

遗传风险评分在复杂疾病遗传学研究中的应用

牛大彦, 严卫丽

复旦大学附属儿科医院临床流行病学教研室, 上海 201102

摘要: 心血管疾病、2 型糖尿病、原发性高血压、哮喘、肥胖、肿瘤等复杂疾病在全球范围内流行, 并成为人类死亡的主要原因。越来越多的人开始关注遗传易感性在复杂疾病发病机制中的作用。至今, 与复杂疾病相关的易感基因和基因序列变异仍未完全清楚。人们希望通过遗传关联研究来阐明复杂疾病的遗传基础。近年来, 全基因组关联研究和候选基因研究发现了大量与复杂疾病有关的基因序列变异。这些与复杂疾病有因果和(或)关联关系的基因序列变异的发现促进了复杂疾病预测和防治方法的产生和发展。遗传风险评分(Genetic risk score, GRS)作为探索单核苷酸多态(Single nucleotide polymorphisms, SNPs)与复杂疾病临床表型之间关系的新兴方法, 综合了若干 SNPs 的微弱效应, 使基因多态对疾病的预测性大幅度提升。该方法在许多复杂疾病遗传学研究中得到成功应用。本文重点介绍了 GRS 的计算方法和评价标准, 简要列举了运用 GRS 取得的系列成果, 并对运用过程中所存在的局限性进行了探讨, 最后对遗传风险评分的未来发展方向进行了展望。

关键词: 遗传风险评分; 复杂疾病; 单核苷酸多态

The application of genetic risk score in genetic studies of complex human diseases

Dayan Niu, Weili Yan

Department of Clinical Epidemiology, Children's Hospital of Fudan University, Shanghai 201102, China

Abstract: Complex diseases such as cardiovascular disease, type 2 diabetes, essential hypertension, asthma, obesity and cancer have spread across the globe and become the predominant cause of death. There are growing concerns over the role of genetic susceptibility in pathogenesis of complex diseases. However, the related susceptibility genes and sequence variations are still unknown. To elucidate the genetic basis of complex diseases, researchers have identified a large number of genetic variants associated with complex diseases through genome-wide association studies (GWAS) and candidate gene studies recently. The identification of these causal and/or associated variants promotes the development of approaches for complex diseases prediction and prevention. Genetic risk score (GRS), an emerging method for exploring correlation between single nucleotide polymorphisms (SNPs) and clinical phenotypes of complex diseases, integrates weak effects of multiple SNPs and dramatically enhances predictability of complex diseases by gene polymorphisms. This method has been applied successfully in genetic studies of many complex dis-

收稿日期: 2015-05-26; 修回日期: 2015-09-19

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号: 81273168)资助

作者简介: 牛大彦, 在读硕士研究生, 研究方向: 复杂疾病遗传流行病学。E-mail: niudayan14@163.com

通讯作者: 严卫丽, 博士, 博士生导师, 教授, 研究方向: 复杂疾病遗传流行病学。E-mail: yanwl@fudan.edu.cn

DOI: 10.16288/j.ycz.15-228

网络出版时间: 2015-9-29 8:49:53

URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.1913.R.20150929.0849.002.html>

eases. Here we focus on the introduction of the computational methods and evaluation criteria of GRS, enumerate a series of achievements through GRS application, discuss some limitations during application, and finally prospect the future of GRS.

Keywords: genetic risk score; complex diseases; single nucleotide polymorphisms

复杂疾病, 如心血管疾病、2 型糖尿病、原发性高血压、肥胖以及哮喘等疾病的遗传不遵循孟德尔遗传模式, 其发生受多个微效基因及环境因素的影响, 并存在基因-基因、基因-环境间相互作用^[1]。复杂疾病在全球范围内广泛流行, 严重危害着人类的健康, 人们迫切希望从根本上找到这些疾病的发病机理, 从而为疾病的诊断、治疗以及预防提供基础和保障。

随着“人类基因组计划”和“人类基因组单体型图计划”的相继完成, 遗传因素在疾病中扮演的角色逐渐被发掘出来。为了更大限度、更有效地探索遗传因素在复杂疾病中的作用, 人们构建出了一系列分析方法如单体型分析、全基因组关联研究(Genome-wide association study, GWAS)、遗传风险评分(Genetic risk score, GRS)等分析遗传序列变异与复杂疾病表型之间的关系。大量的模拟研究^[2]和实验研究^[3]证明, 在研究多个处于连锁不平衡的位点与复杂疾病的关联时, 基于单体型的关联性研究要比单个位点的分析更加高效。利用分子实验推断每个个体的单体型态较为昂贵, 且费时费力, 虽然根据一些算法可以推断个体单体型态的分布, 但是这造成了信息浪费、低效以及偏倚, 也不能通过统计的方法找出真正有功能的多态位点。随着高通量基因检测技术的快速发展, GWAS 开始进入研究人员的视野, 它有着极高的效费比, 能够从整体上对全基因组进行全面而综合地评估和考察, 并且事先不需要基因的背景知识, 即不需要在研究前建立任何假设, 广泛被大家接受。鉴于这些优势, GWAS 被广泛应用于复杂疾病的遗传学研究^[4]并取得了一系列成果, 如 *FTO* 基因与体重指数(肥胖)关系的发现^[5]、肺结核易感位点的发现^[6]等等。但是, GWAS 也面临着一些挑战, 比如复杂疾病相关基因位点数目众多, 每一个位点只起到很小的作用, 这给判断基因序列变异和复杂疾病之间的关系带来了很大困难。

