

## 基因检测在冠心病精准医疗中的应用进展

陈文，周洲

国家心血管病中心 中国医学科学院阜外医院实验诊断中心 心血管疾病国家重点实验室  
心血管疾病分子诊断北京市重点实验室，北京 100037

通信作者：周洲 电话：010-88398055，E-mail：fwcomd@126.com

**【摘要】**精准医疗是在诊疗过程中充分考虑患者个体在基因、环境、生活方式等方面差异的医学手段，基因检测是实现精准医疗的重要方式。自人类基因组数据成功解析以来，人们对遗传因素在心血管疾病发生、发展和转归中的作用有了更深刻的认识。迅速崛起的精准医疗围绕心血管疾病的预防和治疗，将基础医学、临床医学和转化医学有机结合，不仅推动了心血管疾病遗传学研究的快速进展，且为制定个体化疾病诊疗方案奠定了基础。遗传变异和基因多态性是冠心病的重要发病因素，基因检测不仅可识别冠心病高危人群，且能够针对不同分子病理途径制定最佳预防和治疗策略，进而促进精准医学的应用。本文将着重介绍基因检测在冠心病及其相关危险因素预防、诊断和治疗中的作用。

**【关键词】**基因检测；冠心病；精准医疗；风险预测；心血管药物基因组

**【中图分类号】**R446.1    **【文献标志码】**A    **【文章编号】**1674-9081(2021)04-0445-05

**DOI:** 10.12290/xhyxzz.2021-0418

## Application of Genetic Testing in Precision Medicine for Coronary Heart Disease

CHEN Wen, ZHOU Zhou

Center of Laboratory Medicine, State Key Laboratory of Cardiovascular Diseases, Beijing Key Laboratory for Molecular Diagnostics of Cardiovascular Diseases, Fuwai Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, National Center for Cardiovascular Diseases, Beijing 100037, China

Corresponding author: ZHOU Zhou Tel: 86-10-88398055, E-mail: fwcomd@126.com

**【Abstract】**Precision medicine is a medical method that fully considers the differences of individual patients in gene, environment, life style, and so on in the process of diagnosis and treatment. Gene testing is an important way to realize precision medicine. Since the human genome data was analyzed, people have a deeper understanding of the role of genetic factors in the occurrence, development and prognosis of cardiovascular diseases. The emerging precision medicine improves the prevention and treatment of diseases through big data, promotes the progress of genetic research on cardiovascular diseases, and sets the foundation of individualized medicine, which organically combines clinical medicine, basic medicine, and transformational medicine. Genetic variation and gene polymorphism are important factors leading to coronary heart disease. We can not only identify people at high risk of coronary heart disease, but also formulate the best prevention and treatment strategies according to different molecular pathological pathways by genetic detection. All of these approaches promote the application of precision medicine. This review focused on the application of genetic testing in the prevention,

基金项目：国家自然科学基金（82070326）；中国医学科学院医学与健康科技创新工程（2016-I2M-1-016）

引用本文：陈文，周洲. 基因检测在冠心病精准医疗中的应用进展 [J]. 协和医学杂志, 2021, 12 (4): 445-449. doi: 10.12290/xhyxzz.2021-0418.

diagnosis, and treatment of coronary heart disease and its related diseases.

**【Key words】** genetic testing; coronary heart disease; precision medicine; risk prediction; cardiovascular pharmacogenomics

**Funding:** National Natural Science Foundation of China (82070326); CAMS Innovation Fund for Medical Sciences (2016-I2M-1-016)

Med J PUMCH, 2021, 12(4):445-449

冠心病是我国最主要的致死性疾病之一，其发病率和死亡率一直呈上升趋势<sup>[1]</sup>，给社会造成了巨大的疾病负担。对冠心病及其相关危险因素进行更精准的筛查、诊断和治疗，是实现健康中国的必由之路。精准医学理念的提出是基于不同个体对于特定疾病的易感性或特定治疗方案反应的差异性，而基因检测技术的发展和检测成本的下降不仅推动了该领域的飞速发展，也推动了冠心病精准医疗的进程。基因遗传风险评分 (genetic risk score, GRS)、单/多基因遗传学检测和药物基因组学检测是现阶段冠心病及其相关危险因素预测、诊断和治疗的主要内容和方向。

