

基因型指导我国汉族人群华法林稳定治疗剂量预测模型的验证及评价[△]

管文燕^{1*},徐航²,叶庆^{1#}(1.南京大学医学院附属鼓楼医院病理科,南京 210008;2.南京大学医学院附属鼓楼医院药剂科,南京 210008)

中图分类号 R966 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)11-1445-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.11.02

摘要 目的:验证并评价4种华法林药物基因组学稳定治疗剂量预测模型在我国汉族人口中应用的准确性。方法:选择口服华法林抗凝治疗达稳定治疗剂量的患者140例及同期健康受试者94例,应用基因芯片法检测其CYP2C9及VKORC1的基因多态性,分析所有受试者基因型分布特征,并考察不同基因型患者实际稳定治疗剂量间的差异;结合IWPC、Gage、Huang、Miao剂量预测模型公式计算华法林预测剂量,考察其与实际稳定治疗剂量间的相关性,并评价各模型预测的准确性。结果:234例受试者的CYP2C9、VKORC1基因频率符合Hardy-Weinberg平衡。140例患者中,CYP2C9*1/*1型患者实际稳定治疗剂量高于*1/*3型患者,差异有统计学意义($P<0.001$);VKORC1 AA型患者实际稳定治疗剂量低于GA型及GG型患者,差异有统计学意义($P<0.001$)。IWPC、Gage、Huang、Miao模型预测剂量均与实际稳定治疗剂量相关(R^2 分别为0.701、0.166、0.664、0.605, P 均 <0.001)。当实际稳定治疗剂量 ≤ 2.5 mg/d时,4种模型预测剂量与实际稳定治疗剂量间的差异均有统计学意义(P 均 <0.05);当实际稳定治疗剂量为 $>2.5\sim <5$ mg/d时,Gage、Huang、Miao模型预测剂量与实际稳定治疗剂量间的差异有统计学意义(P 均 <0.05),而IWPC模型预测剂量与实际稳定治疗剂量间的差异无统计学意义($P>0.05$);当实际稳定治疗剂量 ≥ 5 mg/d时,Huang、Miao模型预测剂量与实际稳定治疗剂量间的差异有统计学意义(P 均 <0.05),而IWPC、Gage模型预测剂量与实际稳定治疗剂量间的差异无统计学意义(P 均 >0.05)。结论:CYP2C9和VKORC1不同基因型患者华法林实际稳定治疗剂量个体差异显著;IWPC模型对稳定治疗剂量在 $>2.5\sim <5$ mg/d范围内的患者有较好的预测作用,对临床提高华法林抗凝治疗的安全性和有效性具有潜在的意义。

关键词 华法林;CYP2C9;VKORC1;基因多态性;剂量预测模型;验证

Verification and Evaluation of Genotype-guided Warfarin Maintenance Dose Prediction Model for Chinese Han Population