GRS 能整合多个单核苷酸多态(Single nucleotide polymorphisms, SNPs)的综合信息来评价基因序

列变异和疾病之间的联系, 且重复性较好, 是解决 GWAS 上述问题的合适方法^[7]。2005 年, Horne 等^[8]尝试着运用 GRS 来推测 SNPs 和冠心病之间的关联, 并指出 GRS 在复杂疾病遗传学研究中具有很大潜力, 值得在包括冠心病在内的复杂疾病遗传学研究中推广。近几年, 随着 GWAS 的开展, GRS 才在复杂疾病遗传学研究中得到广泛的应用。本文将重点介绍 GRS 的计算方法和评价标准, 简要列举运用 GRS 取得的系列成果并对运用过程中所存在的局限性进行探讨。

1 GRS 的算法

首先, 选择合适的 SNPs。这些 SNPs 可以从以往的 GWAS 研究中筛选得到, 也可以根据发病机制从病理生理学通路中得到, 或者将通过以上两种途径得到的 SNPs 整合在一起计算 GRS。例如, 在前列腺癌 GRS 的研究中, 研究者从以往发表的 GWAS 研究中筛选了 29 个 SNPs^[9]用于 GRS 的计算; Sorosina 等^[10]利用以往文献中与免疫相关的 106 个 SNPs 计算多发性硬化症的 GRS, 并分析它和不同类型多发性硬化症之间的关系。关于纳入的 SNPs 的数目应根据研究疾病的不同而不同, 并不是越多越好。Futema 等^[11]通过比较 3 个不同数目 SNPs(6 个 SNPs、12 个 SNPs、33 个 SNPs)构建的 GRS, 发现 6 个 SNPs 和 12 个 SNPs 构成的 GRS 对高胆固醇血症的预测能力一样, 将 SNPs 增加到 33 个并不增加 GRS 辨别有无家族型高胆固醇血症的能力。

然后, 对纳入的 SNPs 进行运算。GRS 的构建基于多基因模型, 假定疾病的遗传效应等于各个位点的效应之和, 算法分两种: 简单的 GRS 和加权的 GRS。(1)简单的 GRS: $GRS = \sum S_i$ (S_i 为相应 SNPs 的个数)。该算法认为每个风险等位基因的作用相等, 只根据相关风险等位基因的个数来计算。Borghini 等^[12]在计算乳腺癌放射治疗后皮肤急性反应的 GRS 时规定高风险等位基因的纯合子(有两个高风险等位基因)记为 2 分, 杂合子记为 1 分, 低风险等位基

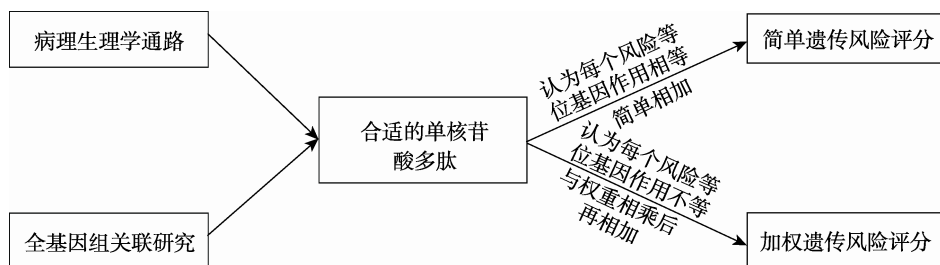


图 1 遗传风险评分(GRS)的构建方法框架图

因的纯合子记为 0 分。另一项关于肥胖 GRS 的研究也是基于此算法^[13]。(2)加权 GRS： $GRS = \sum \beta_i S_i$ (β_i 为第 i 个 SNPs 的权重, S_i 为第 i 个 SNPs)。该算法认为每个风险等位基因对疾病的影响不同,通过给每个风险等位基因赋予一个相应的权重来显示不同 SNPs 对疾病的影响程度不同。这个权重通常为该 SNPs 的优势比的自然对数,常通过 GWAS 研究中的优势比取对数或相关回归模型中回归系数得到。相对而言,加权 GRS 广泛被运用。León-Mimila 等^[14]在计算非酒精性脂肪肝的 GRS 时将每个 SNPs 风险等位基因的个数和它的估测效应(β 系数)相乘然后求和。除此之外,包括 Maehlen 等^[15]关于类风湿性关节炎自身抗体 GRS 的计算、Abdullah 等^[16]关于 2 型糖尿病 GRS 的计算等一系列研究^[17~22]都是基于此种算法。关于哪一种 GRS 更有优势, Che 和 Motsinger-Reif^[23]在临床表型相关基因存在交互作用和连锁不平衡情况下,对两种方法在检验效能、