## 1 冠心病发病风险预测

风险预测可以评估特定个体的冠心病发病风险，筛查冠心病高危人群，并可为不同危险分层的患者提供有效干预措施。目前基于传统和遗传因素的冠心病风险评估系统已相对成熟，但二者联合应用将是未来趋势。

### 1.1 基于传统因素的冠心病风险预测模型

Framingham 队列研究揭示了诸多危险因素与冠心病的相关性，并于 1967 年开始建立心血管病风险评估模型<sup>[2]</sup>，将性别、年龄、血压、吸烟、总胆固醇以及高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein-cholesterol, HDL-C) 等风险因素纳入多元回归方程，校正后的模型可适用于世界各地人群<sup>[3]</sup>。此模型对中老年短期疾病风险的预测较准确，但对年轻个体的预测效果不佳且不能预测终生疾病风险。随后，美国社区动脉粥样硬化组织、美国国立卫生研究院国家心肺和血液研究所等组织在 Framingham 模型的基础上进行了风险因素和评分系统改良<sup>[4-5]</sup>，中国医学科学院阜外医院流行病学研究室、复旦大学公共卫生学院建立了适合中国人群的预测模型，可用于不同个体的冠心病发病风险预测<sup>[6-7]</sup>。上述模型以年龄、性别、血脂、血压和是否吸烟等传统冠心病危险因素为基础，只有当风险因素累积到一定程度时，预测结果才较为可信，故在个体生命早期尤

其是年轻患者中的预测价值不高，也很难预测早发型冠心病。

### 1.2 基于遗传因素的冠心病风险预测模型

传统危险因素 (如高血压、高胆固醇) 均具有年龄相关性，且未考虑个体遗传背景差异，即使涵盖了家族史，遗传因素的考量仍较模糊。此外，某些传统危险因素也包含潜在的遗传成份，例如血脂、血压水平均受遗传因素的调控。其中，血浆中的低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)、HDL-C、甘油三酯水平约 70%~80% 是由遗传因素调节<sup>[8]</sup>。GRS 利用包含这些遗传风险变异的微阵列对人群进行基因分型，经加权计算得出预测模型，可消除传统危险因素偏差，提供潜在的解决方案<sup>[9]</sup>。冠状动脉疾病遗传学联盟和全球脂质遗传学会等权威机构发现了 157 个可调节血脂水平的遗传变异位点<sup>[10-11]</sup>。高血压、糖尿病最近也被发现与多个遗传变异位点相关<sup>[12]</sup>。至于无潜在遗传机制的传统风险因素——吸烟，在近期的研究中被发现可与基因型相互作用而影响冠心病的发生，如单核苷酸多态性位点 rs7178051<sup>[13]</sup>。一项纳入 100 余万人的研究证实，遗传风险分层较传统危险因素分层在某些方面具备一定的优越性，且独立于传统危险因素<sup>[14]</sup>。

GRS 的另一主要优点是遗传信息与生俱来，终生不变且不受年龄的影响。DNA 序列信息在人体终生稳定，遗传风险在个体出生时即可评估，因此 GRS 尤其适用于年轻群体。日本一项纳入 168 228 人的大规模研究显示，GRS 对于远期心血管死亡事件具有较好的预测效果<sup>[15]</sup>。另一项纳入 48 421 人的研究发现，GRS 不仅可预测冠心病事件的发生，且可独立于其他所有传统风险因素预测冠心病事件的复发<sup>[16]</sup>。

遗传风险分层不仅可有效区分冠心病高危人群，且可有效区分他汀类药物的受益人群。新近研究显示，GRS 的应用具有巨大优势，通过初级和二级预防均可改善冠心病的结局。在遗传高危人群中，良好生活方式组比不良生活方式组冠心病的发生率降低了 46%<sup>[17]</sup>。同样，使用他汀类药物亦可降低遗传高危人群的冠心病发生风险近 50%<sup>[18]</sup>。GRS 的应用标志着冠心病预防模式的重要转变。