GUAN Wenyan¹, XU Hang², YE Qing¹(1.Dept. of Pathology, the Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China; 2.Dept. of Pharmacy, the Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To validate and evaluate the accuracy of 4 kinds of warfarin genomics maintenance dose prediction model of in Chinese patients. METHODS: 140 patients receiving oral warfarin anticoagulant therapy to keep maintenance dose and 94 healthy volunteers were selected. CYP2C9 and VKORC1 gene polymorphism were detected by gene chip. The characteristics of genotype distribution were analyzed, and the difference of practical maintenance dose were investigated among different genotype patients. The dose of warfarin was calculated by using IWPC, Gage, Huang and Miao dose prediction model. The relationship of warfarin dose with practical maintenance dose was investigated, and the accuracy of prediction model was evaluated. RESULTS: CYP2C9 and VKORC1 gene frequency of 234 volunteers were in line with Hardy-Weinberg balance. Of 140 patients, actual maintenance dose in CYP2C9*1/*1 genotype was higher than in CYP2C9*1/*3 genotype, with statistical significance ($P<0.001$); actual maintenance dose in VKORC1 AA genotype was lower than in GA and GG genotype, with statistical significance ($P<0.001$). IWPC, Gage, Huang and Miao dose prediction models were correlated with actual maintenance dose ($R^2=0.701, 0.166, 0.664$ and 0.605 , all $P<0.001$). When actual maintenance dose ≤ 2.5 mg/d, there was statistical significance between 4 dose prediction models and actual dose (all $P<0.05$); when actual maintenance dose ranged $>2.5-<5$ mg/d, there was statistical significance between Gage, Huang and Miao dose prediction models and actual dose (all $P<0.05$); there was no statistical significance between IWPC dose prediction model and actual dose ($P>0.05$); when actual maintenance dose ≥ 5 mg/d, there was statistical significance between Huang and Miao model and actual dose (all $P<0.05$); there was no statistical significance between IWPC and Gage model and actual dose (all $P>0.05$). CONCLUSIONS: There is significant difference in actual maintenance dose between CYP2C9 genotype and VKORC1 genotype; IWPC model can predict the dose of warfarin in patients with maintenance dose of $>2.5-<5$ mg/d well, which is of potential significance to safety and effectiveness improvement of warfarin anticoagulant therapy.

[△] 基金项目:江苏省政府出国留学基金项目(No.JS-2011-093);江苏省2015年度“六大人才高峰”D类资助项目(No.2015-WSN-080);南京市卫生青年人才培养工程项目(No.QRX11080);南京市医学科技发展项目(No.ZKX13029)

* 技师,硕士。研究方向:肿瘤分子诊断与药物基因组。电话:025-83304616。E-mail:guanwenyan@163.com

通信作者:副研究员,博士。研究方向:肿瘤分子诊断与药物基因组。电话:025-83304616。E-mail:qingye1998@126.com

KEYWORDS Warfarin; CYP2C9; VKORC1; Gene polymorphism; Dose prediction model; Validate

华法林为常见的口服抗凝药物,广泛应用于静脉血栓栓塞、非瓣膜性房颤、人工心脏瓣膜置换术后、心腔内血栓形成的抗凝治疗。尽管新型抗凝药物的研发取得了重要进展,但因其对植入机械人工心脏瓣膜及肾功能不全患者作用受限等原因,华法林等传统口服抗凝药物仍处于不可取代的地位。目前,全球有数百万患者在使用华法林,但其在国内的使用率较低,在房颤患者中不超过10%^[1]。由于华法林药理作用特殊、治疗窗窄、需根据凝血酶原时间(PT)及国际标准化比值(INR)频繁调整剂量、不同个体间稳定剂量的差异可达20倍以上^[2],临床医师对其应用仍存在诸多误区,因此在抗凝治疗过程中易发生出血或栓塞等不良事件^[3-4]。

