

多基因遗传风险评分用于精准预防的研究进展

汪天培 靳光付 胡志斌 沈洪兵

211166 南京,南京医科大学公共卫生学院流行病学系(汪天培、靳光付、胡志斌、沈洪兵);215008 苏州,南京医科大学姑苏学院(汪天培、靳光付、胡志斌)

通信作者:靳光付,E-mail: guangfujin@njmu.edu.cn

DOI:10.16462/j.cnki.zhjbkz.2021.09.001

【摘要】 近年来,全基因组关联研究鉴定了大量复杂性疾病的遗传易感位点。多基因遗传风险评分通过整合多个易感位点的效应,已被证明可用于量化多种复杂性疾病的遗传风险,对于人群风险分层以及进一步实现精准医学目标存在潜在应用价值。本文介绍了多基因遗传风险评分构建及其评价方法,并就其在精准预防应用中的最新研究进展做概述。

【关键词】 多基因遗传风险评分;全基因组关联研究;精准预防

【中图分类号】 R181 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-3679(2021)09-0993-05

基金项目: 国家自然科学基金(81872702)

Advances in applications of polygenic risk score in precision prevention WANG Tian-pei, JIN Guang-fu, HU Zhi-bin, SHEN Hong-bing

Department of Epidemiology, School of Public Health, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China (Wang TP, Jin GF, Hu ZB, Shen HB); School of Gusu, Nanjing Medical University, Suzhou 215008, China (Wang TP, Jin GF, Hu ZB)

Corresponding author: JIN Guang-fu, E-mail: guangfujin@njmu.edu.cn

【Abstract】 Genome-wide association studies have successfully identified numerous genetic loci for complex diseases. Polygenic risk score combining multiple loci together has been proved to effectively measure genetic risk of complex diseases, which poses opportunities for risk stratification and potential precision medicine application. This paper briefly reviews the recent progress in the development and evaluation of polygenic risk score, and summarizes its application in precision prevention.

【Key words】 Polygenic risk score; Genome-wide association study; Precision prevention

Fund Program: National Natural Science Foundation of China (81872702)

(Chin J Dis Control Prev 2021,25(9):993-997)

据美国国家人类基因组研究所和欧洲生物信息研究所统计,迄今为止全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS)已鉴定了1.5万余个与疾病或性状相关的遗传位点^[1],建立了基因组DNA序列与人类表型和疾病之间的联系,是人类基因组计划完成后对基因组认知的重大进展。既往综述已对GWAS进行了多方面的介绍^[2],其中对GWAS鉴定的遗传位点一个重要的认知是,单个遗传位点对复杂表型/疾病发生的效应较弱,即体现了多基因遗传特征。因此,将多个遗传位点效应整合为多基因遗传风险评分(polygenic risk score, PRS)更能代表表型/疾

病的遗传背景。随着基因组学数据的不断积累与大规模前瞻性人群队列的建立,如中国慢性病前瞻性研究队列(China Kadoorie Biobank, CKB)^[3]与英国生物样本库(UK Biobank, UKB)^[4]等,PRS在多种复杂疾病与表型中的预测效能得到独立的前瞻性评价^[5-7],已被证实可作为遗传指标代表遗传强度或遗传风险,用于人群风险分层,从而在预测疾病风险、治疗选择、疾病预后估计等多方面具有潜在应用价值,促进精准医学发展。本文就PRS的构建和评价方法及其在精准预防应用中的研究进展进行简要介绍,为相关研究提供参考。