### 1.3 传统因素联合遗传因素评估冠心病风险是未来趋势

遗传风险分层的技术门槛正在逐步降低，可在全球范围内提供任何年龄段的风险分析，因此有可能彻底改变初级预防的筛查模式。由于大部分冠心病风险等位基因都属于数量性状位点，而已知冠心病风险位点只能解释其遗传力的 21%<sup>[19]</sup>，因此，在传统风险评分系统中加入单个风险位点对风险评估能力的提高意义不大；而将全基因组关联分析研究得到的位点进行整合，再结合传统风险预测因素即可显著提高对冠心病发病风险的预测能力。Abraham 等<sup>[20]</sup>对 5 个前瞻性队列进行传统风险和遗传风险预测，二者的预测风险比分别为 1.28 (95% CI: 1.18~1.38) 和 1.74 (95% CI: 1.61~1.86)。若将二者结合，其预测能力将提高 1.5%~1.6% (P<0.001)，而当受试者年龄>60 岁时，其预测能力的提高则更为显著 (4.6%~5.1%，P<0.001)。

## 2 冠心病相关遗传学诊断

冠心病属于环境因素和遗传因素共同作用下的复杂疾病，无法仅从遗传学角度解释大部分患者的病因。家族性高胆固醇血症 (familial hypercholesterolemia, FH) 是一种常见遗传性脂代谢异常疾病，也是冠心病的独立危险因素。FH 遗传学检测是冠心病精准医疗的代表。FH 曾被认为是一种经典的孟德尔单基因遗传病。随着遗传学研究的深入，人们逐渐发现 FH 是具有多种遗传模式的复杂单基因病<sup>[21]</sup>。5 个常见致病基因 (APOB、APOE、LDLR、PCSK9 和 LDLRAP1) 中一个等位基因出现突变即可产生明显的疾病表型<sup>[22]</sup>，其中 LDLR 异常占全部遗传病因的 70% 以上。其主要致病机制是胆固醇代谢基因功能异常导致的胆固醇水平终生过高，因此极大促进了冠心病的发生。

FH 并不罕见，实际发病率为 1/200<sup>[23]</sup>。中国医学科学院阜外医院对 1.3 万例急性心肌梗死患者评估发现，FH 患者占比高达 4.2%<sup>[24]</sup>。FH 患者较普通人发生冠心病的概率高 10 倍，早发型冠心病的概率高 20 倍<sup>[25]</sup>。

尽管 LDL-C 水平在 FH 相关临床决策中处于首要地位，但对早发型冠心病患者仍有必要进行 FH 致病基因筛查。国际常用的荷兰 DLCN 和 Simon 诊断标准均强调诊断 FH 时应联合基因检测。确定致病基因不仅有助于明确诊断、提高诊断效率，还可指导治疗方案、精细化风险分层。与携带 LDLR 突变的患者相

比，无 LDLR 等位基因缺陷的患者使用他汀类药物治疗效果更好<sup>[26]</sup>。PCSK9 功能获得性突变患者或 LDLR 受体纯合突变患者对 PCSK9 抑制剂反应较差<sup>[27]</sup>。即使相同 LDL-C 水平下，携带 FH 基因突变患者的冠状动脉病变风险也会显著增加<sup>[28]</sup>。鉴于 FH 多为常染色体显性遗传，先证者确诊后，其他家庭成员应进行致病基因筛查以提早进行预防和药物治疗。

## 3 冠心病精准药物治疗

冠心病的个体化用药基因检测是冠心病精准医疗的主要应用之一。将基因组中的药物效应位点信息纳入常规临床用药管理，通过个体化药物种类和药物剂量选择，可最大限度地提高疗效和降低副作用，实现临床个体化用药。冠心病常用药物的疗效多与基因变异有关，依据美国食品药品监督管理局给出的药品标签，冠心病药物基因组学临床应用最成熟的部分主要集中于以下两类：(1) 抗栓类药物，又分为抗血小板药物 (如阿司匹林、氯吡格雷等) 和抗凝药物 (如肝素、华法林等)；(2) 他汀类药物。