类错误、受试者操作曲线下面积(Area under the receiver operating characteristic curve, AUC)、模型拟合情况这几个方面进行比较,得出加权 GRS 整体效果比简单 GRS 更好一些的结论。GRS 构建方法的框架见图 1。

2 GRS 的评价

构建的 GRS 与临床表型(疾病)之间的关联可以通过许多指标进行评价。比较简单的评价指标是通过比较 GRS 和一些连续变量(BMI、胆固醇浓度等)之间的相关系数。Belsky 等^[7]分析白人肥胖 GRS 和 BMI 之间关系时得出,矫正年龄、性别、地理差异后不超重的 GRS 得分和 BMI 的相关系数 $r=0.12$,超重的 $r=0.13$ 。其他评价指标包括:(1)优势比(Odds ratio, OR),表示 GRS 得分高的人群出现相应临床

表型的风险是得分低的人群的倍数,可以通过 Logistic 回归分析获得。León-Mimila 等^[14]发现非酒精性脂肪肝 GRS 6 的研究对象患非酒精性脂肪肝的风险是 GRS 5 的研究对象的 2.55 倍($OR=2.55$, $P=0.045$)。一项关于肥胖 GRS 对胰岛素抵抗风险预测的研究得出肥胖 GRS 和胰岛素抵抗之间的关联具有统计学意义($OR=1.08$, 95% CI 1.04~1.12, $P=1.18 \times 10^{-4}$)^[24]。(2)风险函数比(Hazard ratio, HR),可以通过构建 Cox 比例风险模型来实现。与 OR 相似,HR 是通过比较出现结局的风险大小来进行评价,如乳腺癌放射治疗后急性皮肤毒性 GRS 得分高的一组出现急性皮肤毒性反应的风险是得分低一组的 5 倍($HR=5.1$, 95% CI 1.2~22.8, $P=0.03$)^[12],其他几项研究也运用此评价指标进行评价^[19,25]。

GRS 对风险模型预测能力的提高可以通过以下 4 个指标进行评价:(1)方程决定系数(R^2),利用 GRS 可解释变异占的比重的变化来评价,可通过构建多因素回归方程得到。如 Fava 等^[26]研究了高血压 GRS 与缺血性脑中风之间的关系,将 GRS 加入到传统风险因素组成的回归模型后,模型可解释变异从 0.167 增加到 0.170;(2)AUC,AUC 越接近 1 越好,当 AUC 值为 0.5 时,提示 GRS 的预测能力和机遇的预测能力没有不同,不具备预测价值。AUC 的具体分析方法可参阅 Janes 的研究^[27]。Morrison 等^[28]发现在非洲裔美国人中,将冠心病 GRS 加入到年龄、高血压、总胆固醇、高密度脂蛋白、糖尿病、吸烟等传统风险因素组成的基线模型后 AUC 从 0.758 增加到 0.769, Goni 等^[29]关于肥胖 GRS 的研究及其他许多研究^[17,21,30~33]均是采用这个评价指标进行评价的。AUC 的大小也可以用 C 统计量来表示,最近一项关于高血压 GRS 的研究显示,由 4 个 SNPs 构成的加权 GRS 并不能提高模型对高血压的预测能力(加入

GRS 前和加入 GRS 后的 C 统计量分别为 0.810 和 0.811, $P=0.1057$)^[34]; (3)重分类改善指标(Net reclassification improvement, NRI), 表示加入 GRS 后研究对象重新分类导致模型的改善程度。 $NRI=(P_{up,events}-P_{down,events})-(P_{up,nonevents}-P_{down,nonevents})$, 即 $NRI=(出现结局的个体中经重新分类后风险向上移动的比例-出现结局的个体经重新分类后风险向下移动的比例)-(没有出现结局的个体中经重新分类后风险向上移动的比例-没有出现结局的个体经重新分类后风险向下移动的比例)$ ^[35]。若所得到的 NRI 的值大于 0 则为正向改善, 小于 0 则为负向改善, 等于 0 则代表无改善, 具体可参考文献[36]。Tam 等^[31]根据临床特征将研究对象分为(<5%, 5%~10%, 10%~15%, 15%~20%, 20%)五类, 发现在基线模型中加入简单 GRS 和加权 GRS 后 NRI 分别改善 11.0%和 11.4%; (4)综合辨别指数(Integrated discrimination index, IDI), 可以采用构建 probit 回归模型对灵敏性和特异性进行整体评价, 通过比较含有风险标记的基线模型和加入新风险标记的测试模型的预测能力对 GRS 进行评价。当 IDI 为 0 时, 说明两个模型预测能力一样。以肥胖为例, $IDI=(Prob_{test,obese}-Prob_{test,non-obese})-(Prob_{baseline,obese}-Prob_{baseline,non-obese})$, $Prob$ 指某组特定模型的平均预测能力。Belsky 等^[7]利用 IDI 对肥胖 GRS 进行评价得出该肥胖 GRS 对肥胖的预测能力强于人口地理信息对肥胖的预测, 另外还有一些研究也是运用此指标对 GRS 进行评价^[19,21]。在对 GRS 进行评价时, 这些指标常常结合起来使用。相对来说, AUC 这一指标应用的更加广泛。