华法林量效关系的影响因素包括遗传因素、种族因素、人口学特征(年龄、性别、体表面积等)、药物-食物相互作用和机体的状态等^[5-6]。其中,遗传因素是导致其个体差异最主要的原因。前期研究表明,与华法林代谢及作用靶点相关的两个基因分别为CYP2C9、VKORC1^[7-8]。华法林主要由CYP2C9基因表达的细胞色素P₄₅₀酶代谢,该基因的变异可使细胞色素P₄₅₀酶活性下降,最终导致华法林代谢减慢;同时,华法林也是维生素K环氧化物还原酶(VKOR)的特异性抑制剂,其抗凝作用由VKORC1基因介导,该基因的变异会导致其对华法林的敏感性发生变化。目前,临床上推广以华法林药物基因组学为指导的给药方式,并建立了多种稳定治疗剂量的预测模型。这些模型大多是在CYP2C9、VKORC1等基因型及一些非遗传因素的基础上构建的多元线性方程,但缺乏在大样本、多种族患者群体中的比较与验证^[9-18]。本研究收集了我院使用华法林抗凝治疗并已达成稳定治疗剂量的患者的临床资料,回顾性分析了不同基因型患者华法林实际稳定治疗剂量间的差异,验证并比较了4种华法林稳定治疗剂量预测模型的准确性,以期对华法林临床合理应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2013年1月—2015年6月因静脉血栓栓塞、心房颤动(房颤)血栓栓塞、心腔内血栓形成或人工瓣膜置换术于我院就诊,并需长期使用华法林抗凝治疗的患者140例。纳入标准:汉族;18岁以上;服用华法林至少3个月并已达成稳定治疗剂量;排除肝功能异常、慢性肾功能不全、甲状腺功能亢进者。选择同期因体检需进行CYP2C9、VKORC1基因多态性检测的健康汉族受试者(排除有患病史、服用治疗性药物的体检者)94例,纳入本地区人群基因型分布研究。所有研究对象入院时均已知情并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 临床资料采集 通过查看病历资料及电话咨询等方式收集受试者完整的临床资料,包括性别、年龄、身高、体质量、民族、是否吸烟及合并用药情况(尤其是是否服用肝药酶诱导剂或胺碘酮),并记录患者服用华法林的稳定治疗剂量。

1.2.2 血样采集与基因型分析 抽取受试者外周静脉血2 ml于乙二胺四乙酸二钠(EDTA-Na₂)抗凝管中。应用DNA提取试剂盒(上海百傲科技有限公司,批号:20130314、20130917、20140226、20140709)提取DNA。应用CYP2C9和VKORC1基因多态性检测试剂盒(上海百傲科技有限公司,批号:20130106、20131014、20140517、20141112),采用基因芯片法[包括聚合酶链反应(PCR)、杂交显色、芯片识读、软件扫描分析等步骤]测定受试者基因型。

1.2.3 PT、INR值的检测及计算 该工作由我院检验科完成。以3.8%或3.2%枸橼酸钠溶液为抗凝剂,血液样品与抗凝剂的比例为9:1(V/V)。采血后30 min内,以离心半径15 cm、

转速3 000 r/min离心15 min,分离血浆;将血浆放入CA-7000 F2638型全自动血凝仪(日本Sysmex株式会社)中检测PT值。INR值计算公式:INR=X^C,其中,X为患者血浆PT比值(患者血浆PT值/标准品PT值,以人脑凝血活酶67/40作为标准品);C为所用组织凝血活酶的国际敏感度指数(International sensitivity index, ISI)。

1.2.4 实际稳定治疗剂量的考察 患者服用华法林2~3 d后开始每日或隔日监测INR值,并调整给药剂量,至INR值控制在2.0~3.0范围^[1]内并维持至少2 d。随后,据INR值的稳定性将监测时间间隔延长至数天或1周,当连续3次监测所得的INR值均在控制范围(2.0~3.0)内时,此时所用的剂量即视为华法林的稳定治疗剂量。达成稳定治疗剂量后,可每4周监测1次。若需调整剂量,则应重复上述步骤直至INR值再次稳定于控制范围内。

1.2.5 剂量预测 本研究选择4种药物基因组学稳定治疗剂量预测模型预测华法林的稳定治疗剂量。由国际华法林药物基因组协会(International warfarin pharmacogenetics consortium, IWPC)发布的IWPC、Gage模型是构建于混合种群的预测模型^[12-13],其中IWPC建模人群中约30.4%(1 229/4 043)为亚裔人群,Gage建模人群中约82.6%(838/1 015)为高加索人群;Huang、Miao模型是构建于中国人群的模型,建模人数分别为266和178^[10,14]。4种华法林稳定治疗剂量预测模型公式见表1。应用Excel软件将患者临床资料和基因型资料输入公式计算预测剂量。