### 3.1 抗栓类药物

抗血小板药物氯吡格雷常与阿司匹林联用进行血栓二级预防，最新指南明确指出常规应用药物基因检测可使高危血栓风险人群及抗血小板降阶治疗患者获益<sup>[29]</sup>。氯吡格雷是一种前体药物，口服后经肝脏细胞色素 P450 酶系统代谢为活性代谢产物。氯吡格雷代谢通路上的 CYP2C19 功能缺失性等位基因与氯吡格雷反应性低及不良临床预后相关<sup>[30-32]</sup>。现临床主要针对 CYP2C19 的两个位点 (636GG、681GG) 进行基因检测，其中，野生型 \*1/\*1 (636 GG、681 GG) 属于快代谢型，临床应用氯吡格雷时疗效较佳，但需关注药物剂量过剩带来的出血风险；若其中一个位点出现杂合突变 [\*1/\*2 (636 GG、681 GA)，\*1/\*3 (636 GA、681 GG)] 则属于中代谢型，在临床应用时常规剂量疗效不佳，需增加药物剂量；其他情况则属于慢代谢型，氯吡格雷无效且风险显著增加，易发生氯吡格雷抵抗事件，在临床应用时建议更换为替格瑞洛等其他抗血小板药物。

*N Engl J Med* 近期发表的大规模随机对照试验结果表明，支架植入术后的心肌梗死患者通过 CYP2C19 基因型指导个体化抗血小板降阶治疗的获益不比强效抗栓标准治疗差：对于预防 1 年内血栓事件的疗效不劣于替格瑞洛或普拉格雷强效标准治疗，而且出血发生率更低<sup>[33]</sup>。另一项基因检测指导氯吡

格雷用药的大规模随机对照试验发现, CYP2C19 基因型指导个体化抗血小板药物治疗对于预防 3 个月内缺血事件的疗效优于氯吡格雷标准治疗, 且出血风险无显著差异<sup>[34]</sup>。以上研究结果进一步巩固了 CYP2C19 基因检测能够改善抗血小板治疗转归的理念, 可使高危血栓风险人群及抗血小板降阶治疗患者获益, 为药物基因组学指导个体化 P2Y12 受体抑制剂治疗提供了强有力的循证医学证据。

### 3.2 他汀类药物

他汀类药物是目前最有效的降低 LDL-C 水平的药物, 也是另外一种已广泛应用于冠心病临床药物基因检测的药物。无法预测具体患者的药物疗效和安全性是他汀类药物治疗中的一大难题<sup>[35]</sup>。目前已发现 40 余个与之相关的基因, 特别是参与他汀类药物代谢的阴离子转运多肽以及载脂蛋白 E, 其基因多态性分别可影响他汀类药物的安全性和有效性<sup>[36]</sup>。Pandya 等<sup>[37]</sup>在一项经济评论中写到, 将基因筛查应用于指导他汀类药物种类和剂量选择其实是更经济的手段。肌痛风险或降 LDL-C 能力等因素会改变他汀类药物临床应用的效益风险比, 因此基因检测对辅助临床制定个体化治疗方案具有重要意义。

在临床用药实践中合理应用药物基因位点的变异信息, 结合不同患者的血药浓度进行检测, 是未来冠心病精准用药的方向。

## 4 小结与展望

冠心病精准医疗有助于正确识别冠心病发病相关危险因素、进行遗传风险评估及危险分层, 为疾病预防和药物治疗提供理论基础和实践指导。随着基因编辑技术的发展, 在冠心病领域实施针对特异性靶点的个性化预防和基因治疗正在逐步展开。因此, 未来 10 年, 基因检测将为冠心病预防、药物开发以及预测药物的安全性和有效性等提供更多重要的个体化信息。

**作者贡献:** 陈文负责查阅文献、撰写论文; 周洲负责修订、审核论文。

**利益冲突:** 无

## 参 考 文 献

[1] 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 2019 概要 [J]. 中国循环杂志, 2020, 35:

833-852.