对于构建的同一 GRS 来说, 当它应用于不同人群时, 预测能力也是不同的。朱瑶等^[37]发现运用 24 个 SNPs 构建的 GRS 对中国 60~70 岁的男性前列腺癌的预测能力较好, 但对小于 60 岁或大于 70 岁的男性预测能力降低。

3 GRS 的具体应用

GRS 应用广泛, 本文以 Thanassoulis 等^[19]关于心血管疾病的 GRS 为例进行具体介绍。该研究以弗雷明汉心脏队列研究人群为研究对象, 以风险等位基因纯合子(有两个高风险等位基因)记 2 分, 杂合子记 1 分, 没有风险等位基因记 0 分, 基于 GWAS 筛选出与冠心病高度相关的 13 个 SNPs($P<5 \times 10^{-8}$, 且

至少在两个以上人群得到验证)和冠心病主要危险因素相关的 89 个 SNPs(危险因素包括低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、甘油三酯、糖尿病、高血压、C 反应蛋白)分别计算得到 2 个 GRS, 其中一个只含前 13 个 SNPs(GRS 总分 0~26), 另一个包含所有 SNPs (102 个 SNPs, GRS 总分 0~204)。作者又以原始 GWAS 研究中 β 系数作为权重, 分别计算了相应的加权 GRS。以 10 年随访中出现心血管事件为结局, 建立了 3 个 cox 比例风险模型, 模型 1 校正性别和年龄, 模型 2 校正年龄、性别和心血管危险因素(包括: 高血脂、糖尿病、高血压), 模型 3 校正年龄、性别、心血管危险因素和父母心血管病史, 评价 GRS 和心血管事件的关联, 得到 13 个 SNPs 的 GRS 和冠心病之间存在着显著的关联($HR=1.07$, 95% CI 1.00~1.15, $P=0.04$), 而 102 个 SNPs 的 GRS 和心血管事件之间不存在关联($HR=1.01$, 95% CI 0.99~1.03, $P=0.48$), 使用加权 GRS 进行分析并没有对结果造成显著影响。该研究再以冠状动脉钙化为结局进行 Logistic 回归分析, 发现 13 个 SNPs 的 GRS 与结局之间存在显著关联(每个风险等位基因的 $OR=1.18$, 95% CI 1.11~1.26, $P=3.4 \times 10^{-7}$), 将 GRS 得分从高到低排序, 发现 GRS 得分在前 1/3 的结局的风险是后 1/3 组的 2 倍($OR=2.04$, 95% CI 1.48~2.83)。为了进一步评价 GRS 是否提高模型预测能力, 作者又以 0~6%、6%~20%、>20% 为界值将研究对象分为 3 类, 发现在包含年龄、性别、心血管危险因素的基线模型中加入 13 个 SNPs 的 GRS 后, NRI 提升了 0.29。

此研究中用于构建 GRS 的 SNPs 均来自于前期的 GWAS 研究, 可以看出 GWAS 侧重于筛选出有意义的位点, 而 GRS 则更注重评价这些 SNPs 的综合效应。

4 GRS 的应用及局限

GRS 整合了多个 SNPs 的信息, 将每个 SNPs 的微弱效应进行叠加, 大大提高了对疾病风险的预测, 因此在不同领域取得了一系列成果。例如: 利用 GRS 发现冠状动脉硬化和血压 GRS 之间的关系^[38], 说明血压相关基因变异可以影响冠状动脉硬化的形成, 更清晰地阐明了血压对冠状动脉硬化的影响; 肾免疫球蛋白 GRS 和肾脏疾病在不同人群之间关系的研究揭示了肾免疫球蛋白 A 引起的肾衰竭在北欧