1 PRS 构建方法

PRS 的经典构建方法 (clump and threshold, C+T 法) 通过将个体所携带的风险等位基因的效应合并为反映个体疾病易感性的评分, 包括两个重要的部分: 遗传位点的纳入与权重的估算。研究者首先在 GWAS 中根据拟定的标准, 如关联分析 P 阈值 5×10^{-8} 、 5×10^{-7} 、 5×10^{-6} 等, 筛选遗传位点并确定各位点的权重, 如针对二分类变量表型采用 OR 值的自然对数 ($\ln OR$), 针对连续性变量表型采用 β 值, 将纳入遗传位点的效应合并即得到个体的 PRS 数值。早期研究通常使用较严格的全基因组关联显著性标准 ($P < 5 \times 10^{-8}$), 这一标准带来的优势是通过严格的标准以减少 I 类错误的发生。然而, 该标准纳入的遗传位点只解释疾病遗传度的一小部分, 从而限制了 PRS 的预测效能。近来多篇研究^[5,8] 显示, 更宽松的 P 阈值标准可提高 PRS 所解释的遗传度从而提高预测效能。同时, 由于全基因组范围内单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 之间连锁不平衡关系 (linkage disequilibrium, LD) 的存在, 研究者常使用 LD clumping 或 LD pruning 对处于同一 LD 区块内的遗传位点进行删减以获得独立的遗传信号, 目前提供此类 SNP 筛选方法的软件有 PLINK^[9]、PRSice^[10] 等。PRS 的经典构建方法选用 GWAS 中关联最强 (P 值最低) 的部分位点构建, 易产生“胜利者诅咒”现象, 导致模型过度拟合从而可能降低 PRS 在外部样本中的预测效能。因此, 近年来多种方法致力于纳入全基因组范围内位点, 通过惩罚性算法或纳入 LD 信息、位点功能信息等方法对位点效应进行调整从而构建 PRS。

本课题组前期介绍了 5 种 PRS 计算的原理和方法^[11], 近年来 PRS 构建方法进一步发展, 美国密歇根大学系统比较并总结了目前的 46 种构建方法^[12], 整体上可主要分为 (1) 基于完全贝叶斯方法, 使用马尔科夫链蒙特卡洛法进行模型拟合, 如 BayesR^[13]、BSLMM^[14] 等方法; (2) 基于经验贝叶斯方法, 使用诸如位点间 LD 关系、位点功能信息优化模型, 如 LDpred^[15]、AnnoPred^[16] 等; (3) 基于频率论方法, 如 MultiBLUP^[17]、DBSLMM^[18] 等; (4) 基于惩罚性回归, 使用迭代算法进行参数估计, 如 lassosum^[19]、CTPR^[20] 等。这些方法已在多项研究中得以应用; 2019 年 Khera 等^[7] 基于肥胖最大样本量 GWAS 与千人基因组计划欧洲人群遗传位点 LD 关系, 使用 LDpred 方法纳入全基因组范围内 210 万遗传位点构建全基因组 PRS, 然后在 UKB 中的 10 万

余欧洲裔个体中进行验证, 最后在独立的 30 万名个体中评价 PRS 对肥胖的预测效能。结果发现, 青少年时期 PRS 对个体肥胖的效应随年龄增长而增强, 在 18 岁时 PRS $> P_{90}$ 的高危人群相较其余 90% 人群体重增加 12 kg, 而中年时期高危人群的严重肥胖风险是其余人群的 25 倍。2020 年 Moll 等^[21] 基于 UKB 与 SpiroMeta 数据库肺功能 GWAS-meta 数据, 使用 lassosum 方法纳入约 250 万遗传位点构建肺功能 PRS, 在共 10 项病例-对照研究、队列研究, 约 28 500 人中验证并评价 PRS 对慢性阻塞性肺病的预测效能。结果显示, 欧洲裔 PRS $> P_{90}$ 的高危人群慢性阻塞性肺病的发病风险是 PRS 最低 10% 人群的 7.99 倍, 非欧洲裔人群中为 4.83 倍。