The Writing Committee of the Report on Cardiovascular Health Diseases in China. Summary of China Cardiovascular Health and Disease Report 2019 [J]. Zhongguo Xunhuan Zazhi, 2020, 35: 833-852.

- [2] Truett J, Cornfield J, Kannel W. A multivariate analysis of the risk of coronary heart disease in Framingham [J]. J Chronic Dis, 1967, 20: 511-524.
- [3] Andersson C, Johnson AD, Benjamin EJ, et al. 70-year legacy of the Framingham Heart Study [J]. Nat Rev Cardiol, 2019, 16: 687-698.
- [4] Chambless LE, Folsom AR, Sharrett AR, et al. Coronary heart disease risk prediction in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study [J]. J Clin Epidemiol, 2003, 56: 880-890.
- [5] Scheltens T, Verschuren WM, Boshuizen HC, et al. Estimation of cardiovascular risk: a comparison between the Framingham and the SCORE model in people under 60 years of age [J]. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 2008, 15: 562-566.
- [6] 中国心血管病风险评估和管理指南编写联合委员会. 中国心血管病风险评估和管理指南 [J]. 中华预防医学杂志, 2019, 34: 4-28.
- Chinese Joint Committee on the Preparation of Guidelines for Risk Assessment and Management of Cardiovascular Diseases. The Joint Task Force for Guideline on the Assessment and Management of Cardiovascular Risk in China [J]. Zhonghua Yufang Yixue Zazhi, 2019, 34: 4-28.
- [7] 刘晓聪, 冯颖青, 陈纪言. 心血管疾病风险评估模型研究进展 [J]. 中国实用内科杂志, 2021, 41: 428-433.
- Liu XC, Feng YQ, Chen JY. Advances in cardiovascular disease risk assessment models [J]. Zhongguo Shiyong Neike Zazhi, 2021, 41: 428-433.
- [8] Nomura A, Sato T, Tada H, et al. Polygenic risk scores for low-density lipoprotein cholesterol and familial hypercholesterolemia [J]. J Human Genetics, 2021. doi: 10.1038/s10038-021-00929-7. [Epub ahead of print].
- [9] Elliott J, Bodinier B, Bond TA, et al. Predictive Accuracy of a Polygenic Risk Score-Enhanced Prediction Model vs a Clinical Risk Score for Coronary Artery Disease [J]. JAMA, 2020, 323: 636-645.
- [10] Teslovich TM, Musunuru K, Smith AV, et al. Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids [J]. Nature, 2010, 466: 707-713.
- [11] Willer CJ, Schmidt EM, Sengupta S, et al. Discovery and refinement of loci associated with lipid levels [J]. Nat Genet, 2013, 45: 1274-1283.
- [12] Sun D, Zhou T, Heianza Y, et al. Type 2 Diabetes and Hypertension [J]. Circ Res, 2019, 124: 930-937.
- [13] Saleheen D, Zhao W, Young R, et al. Loss of Cardioprotective Effects at the ADAMTS7 Locus as a Result of Gene-Smoking In-