更流行的趋势^[39]；心脑血管疾病 GRS 的研究显示，心血管遗传标记物对心血管疾病预测方面还存在局限性^[40]；甲状腺过氧化物酶抗体的 GRS 和甲状腺疾病之间关系的研究发现二者之间存在很强的联系，GRS 得分高的比得分低的亚临床甲状腺低下风险高 1.80 倍，甲状腺功能明显减退风险高 1.89 倍^[41]。关于基因多样性对心脏移植患者术后生存率的影响的研究显示，在 GRS 得分高的患者中非洲裔美国人的生存率低于白种人^[42]。另外，GRS 在对 2 型 QT 间期延长综合征^[43]、阿尔茨海默病^[44]、骨折风险^[45]、肥胖遗传风险不同人群体育锻炼获益情况^[46]、结肠(直肠)癌^[47]、孕妇先兆子痫风险^[48]的研究中也取得了丰富成果。

GRS 也存在一些局限性，比如需要大量的 GWAS 作为支撑，受到以前 GWAS 研究人群的限制，研究对象十分有限，尤其是关于儿童的调查比较少；在一些环节如筛选合适的 SNPs、纳入 SNPs 的个数以及等位基因权重的取值以及 GRS 如何评价都没有统一的标准；另外，GRS 没有考虑基因之间的相互作用和罕见基因突变的影响，可能影响 GRS 对疾病预测能力。

鉴于 GRS 应用以来取得的一系列成果，我们有理由相信随着复杂疾病遗传学研究的进一步发展，GRS 会被进一步地完善并取得更多、更有影响的成果。

参考文献

- [1] Keavney B. Genetic association studies in complex diseases. *J Hum Hypertens*, 2000, 14(6): 361–367. [DOI]
- [2] Morris RW, Kaplan NL. On the advantage of haplotype analysis in the presence of multiple disease susceptibility alleles. *Genet Epidemiol*, 2002, 23(3): 221–233. [DOI]
- [3] Martin ER, Lai EH, Gilbert JR, Rogala AR, Afshari AJ, Riley J, Finch KL, Stevens JF, Livak KJ, Slotterbeck BD, Slifer SH, Warren LL, Conneally PM, Schmechel DE, Purvis I, Pericak-Vance MA, Roses AD, Vance JM. Snping away at complex diseases: Analysis of single-nucleotide polymorphisms around *APOE* in alzheimer disease. *Am J Hum Genet*, 2000, 67(2): 383–394. [DOI]
- [4] 邵谦之, 姜毅, 吴金雨. 全基因组测序及其在遗传性疾病研究及诊断中的应用. *遗传*, 2014, 36(11): 1087–1098. [DOI]
- [5] Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, Zeggini E, Freathy RM, Lindgren CM, Perry JRB, Elliott KS, Lango H, Rayner NW, Shields B, Harries LW, Barrett JC, Ellard S, Groves CJ, Knight B, Patch AM, Ness AR, Ebrahim S, Lawlor DA, Ring SM, Ben-Shlomo Y, Jarvelin MR, Sovio U, Bennett AJ, Melzer D, Ferrucci L, Loos RJF, Barroso I, Wareham NJ, Karpe F, Owen KR, Cardon LR, Walker M, Hitman GA, Palmer CNA, Doney ASF, Morris AD, Smith GD, Hattersley AT, McCarthy MI. A common variant in the *FTO* gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science*, 2007, 316(5826): 889–894. [DOI]
- [6] 郑伟, 季林丹, 邢文华, 涂巍巍, 徐进. 肺结核全基因组关联研究进展. *遗传*, 2013, 35(7): 823–829. [DOI]
- [7] Belsky DW, Moffitt TE, Sugden K, Williams B, Houts R, McCarthy J, Caspi A. Development and evaluation of a genetic risk score for obesity. *Biodemography Soc Biol*, 2013, 59(1): 85–100. [DOI]
- [8] Horne BD, Anderson JL, Carlquist JF, Muhlestein JB, Renlund DG, Bair TL, Pearson RR, Camp NJ. Generating genetic risk scores from intermediate phenotypes for use in association studies of clinically significant endpoints. *Ann Hum Genet*, 2005, 69(2): 176–186. [DOI]
- [9] Wei HM, Chen HT, Wang P, Wu YS, Na R, Liu F, Sun JS, Jiang DK, Lu DR, Xu JF. Prostate cancer antigen 3 and genetic risk score as markers for the detection of prostate cancer in the chinese population. *Asian J Androl*, 2015, 17(1): 168–170. [DOI]
- [10] Sorosina M, Esposito F, Guaschino C, Clarelli F, Barizzone N, Osiceanu AM, Brambilla P, Mascia E, Cavalla P, Gallo P, Martinelli V, Leone M, Comi G, D'Alfonso S, Martinelli BF. Inverse correlation of genetic risk score with age at onset in bout-onset and progressive-onset multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2014, doi: 10.1177/1352458514561910. [DOI]
- [11] Futema M, Shah S, Cooper JA, Li K, Whittall RA, Sharifi M, Goldberg O, Drogari E, Mollaki V, Wiegman A, Defesche J, D'Agostino MN, D'Angelo A, Rubba P, Fortunato G, Walu-Miarka M, Hegele RA, Aderayo Bamimore M, Durst R, Leitersdorf E, Mulder MT, Roeters van Lennep JE, Sijbrands EJG, Whittaker JC, Talmud PJ, Humphries SE. Refinement of variant selection for the ldl cholesterol genetic risk score in the diagnosis of the polygenic form of clinical familial hypercholesterolemia and replication in samples from 6 countries. *Clin Chem*, 2014, 61(1): 231–238. [DOI]
- [12] Borghini A, Vecoli C, Mercuri A, Petruzzelli MF, D'Erri-co MP, Portaluri M, Andreassi MG. Genetic risk score and acute skin toxicity after breast radiation therapy. *Cancer Biother Radiopharm*, 2014, 29(7): 267–272. [DOI]
- [13] Lv D, Zhang DD, Wang H, Zhang Y, Liang L, Fu JF, Xiong F, Liu GL, Gong CX, Luo FH, Chen SK, Li ZL, Zhu YM. Genetic variations in *SEC16B*, *MC4R*, *MAP2K5*