2 PRS 预测效能的评价方法

目前常用的 PRS 评价方法有以下几种: (1) 模型拟合优度, 线性回归的拟合优度 R^2 统计量 (针对连续性结局变量) 以及 Logistic 回归分析模型中的拟合优度 Nagelkerke's R^2 统计量 (针对二分类结局变量) 常被用以评价 PRS 对结局变量的解释程度, 拟合优度越高, 则认为 PRS 对结局变量的解释程度越高。(2) 模型区分度, 区分度是判断模型正确区分不同疾病风险人群能力的指标。时间依赖性受试者工作特征曲线 (receiver operation curve, ROC) 分析中的曲线下面积 (areas under the curve, AUC)、C 指数常被用来评价模型的区分度。结果可被解释为随机选取的病例比随机选取的对照具有更高的 PRS 值的概率, 取值范围在 0.5~1.0 之间, AUC 越接近 1.0, 显示 PRS 预测效果越好。此类模型常包含年龄、性别及其他已知疾病危险因素。同时, 净重分类改进 (net reclassification improvement, NRI) 和综合判别改进指数 (integrated discrimination improvement, IDI) 也常被用以评价额外纳入 PRS 进入模型后对于模型的改善情况, 若 NRI > 0 , 则纳入 PRS 后的新模型相对旧模型为正改善, 相反则为负改善; IDI 是对两个模型预测概率差距进行量化, IDI 越大, 提示新模型预测能力越好。(3) 模型校准度, 校准度是评价模型预测未来某个个体发生结局事件概率准确性的重要指标。该方法通过比较 PRS 预测风险与观察风险之间的一致性, 绘制校准图以反映模型预测效能。(4) 模型预测能力, 利用 PRS 分值将人群分为不同疾病风险组, 例如, 常根据 PRS 将人群进行十等分或五等分, 比较不同风险组人群疾病发生的相对风险与绝对风险的差异。

3 PRS 在精准预防中的应用评估

识别高危人群,促进精准预防是公共卫生的一项关键任务。传统危险因素通常在生命的早期无法测量,并且随时间有着较大的变化。PRS 的构建基于胚系遗传变异,在个体出生时就可以获得其遗传风险评分,因此在个体的生命早期即可对个体罹患疾病的风险进行预测。尽管个体的遗传情况是固定的,但遗传带来的风险是动态变化的,取决于年龄、环境暴露、生活方式等一系列因素。在个体未受到环境危险因素暴露且未形成生活习惯时加以干预或针对性预防,可降低个体的疾病发生风险,即鼓励高 PRS 个体针对疾病病因采取针对性的预防策略,因此,PRS 可以用于指导疾病的一级预防。此外,PRS 指示的人群遗传分层,对于疾病筛查和早诊早治(即二级预防)以及治疗决策与预测患者的预后情况(即三级预防)也有重要价值。

3.1 一级预防 当前已有多项研究建立 PRS 以量化多种临床相关性状与疾病的遗传风险。Mega 等^[22]利用前期大型 GWAS 研究鉴定的 27 个冠心病易感性位点构建 PRS 并在一项前瞻性队列研究中进行评估,进而在 4 项随机对照试验共 48 421 名个体中评价了处于不同 PRS 等级的人群在服用他汀类药物后冠心病相对风险与绝对风险降低的情况。研究人员发现 PRS 能够量化冠心病发病风险,并且低遗传风险组($PRS < P_{20}$)、中等遗传风险组($PRS: P_{20} \sim P_{80}$)以及高遗传风险组($PRS > P_{80}$)在使用他汀类药物后,冠心病相对风险分别降低 13%、29%与 48%。低遗传风险组在使用他汀类药物后冠心病绝对风险从 3.0% 降至 1.9%,而高遗传风险组从 6.6% 降至 3.6%,在高遗传风险组中预防 1 例冠心病所需要预防治疗的人数(number needed to treat, NNT)仅为低遗传风险组的 1/3。这项证据支持纳入 PRS 可优化心血管疾病高危人群的识别,从而使其最大程度地从预防性服用他汀类药物中获益。

本课题组构建并评价了胃癌 PRS 在风险预测中的应用效果^[8]:第一阶段,在中国人群中开展胃癌多中心大样本 GWAS 研究(包括 10 254 例胃癌病例与 10 914 例无癌对照),并根据遗传关联结果($P < 5 \times 10^{-5}$, $LD r^2 < 0.2$)筛选出 112 个中国人群胃癌易感性位点,以此构建了多基因风险评分 PRS-112;第二阶段,应用 CKB 队列的 10 万余例研究对象前瞻性评估了 PRS-112 预测胃癌发病风险的效能。结果表明,PRS-112 与胃癌发病风险呈剂量-反应关系,高遗传风险人群($PRS > P_{80}$)胃癌发病率是低风