- teractions [J]. Circulation, 2017, 135: 2336-2353.
- [14] Roberts R, Chang CC, Hadley T. Genetic Risk Stratification: A Paradigm Shift in Prevention of Coronary Artery Disease [J]. JACC Basic Transl Sci, 2021, 6: 287-304.
- [15] Koyama S, Ito K, Terao C, et al. Population-specific and trans-ancestry genome-wide analyses identify distinct and shared genetic risk loci for coronary artery disease [J]. Nat Genet, 2020, 52: 1169-1177.
- [16] Mega JL, Stitziel NO, Smith JG, et al. Genetic risk, coronary heart disease events, and the clinical benefit of statin therapy: an analysis of primary and secondary prevention trials [J]. Lancet, 2015, 385: 2264-2271.
- [17] Khera AV, Emdin CA, Drake I, et al. Genetic Risk, Adherence to a Healthy Lifestyle, and Coronary Disease [J]. N Engl J Med, 2016, 375: 2349-2358.
- [18] Mega JL, Stitziel NO, Smith JG, et al. Genetic risk, coronary heart disease events, and the clinical benefit of statin therapy: an analysis of primary and secondary prevention trials [J]. Lancet, 2015, 385: 2264-2271.
- [19] Nelson CP, Goel A, Butterworth AS, et al. Association analyses based on false discovery rate implicate new loci for coronary artery disease [J]. Nat Genet, 2017, 49: 1385-1391.
- [20] Abraham G, Havulinna AS, Bhalala OG, et al. Genomic prediction of coronary heart disease [J]. Eur Heart J, 2016, 37: 3267-3278.
- [21] Wang J, Dron JS, Ban MR, et al. Polygenic Versus Monogenic Causes of Hypercholesterolemia Ascertained Clinically [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2016, 36: 2439-2445.
- [22] Berberich AJ, Hegele RA. The complex molecular genetics of familial hypercholesterolemia [J]. Nat Rev Cardiol, 2019, 16: 9-20.
- [23] Hu P, Dharmayat KI, Stevens CAT, et al. Prevalence of Familial Hypercholesterolemia Among the General Population and Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. Circulation, 2020, 141: 1742-1759.
- [24] Shi HW, Yang JG, Wang Y, et al. The Prevalence of Familial Hypercholesterolemia (FH) in Chinese Patients With Acute Myocardial Infarction (AMI): Data From Chinese Acute Myocardial Infarction (CAMI) Registry [J]. Front Cardiovasc Med, 2020, 7: 160.
- [25] Trinder M, Li X, Decastro ML, et al. Risk of Premature Atherosclerotic Disease in Patients With Monogenic Versus Polygenic Familial Hypercholesterolemia [J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 74: 512-522.
- [26] Perez De Isla L, Alonso R, Watts GF, et al. Attainment of LDL-Cholesterol Treatment Goals in Patients With Familial Hypercholesterolemia: 5-Year SAFEHEART Registry Follow-Up [J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 67: 1278-1285.
- [27] Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, et al. 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statin Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus [J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 68: 92-125.
- [28] Sturm AC, Knowles JW, Gidding SS, et al. Clinical Genetic Testing for Familial Hypercholesterolemia: JACC Scientific Expert Panel [J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 72: 662-680.
- [29] Sibbing D, Aradi D, Alexopoulos D, et al. Updated Expert Consensus Statement on Platelet Function and Genetic Testing for Guiding P2Y (12) Receptor Inhibitor Treatment in Percutaneous Coronary Intervention [J]. JACC Cardiovasc Interv, 2019, 12: 1521-1537.
- [30] Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events [J]. N Engl J Med, 2009, 360: 363-375.
- [31] Giusti B, Gori AM, Marcucci R, et al. Relation of cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism to occurrence of drug-eluting coronary stent thrombosis [J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 103: 806-811.
- [32] Sibbing D, Stegherr J, Latz W, et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and stent thrombosis following percutaneous coronary intervention [J]. Eur Heart J, 2009, 30: 916-922.
- [33] Claassens DMF, Vos GJA, Bergmeijer TO, et al. A Genotype-Guided Strategy for Oral P2Y12 Inhibitors in Primary PCI [J]. N Engl J Med, 2019, 381: 1621-1631.
- [34] Pereira NL, Farkouh ME, So D, et al. Effect of Genotype-Guided Oral P2Y12 Inhibitor Selection vs Conventional Clopidogrel Therapy on Ischemic Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention: The TAILOR-PCI Randomized Clinical Trial [J]. JAMA, 2020, 324: 761-771.
- [35] Ntaios G, Milionis H. Low-density lipoprotein cholesterol lowering for the prevention of cardiovascular outcomes in patients with ischemic stroke [J]. Int J Stroke, 2019, 14: 476-482.
- [36] Hou Q, Li S, Li L, et al. Association Between SLC01B1 Gene T521C Polymorphism and Statin-Related Myopathy Risk: A Meta-Analysis of Case-Control Studies [J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94: e1268.
- [37] Pandya A, Zhu J, Spahillari A. Cost-effectiveness of Statin Use Guidelines-Reply [J]. JAMA Cardiol, 2021, 6: 364.

(收稿: 2021-05-24 录用: 2021-07-05)

(本文编辑: 李 娜)