表1 4种华法林稳定治疗剂量预测模型公式

Tab 1 4 kinds of warfarin maintenance dose prediction model algorithms

模型	公式
IWPC	剂量(mg/周)=[5.604 4-0.261 4×年龄(×10岁)+0.008 7×身高(cm)+0.012 8×体质量(kg)-0.867 7×VKORC1 A/G-1.697 4×VKORC1 A/A-0.485 4×VKORC1(基因型不明)-0.521 1×CYP2C9*1/*2-0.935 7×CYP2C9*1/*3-1.061 6×CYP2C9*2/*2-1.920 6×CYP2C9*2/*3-2.331 2×CYP2C9*3/*3-0.218 8×CYP2C9(基因型不明)-0.109 2×亚裔-0.276 0×非洲裔-0.103 2×混合种族或种族不明+1.181 6×肝药酶诱导剂-0.550 3×胺碘酮] [†]
Gage	剂量(mg/d)=exp[0.613+0.425×体表面积(m ²)-0.007 5×年龄(岁)+0.156×非洲裔+0.216×目标INR值-0.257×胺碘酮+0.108×吸烟+0.078 4×深静脉栓塞或肺动脉栓塞]
Huang	剂量(mg/d)=exp [0.727-0.007×年龄(岁)+0.384×体表面积(m ²)+0.403×VKORC1 6484T/C+0.554×VKORC1 6484C/C-0.482×CYP2C9*1/*3-1.583×CYP2C9*3/*3]
Miao	剂量(mg/d)=6.22-0.011×年龄(岁)+0.017×体质量(kg)-0.775×CYP2C9*1/*3-4.803×VKORC1 A/A-3.397×VKORC1 G/A

注:exp为指数函数;体表面积(m²)=0.006 1×身高(cm)+0.012 8×体质量(kg)-0.152 9;纳入因素(种族、胺碘酮、肝药酶诱导剂、吸烟、基因型)有则计为1,无则计为0

Note: exp is the exponential function; BSA (m²)=0.006 1×height (cm)+0.012 8×weight (kg)-0.152 9; the factors (race, amiodarone, enzyme inducer, smoker, genotype) are coded as 1 if present (0 otherwise)

1.2.6 统计学方法 应用SPSS 19.0软件对所得数据进行分析、处理。计数资料用频数和百分比表示,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用 χ^2 检验判断CYP2C9及VKORC1-1639G>A基因型频率是否符合Hardy-Weinberg平衡;采用Kruskal-Wallis检验与Mann-Whitney U检验比较不同基因型患者华法林实际稳定治疗剂量间的差异;采用Pearson相关分析、平均绝对误差(MAE)比较模型预测剂量与实际稳定治疗剂量间的相关性;采用Mann-Whitney U检验分别比较不同剂量范围内实际稳定治疗剂量与模型预测剂量间的差异。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 受试者的基本特征及基因型分析

检出 CYP2C9 基因型共 4 种,分别为 CYP2C9*1/*1、*1/*3、*2/*3、*3/*3;检出 VKORC1-1639G>A 基因型共 3 种,分别为 GG 型、GA 型、AA 型。本研究的 234 例受试者中,CYP2C9 野生纯合子*1/*1 型受试者 216 例,突变杂合子*1/*3 型受试者 16 例,*2/*3 型受试者 1 例,突变纯合子*3/*3 型受试者 1 例;*1 等位基因频率为 95.7%,*2 等位基因频率为 0.2%,*3 等位基因频率为 4.1%。VKORC1-1639G>A 野生纯合子 GG 型受试者 6 例,突变杂合子 GA 型受试者 42 例,突变纯合子 AA 型受试者 186 例;G 等位基因频率为 11.5%,A 等位基因频率为 88.5%。 χ^2 检验结果表明,CYP2C9 和 VKORC1-1639G>A 基因频率均符合 Hardy-Weinberg 平衡(χ^2 分别为 1.063、3.413, P 分别为 0.303、0.065),且本研究的 CYP2C9 和 VKORC1-1639G>A 基因频率均符合中国人频率分布特征^[10,14,19]。由于 CYP2C9*2 基因型患者仅 1 例,故不作考察。受试者的基本特征及基因型分析见表 2。