险人群($PRS < P_{20}$)的 2.08 倍;此外,高遗传风险人群中保持健康生活方式者(不吸烟、不饮酒、少吃腌制蔬菜、多吃新鲜水果蔬菜)的胃癌发病风险相较保持不健康生活方式人群降低 47%。近期,本课题组进一步利用已发表全基因组关联研究数据结果构建了 20 种癌症的 PRS,以各癌症的发病率作为权重,分性别建立了男性与女性整体癌症的多基因风险评分方案(cancer polygenic risk score, CPRS),在此基础上应用 UKB 的 442 501 名参与者进行了应用评估。研究发现在高遗传风险人群中(CPRS 最高 20%),保持健康生活方式可将男性癌症的 5 年绝对发病风险从 7.23% 降至 5.51%,在女性中从 5.77% 降至 3.69%^[23]。这些结果为 PRS 应用于一级预防,筛选高受益人群针对性采取预防性干预措施提供了有力证据,未来还需社会经济学研究进一步进行评价。

3.2 二级预防 当前 PRS 研究结果也证明了 PRS 在个体参与癌症筛查中的作用。根据美国预防医学工作组制定的癌症筛查指南,推荐女性 50 岁时开始进行乳腺癌钼靶筛查,但考虑到个体的具体危险因素可将筛查起始时间提前至 40~49 岁^[24]。这项基于年龄的筛查推荐是在比较各年龄平均乳腺癌发病风险并平衡假阳性结果造成伤害风险的情况下制定的。此前的乳腺癌 PRS 研究发现,人群中约 16% 个体(高 PRS 且同时伴有传统危险因素)40 岁时的乳腺癌发病风险已超过总体人群 50 岁时的平均风险,可促使其提前参加乳腺癌筛查。同时,PRS 较低且不具传统危险因素个体约占总体人群 32%,这部分人群 50 岁时的乳腺癌发病风险低于总体人群 40 岁时的平均风险,提示其无需提前参加筛查,这些结果提示 PRS 有助于为不同遗传风险人群确定针对性的筛查起始年龄。其后,Pashayan 等^[25]基于英国一项乳腺癌筛查队列研究进一步评估了 PRS 风险分层应用于筛查的风险效益比与成本效果。研究发现随着筛查人群比例的扩大,人群质量调整寿命年(quality-adjusted life-years, QALYs)的增加趋于平缓,而筛查成本与过度诊断升高。当筛查限于 $PRS > P_{70}$ 的高风险女性时,每 1 万人次的乳腺癌筛查相比仅基于年龄的筛查方案减少约 72 万美元成本、71.4% 的过度诊断与 9.6% 的乳腺癌死亡,而 QALYs 增加约 443。Forgetta 等^[26]通过构建 PRS 量化骨折遗传风险,证实纳入 PRS 可在将灵敏度保持在 93.4%,特异度保持在 98.5% 的前提下,大幅降低骨密度检查的数量,从而提高骨质疏松筛查的效率。Vassos 等^[27]构建了精神分裂症 PRS,并通过研究证

实 PRS 有助于在首发精神病患者中将精神分裂症患者与其他精神病诊断进行区分, PRS > P_{80} 的高风险患者被诊断为精神分裂症的风险增大了一倍, 这提示 PRS 可用于对精神分裂症患者的辅助诊断。

3.3 三级预防 药物遗传学研究测试遗传变异如何影响对治疗的反应, 以辅助选择治疗方法, 最大程度地发挥功效并减少副作用。2018 年, Ward 等^[28] 构建了抑郁症 PRS 并在 3 项治疗队列中进行评价, 研究以较小样本量显示 PRS 更高的人群有抗抑郁治疗效果更好的趋势。有研究^[29] 构建精神分裂症 PRS 并进一步在双向情感障碍患者中评价 PRS 是否与患者对一线情绪稳定药物——锂的治疗反应相关。研究结果表明 PRS 评分越低, 患者对锂的治疗反应越强, PRS < P_{10} 的低风险人群与 PRS > P_{90} 的高风险人群相比, OR 为 3.46。而 Rush 等^[30] 的研究表明, 只有约三分之一的抑郁症患者对医生开出的第一种抗抑郁药物有反应, 提示应用 PRS 与其他危险因素对治疗选择进行指导具有重要意义。