- and *KCTD15* were associated with childhood obesity and interacted with dietary behaviors in chinese school-age population. *Gene*, 2015, 560(2): 149–155. [DOI]
- [14] León-Mimila P, Vega-Badillo J, Gutiérrez-Vidal R, Villamil-Ramírez H, Villareal-Molina T, Larrieta-Carrasco E, López-Contreras BE, Kauffer LRM, Maldonado-Pintado DG, Méndez-Sánchez N, Tovar AR, Hernández-Pando R, Velázquez-Cruz R, Campos-Pérez F, Aguilar-Salinas CA, Canizales-Quinteros S. A genetic risk score is associated with hepatic triglyceride content and non-alcoholic steatohepatitis in mexicans with morbid obesity. *Exp Mol Pathol*, 2015, 98(2): 178–183. [DOI]
- [15] Maehlen MT, Olsen IC, Andreassen BK, Viken MK, Jiang X, Alfredsson L, Källberg H, Brynedal B, Kurreeman F, Dahan N, Toes R, Zhernakova A, Gutierrez-Achury J, de Bakker PIW, Martin J, Teruel M, Gonzalez-Gay MA, Rodríguez-Rodríguez L, Balsa A, Uhlig T, Kvien TK, Lie BA. Genetic risk scores and number of autoantibodies in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2013, 74(4): 762–768. [DOI]
- [16] Abdullah N, Abdul Murad NA, Attia J, Oldmeadow C, Mohd Haniff EA, Syafruddin SE, Abd Jalal N, Ismail N, Ishak M, Jamal R, Scott RJ, Holliday EG. Characterizing the genetic risk for type 2 diabetes in a malaysian multi-ethnic cohort. *Diabet Med*, 2015, 32(10): 1377–1384. [DOI]
- [17] De Jager PL, Chibnik LB, Cui J, Reischl J, Lehr S, Simon KC, Aubin C, Bauer D, Heubach JF, Sandbrink R, Tyblová M, Lelkova P, Havrdova E, Pohl C, Horakova D, Ascherio A, Hafler DA, Karlson EW. Integration of genetic risk factors into a clinical algorithm for multiple sclerosis susceptibility: A weighted genetic risk score. *Lancet Neurol*, 2009, 8(12): 1111–1119. [DOI]
- [18] Hu PZ, Muise AM, Xing X, Brumell JH, Silverberg MS, Xu W. Association between a multi-locus genetic risk score and inflammatory bowel disease. *Bioinform Biol Insights*, 2013, 7: 143–152. [DOI]
- [19] Thanassoulis G, Peloso GM, Pencina MJ, Hoffmann U, Fox CS, Cupples LA, Levy D, D'Agostino RB, Hwang SJ, O'Donnell CJ. A genetic risk score is associated with incident cardiovascular disease and coronary artery calcium: The framingham heart study. *Circ Cardiovasc Genet*, 2012, 5(1): 113–121. [DOI]
- [20] van Dijk SC, Enneman AW, van Meurs J, Swart KMA, Ham AH, van Wijngaarden JP, Brouwer-Brolsma EM, van der Zwaluw NL, van Schoor NM, Dhonukshe-Rutten RAM, de Groot LCPGM, Lips P, Uitterlinden AG, Blom H, Geleijnse JM, Feskens E, de Jongh RT, Smulders YM, van den Meiracker AH, Mattace-Raso FUS, van der Velde N. B-vitamin levels and genetics of hyperhomocysteinemia are not associated with arterial stiffness. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2014, 24(7): 760–766. [DOI]
