygenic Risk Scores for Schizophrenia and Bipolar Disorder associate with Addiction. *Addiction Biology* Vol 23 (1) pp. 485-492

Timmers PRHJ et al. Genomics of 1 million parent lifespans implicates novel pathways and common diseases and distinguishes survival chances. *eLife* 2019;8:e39856 pp. 1-40

Wright KM et al. A Prospective Analysis of Genetic Variants Associated with Human Lifespan. *G3 : Genes, Genomes, Genetics* September 2019 Vol 9 pp. 2863-2878

---

### 与本期话题有关的 ReCent 医学通讯

[🔗 基因检测：它们全都相同吗？](#)

[🔗 个人基因检测 \(PGT\)，用户以及寿险业](#)

hr | equarium

[🔗 在 hr | equarium 上查看聚焦遗传学的解决方案](#)

---