本期“肿瘤流行病学”栏目的论文, 是本团队围绕肿瘤易感位点鉴定、多基因风险评分构建与应用等展开的研究结果。李倩等^[31] 通过对中国汉族人群主要组织相容性复合体 (major histocompatibility complex, MHC) 区域的精细定位分析鉴定了新的胃癌易感性遗传变异 rs2517714, 并通过系统功能注释发现其可能通过影响易感基因 HLA-A 功能, 从而影响胃癌易感性, 这一结果将为 MHC 区域遗传标志物的确定并优化胃癌 PRS 提供新的证据。胡北平等^[32] 与朱梦怡等^[33] 利用前期构建的肿瘤多基因风险评分 CPRS 在 UKB 数据库中分别探讨血脂水平、C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 与遗传风险在肿瘤发病中的交互作用。胡北平等^[32] 纳入胆固醇与高密度脂蛋白胆固醇构建血脂异常评分, 并发现不同遗传风险的男性人群中, 血脂水平异常均增加男性肿瘤发病风险。朱梦怡等^[33] 发现 CRP 升高主要增加中低遗传风险人群肿瘤发病风险, 且 CRP 和遗传风险在男性肿瘤发病中存在负向相乘交互作用。这两项研究将已构建的 CPRS 作为一个可测量的指标代表遗传因素用于肿瘤流行病学及病因学研究, 为类似的研究提供参考。

综上所述, 随着 GWAS 样本量的增大以及大型队列人群数据的出现, PRS 研究持续发展并逐渐在精准预防领域发挥重要作用。然而, PRS 的有效使用要求其构建、评价方法适当, 并对研究结果进行合理解读, 为此 Wand 等^[34] 提出了 PRS 相关研究的标准。此外, PRS 对人群种族背景高度敏感, 不同人群

间的遗传位点等位基因频率、LD 关系和位点效应可能存在差异, 从而导致 PRS 在不同种族人群中的预测效能下降。目前 GWAS 研究的人群及遗传位点主要来源于欧美人群, 包括中国人群在内的东亚人群仅占 10% 左右^[35]。此外, 当前研究已就其可能的临床影响与获益进行讨论, PRS 距离临床应用仍需经过人群试验和卫生经济学方法的评估。因此, GWAS 发现的数以万计的遗传位点揭示了基因组与疾病的关系, 是人类基因组计划完成后的一项重大贡献, PRS 是该成果面向精准医学应用的一个重要突破口, 该领域目前已经取得了较大的进展, 将为慢性病在内的复杂性疾病的精准预防奠定基础。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Buniello A, MacArthur JaL, Cerezo M, et al. The NHGRI-EBI GWAS Catalog of published genome-wide association studies, targeted arrays and summary statistics 2019 [J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(D1): D1005-D1012. DOI: 10.1093/nar/gky1120.
- [2] Tam V, Patel N, Turcotte M, et al. Benefits and limitations of genome-wide association studies [J]. *Nat Rev Genet*, 2019, 20(8): 467-484. DOI: 10.1038/s41576-019-0127-1.
- [3] Chen ZM, Lee LM, Chen JS, et al. Cohort Profile: the Kadoorie study of chronic disease in China (KSCDC) [J]. *Int J Epidemiol*, 2005, 34(6): 1243-1249. DOI: 10.1093/ije/dyi174.
- [4] Bycroft C, Freeman C, Petkova D, et al. The UK Biobank resource with deep phenotyping and genomic data [J]. *Nature*, 2018, 562(7726): 203-209. DOI: 10.1038/s41586-018-0579-z.
- [5] Khera AV, Chaffin M, Aragam KG, et al. Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations [J]. *Nat Genet*, 2018, 50(9): 1219-1224. DOI: 10.1038/s41588-018-0183-z.
- [6] Dai J, Lv J, Zhu M, et al. Identification of risk loci and a polygenic risk score for lung cancer: a large-scale prospective cohort study in Chinese populations [J]. *Lancet Respir Med*, 2019, 7(10): 881-891. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30144-4.
- [7] Khera AV, Chaffin M, Wade KH, et al. Polygenic prediction of weight and obesity trajectories from birth to adulthood [J]. *Cell*, 2019, 177(3): 587-596, e589. DOI: 10.1016/j.cell.2019.03.028.
- [8] Jin G, Lv J, Yang M, et al. Genetic risk, incident gastric cancer, and healthy lifestyle: a meta-analysis of genome-wide association studies and prospective cohort study [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(10): 1378-1386. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30460-5.
- [9] Purcell S, Neale B, Todd-Brown K, et al. PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses [J]. *Am J Hum Genet*, 2007, 81(3): 559-575. DOI: 10.1086/519795.
- [10] Euesden J, Lewis CM, O'reilly PF. PRSice: polygenic risk score software [J]. *Bioinformatics*, 2015, 31(9): 1466-1468. DOI: 10.1093/bioinformatics/btu848.
- [11] 王铖, 戴俊程, 孙义民, 等. 遗传风险评分的原理与方法 [J]. *中华流行病学杂志*, 2015, 36(10): 1062-1064. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.10.005.