- [21] Yarwood A, Han B, Raychaudhuri S, Bowes J, Lunt M, Pappas DA, Kremer J, Greenberg JD, Plenge R, Worthington J, Barton A, Eyre S. A weighted genetic risk score using all known susceptibility variants to estimate rheumatoid arthritis risk. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(1): 170–176. [DOI]
- [22] Lee CPL, Irwanto A, Salim A, Yuan JM, Liu JJ, Koh WP, Hartman M. Breast cancer risk assessment using genetic variants and risk factors in a singapore chinese population. *Breast Cancer Res*, 2014, 16(3): R64. [DOI]
- [23] Che RL, Motsinger-Reif AA. Evaluation of genetic risk score models in the presence of interaction and linkage disequilibrium. *Front Genet*, 2013, 4: 138. [DOI]
- [24] Xi B, Zhao XY, Shen Y, Wu LJ, Hou DQ, Cheng H, Mi J. An obesity genetic risk score predicts risk of insulin resistance among chinese children. *Endocrine*, 2014, 47(3): 825–832. [DOI]
- [25] Andersson EA, Allin KH, Sandholt CH, Borglykke A, Lau CJ, Ribel-Madsen R, Sparsø T, Justesen JM, Harder MN, Jørgensen ME, Jørgensen T, Hansen T, Pedersen O. Genetic risk score of 46 type 2 diabetes risk variants associates with changes in plasma glucose and estimates of pancreatic β -cell function over 5 years of follow-up. *Diabetes*, 2013, 62(10): 3610–3617. [DOI]
- [26] Fava C, Sjögren M, Olsson S, Lövkvist H, Jood K, Engström G, Hedblad B, Norrving B, Jern C, Lindgren A, Melander O. A genetic risk score for hypertension associates with the risk of ischemic stroke in a swedish case-control study. *Eur J Hum Genet*, 2015, 23(7): 969–974. [DOI]
- [27] Janes H, Pepe MS. Adjusting for covariate effects on classification accuracy using the covariate-adjusted receiver operating characteristic curve. *Biometrika*, 2009, 96(2): 371–382. [DOI]
- [28] Morrison AC, Bare LA, Chambless LE, Ellis SG, Malloy M, Kane JP, Pankow JS, Devlin JJ, Willerson JT, Boerwinkle E. Prediction of coronary heart disease risk using a genetic risk score: The atherosclerosis risk in communities study. *Am J Epidemiol*, 2007, 166(1): 28–35. [DOI]
- [29] Goni L, Cuervo M, Milagro FI, Martínez JA. A genetic risk tool for obesity predisposition assessment and personalized nutrition implementation based on macronutrient intake. *Genes Nutr*, 2015, 10: 445. [DOI]
- [30] Eriksson J, Evans DS, Nielson CM, Shen J, Srikanth P, Hochberg M, McWeeney S, Cawthon PM, Wilmot B, Zmuda J, Tranah G, Mirel DB, Challa S, Mooney M, Crenshaw A, Karlsson M, Mellström D, Vandenput L, Orwoll E, Ohlsson C. Limited clinical utility of a genetic risk score for the prediction of fracture risk in elderly subjects. *J Bone Miner Res*, 2015, 30(1): 184–194. [DOI]
- [31] Tam CHT, Ho JSK, Wang Y, Lam VKL, Lee HM, Jiang