- Wang C, Dai J, Sun Y, et al. Genetic risk score: principle, methods and application [J]. *Chin J Epidemiol*, 2015, 36(10): 1062-1064. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.10.005.
- [12] Ma Y, Zhou X. Genetic prediction of complex traits with polygenic scores: a statistical review [J]. *Trends Genet*, 2021. DOI:10.1016/j.tig.2021.06.004.
- [13] Moser G, Lee SH, Hayes BJ, et al. Simultaneous discovery, estimation and prediction analysis of complex traits using a bayesian mixture model [J]. *PLoS Genet*, 2015, 11(4): e1004969. DOI: 10.1371/journal.pgen.1004969.
- [14] Zhou X, Carbonetto P, Stephens M. Polygenic modeling with bayesian sparse linear mixed models [J]. *PLoS Genet*, 2013, 9(2): e1003264. DOI:10.1371/journal.pgen.1003264.
- [15] Vilhjalmsón BJ, Yang J, Finucane HK, et al. Modeling linkage disequilibrium increases accuracy of polygenic risk scores-science-direct [J]. *Am J Hum Genet*, 2015, 97(4): 576-592. DOI: 10.1016/j.ajhg.2015.09.001.
- [16] Hu YM, Lu QS, Powles R, et al. Leveraging functional annotations in genetic risk prediction for human complex diseases [J]. *PLoS Comput Biol*, 2017, 13(6): e1005589. DOI:10.1371/journal.pcbi.1005589.
- [17] Speed D, Balding DJ. MultiBLUP: improved SNP-based prediction for complex traits [J]. *Genome Res*, 2014, 24(9): 1550-1557. DOI:10.1101/gr.169375.113.
- [18] Yang S, Zhou X. Accurate and scalable construction of polygenic scores in large biobank data sets [J]. *Am J Hum Genet*, 2020, 106(5): 679-693. DOI:10.1016/j.ajhg.2020.03.013.
- [19] Mak TSH, Porsch RM, Choi SW, et al. Polygenic scores via penalized regression [J]. *Genetic epidemiology*, 2017, 41(6): 469-480. DOI:10.1002/gepi.22050.
- [20] Chung W, Chen J, Turman C, et al. Efficient cross-trait penalized regression increases prediction accuracy in large cohorts using secondary phenotypes [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 569. DOI: 10.1038/s41467-019-08535-0.
- [21] Moll M, Sakornsakolpat P, Shrine N, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and related phenotypes: polygenic risk scores in population-based and case-control cohorts [J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8(7): 696-708. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30101-6.
- [22] Mega JL, Stitzel 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(9984): 2264-2271. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61730-X.
- [23] Zhu M, Wang T, Huang Y, et al. Genetic risk for overall cancer and the benefit of adherence to a healthy lifestyle [J]. *Cancer Res*, 2021. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-21-0836.
- [24] Siu AL, Force USPST. Screening for breast cancer: U.S. preventive services task force recommendation statement [J]. *Ann Intern Med*, 2016, 164(4): 279-296. DOI:10.7326/M15-2886.
- [25] Pashayan N, Morris S, Gilbert FJ, et al. Cost-effectiveness and benefit-to-harm ratio of risk-stratified screening for breast cancer: a life-table model [J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(11): 1504-1510. DOI:10.1001/jamaoncol.2018.1901.
- [26] Forgetta V, Keller-Baruch J, Forest M, et al. Development of a polygenic risk score to improve screening for fracture risk: a genetic risk prediction study [J]. *PLoS Med*, 2020, 17(7): e1003152. DOI:10.1371/journal.pmed.1003152.
- [27] Vassos E, Di Forti M, Coleman J, et al. An examination of polygenic score risk prediction in individuals with first-episode psychosis [J]. *Biol Psychiatry*, 2017, 81(6): 470-477. DOI:10.1016/j.biopsych.2016.06.028.
- [28] Ward J, Graham N, Strawbridge RJ, et al. Polygenic risk scores for major depressive disorder and neuroticism as predictors of antidepressant response: meta-analysis of three treatment cohorts [J]. *PLoS One*, 2018, 13(9): e0203896. DOI: 10.1371/journal.pone.0203896.
- [29] International Consortium on Lithium G, Amare AT, Schubert KO, et al. Association of polygenic score for schizophrenia and HLA antigen and inflammation genes with response to lithium in bipolar affective disorder: a genome-wide association study [J]. *JAMA Psychiatry*, 2018, 75(1): 65-74. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2017.3433.
- [30] Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report [J]. *Am J Psychiatry*, 2006, 163(11): 1905-1917. DOI:10.1176/ajp.2006.163.11.1905.
- [31] 李倩, 颜财旺, 靳光付. 中国汉族人 MHC 区域与胃癌易感性的关联分析 [J]. *中华疾病控制杂志*, 2021, 25(9): 998-1002, 1019. DOI:10.16462/j.cnki.zhjbkz.2021.09.002
- Li Q, Yan CW, Jin GF. Association between MHC region and gastric cancer susceptibility in Han Chinese [J]. *Chin J Dis Control Prev*, 2021, 25(9): 998-1002, 1019. DOI: 10.16462/j.cnki.zhjbkz.2021.09.002
- [32] 胡北平, 汪天培, 朱猛, 等. 血脂水平、遗传风险与男性肿瘤易感性的关联研究 [J]. *中华疾病控制杂志*, 2021, 25(9): 1003-1007. DOI:10.16462/j.cnki.zhjbkz.2021.09.003
- Hu BP, Wang TP, Zhu M, et al. Association of blood lipid and genetic with cancer susceptibility in men [J]. *Chin J Dis Control Prev*, 2021, 25(9): 1003-1007. DOI: 10.16462/j.cnki.zhjbkz.2021.09.003
- [33] 朱梦怡, 汪天培, 朱猛, 等. C 反应蛋白和遗传风险在肿瘤发病中的交互作用研究 [J]. *中华疾病控制杂志*, 2021, 25(9): 1008-1013. DOI:10.16462/j.cnki.zhjbkz.2021.09.004
- Zhu MY, Wang TP, Zhu M, et al. The interaction between C-reactive protein and genetic risk in cancer [J]. *Chin J Dis Control Prev*, 2021, 25(9): 1008-1013. DOI: 10.16462/j.cnki.zhjbkz.2021.09.004
- [34] Wand H, Lambert SA, Tamburro C, et al. Improving reporting standards for polygenic scores in risk prediction studies [J]. *Nature*, 2021, 591(7849): 211-219. DOI: 10.1038/s41586-021-03243-6.
- [35] Martin AR, Kanai M, Kamatani Y, et al. Publisher correction: clinical use of current polygenic risk scores may exacerbate health disparities [J]. *Nat Genet*, 2021, 53(5): 763. DOI: 10.1038/s41588-021-00797-z.

(收稿日期:2021-08-10)

(修回日期:2021-08-23)

本文编辑:吕晓杰(中文)

方心宇(英文)