- GZ, Lau ESH, Kong APS, Fan XD, Woo JLF, Tsui SKW, Ng MCY, So WY, Chan JCN, Ma RCW. Use of net reclassification improvement (NRI) method confirms the utility of combined genetic risk score to predict type 2 diabetes. *PLoS One*, 2013, 8(12): e83093. [DOI]
- [32] Nobili V, Donati B, Panera N, Vongsakulyanon A, Alisi A, Dallapiccola B, Valenti L. A 4-polymorphism risk score predicts steatohepatitis in children with nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2014, 58(5): 632–636. [DOI]
- [33] Ribeiro RJT, Monteiro CPD, Azevedo ASM, Cunha VFM, Ramanakumar AV, Fraga AM, Pina FM, Lopes CMS, Medeiros RM, Franco EL. Performance of an adipokine pathway-based multilocus genetic risk score for prostate cancer risk prediction. *PLoS One*, 2012, 7(6): e39236. [DOI]
- [34] Lim NK, Lee JY, Lee JY, Park HY, Cho MC. The role of genetic risk score in predicting the risk of hypertension in the Korean population: Korean genome and epidemiology study. *PLoS One*, 2015, 10(6): e0131603. [DOI]
- [35] 陈雅惠. 以重分类方法评估台湾修订版简易营养评估量表预测台湾中老年人死亡风险的改进能力[学位论文]. 中国台湾: 亚洲大学健康管理学系, 2012. [DOI]
- [36] Pencina MJ, D'Agostino RB Sr, Steyerberg EW. Extensions of net reclassification improvement calculations to measure usefulness of new biomarkers. *Stat Med*, 2011, 30(1): 11–21. [DOI]
- [37] Zhu Y, Han CT, Chen HT, Liu F, Zhang GM, Yang WY, Xu JF, Ye DW. Influence of age on predictiveness of genetic risk score for prostate cancer in a Chinese hospital-based biopsy cohort. *Oncotarget*, 2015, 6(26): 22978–22984. [DOI]
- [38] Takeuchi F, Isono M, Yamamoto K, Yokota M, Akiyama K, Katsuya T, Kim HS, Park JE, Jang Y, Lee JY, Lee JY, Kato N. Heterogeneous effects of association between blood pressure loci and coronary artery disease in east asian individuals. *Circ J*, 2015, 79(4): 830–838. [DOI]
- [39] Kiryluk K, Novak J, Gharavi AG. Pathogenesis of immunoglobulin a nephropathy: Recent insight from genetic studies. *Annu Rev Med*, 2013, 64(1): 339–356. [DOI]
- [40] Raffield LM, Cox AJ, Carr JJ, Freedman BI, Hicks PJ, Langefeld CD, Hsu FC, Bowden DW. Analysis of a cardiovascular disease genetic risk score in the diabetes heart study. *Acta Diabetol*, 2015, 52(4): 743–751. [DOI]
- [41] Schultheiss UT, Teumer A, Medici M, Li Y, Daya N, Chaker L, Homuth G, Uitterlinden AG, Nauck M, Hofman A, Selvin E, Völzke H, Peeters RP, Köttgen A. A genetic risk score for thyroid peroxidase antibodies associates with clinical thyroid disease in community-based populations. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(5): jc20144352. [DOI]
- [42] Coleman B, Guo X, Patel J, Reinsmoen N, Jia Y, Kobashigawa JA. Genetic Risk Score (GRS) Predicts Worse Survival in African American Heart Transplant Recipients at 10 Years. *J Heart Lung Transplant*, 2015, 34(4): S114–S115. [DOI]
- [43] Kolder ICRM, Tanck MWT, Postema PG, Barc J, Sinner MF, Zumhagen S, Husemann A, Stallmeyer B, Koopmann TT, Hofman N, Pfeufer A, Lichtner P, Meitinger T, Beckmann BM, Myerburg RJ, Bishopric NH, Roden DM, Kääb S, Wilde AAM, Schott JJ, Schulze-Bahr E, Bezzina CR. Analysis for genetic modifiers of disease severity in patients with long QT syndrome type 2. *Circ Cardiovasc Genet*, 2015, 8(3): 447–456. [DOI]
- [44] Chauhan G, Adams HHH, Bis JC, Weinstein G, Yu L, Töglhofer AM, Smith AV, Van der Lee SJ, Gottesman RF, Thomson R, Wang J, Yang Q, Niessen WJ, Lopez OL, Becker JT, Phan TG, Beare RJ, Arfanakis K, Fleischman D, Vernooij MW, Mazoyer B, Schmidt H, Srikanth V, Knopman DS, Jack CR, Jr., Amouyel P, Hofman A, DeCarli C, Tzourio C, van Duijn CM, Bennett DA, Schmidt R, Longstreth WT, Jr., Mosley TH, Fornage M, Launer LJ, Seshadri S, Ikram MA, DeBette S. Association of Alzheimer's disease GWAS loci with MRI markers of brain aging. *Neurobiol Aging*, 2015, 36(4): 1765.e7–1767.e16. [DOI]
- [45] Warrington NM, Kemp JP, Tilling K, Tobias JH, Evans DM. Genetic variants in adult bone mineral density and fracture risk genes are associated with the rate of bone mineral density acquisition in adolescence. *Hum Mol Genet*, 2015, 24(14): 4158–4166. [DOI]
- [46] Klimentidis YC, Bea JW, Lohman T, Hsieh PS, Going S, Chen Z. High genetic risk individuals benefit less from resistance exercise intervention. *Int J Obes*, 2015, 39(9): 1371–1375. [DOI]
- [47] Thrift AP, Gong J, Peters U, Chang-Claude J, Rudolph A, Slattery ML, Chan AT, Locke AE, Kahali B, Justice AE, Pers TH, Gallinger S, Hayes RB, Baron JA, Caan BJ, Ogino S, Berndt SI, Chanock SJ, Casey G, Haile RW, Du MM, Harrison TA, Thornquist M, Duggan DJ, Le Marchand L, Lindor NM, Seminara D, Song MY, Wu KN, Thibodeau SN, Cotterchio M, Win AK, Jenkins MA, Hopper JL, Ulrich CM, Potter JD, Newcomb PA, Hoffmeister M, Brenner H, White E, Hsu L, Campbell PT. Mendelian randomization study of body mass index and colorectal cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2015, 24(7): 1024–1031. [DOI]
- [48] Smith CJ, Saftlas AF, Spracklen CN, Triche EW, Bjornes A, Keating B, Saxena R, Breheny PJ, Dewan AT, Robinson JG, Hoh J, Ryckman KK. Genetic risk score for essential hypertension and risk of preeclampsia. *Am J Hypertens*, 2015, doi: 10.1093/ajh/hpv069. [DOI]