表 2 受试者的基本特征及基因型分析

Tab 2 Baseline clinical characteristics and genotype analysis of the study subjects

参数	结果
例数	234
年龄,岁(范围)	66.9(19~94)
性别	
男,例(%)	157(67.1)
女,例(%)	77(32.9)
体质量,kg(范围)	65(39~95)
身高,cm(范围)	167.7(150~185)
CYP2C9 基因型	
*1/*1,例(%)	216(92.3)
*1/*3,例(%)	16(6.8)
*2/*3,例(%)	1(0.45)
*3/*3,例(%)	1(0.45)
VKORC1-1639G>A 基因型	
GG,例(%)	6(2.6)
GA,例(%)	42(17.9)
AA,例(%)	186(79.5)

2.2 基因型与实际稳定治疗剂量的关系

140 例受试患者的华法林稳定治疗日剂量为 0.60~12.00 mg 不等。其中,CYP2C9*1/*1 型患者华法林实际稳定治疗剂量 [(3.09 ± 1.45) mg/d, $n=129$] 高于 CYP2C9*1/*3 型患者 [(1.67 ± 0.35) mg/d, $n=9$],两者的差异有统计学意义 ($P<0.001$);1 例 CYP2C9*2/*3 型患者的实际稳定治疗剂量为 1.50 mg/d,1 例 CYP2C9*3/*3 型患者的实际稳定治疗剂量仅为 0.60 mg/d,由于此两种基因型患者均只有 1 例,故未与 CYP2C9*1/*1 型患者的实际稳定治疗剂量进行比较。VKORC1-1639G>A AA 型患者的实际稳定治疗剂量 [(2.65 ± 0.91) mg/d, $n=121$] 低于 GA 型患者 [(4.38 ± 1.68) mg/d, $n=16$] 及 GG 型患者 [(8.38 ± 3.28) mg/d, $n=3$],三者间的差异有统计学意义 ($P<0.001$);两两比较结果显示,GG 型与 GA 型、GG 型与 AA 型、GA 型与 AA 型患者实际稳定治疗剂量间的差异均有统计学意义 (P 分别为 0.024、0.003、0.001)。

对 140 例受试患者进行基因型检测得 6 种基因型组合,故进一步分析不同基因型组合患者华法林实际稳定治疗剂量间的差异。结果显示,基因型组合为*1/*1&AA 的患者最多,共 110 例,占 78.6%;*1/*1&GG 型患者(3 例)的平均剂量最高,为 8.38 mg/d,*3/*3&AA 型患者(1 例)的剂量最低,为 0.625 mg/d。CYP2C9 与 VKORC1 不同基因型组合患者华法林稳定治疗剂

量的差异见图 1。

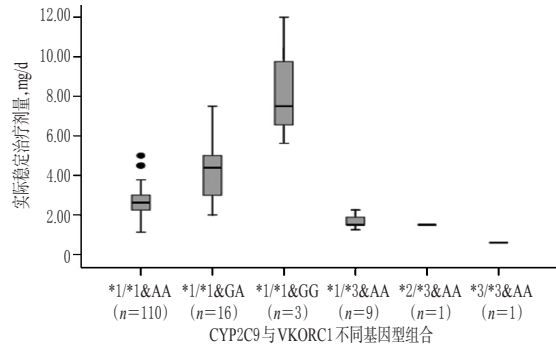


图 1 CYP2C9 与 VKORC1 不同基因型组合患者华法林稳定治疗剂量的差异

注:箱图中最上方、最下方的线段、中间的加粗线段分别表示:对应组合的基因型患者稳定治疗剂量的最大值、最小值及中位值;箱图中圆点为样本数据中的极端值

Fig 1 The difference of warfarin maintenance dose between CYP2C9 and VKORC1 genotypes

Note: Boxplot show vertical lines above and below boxes indicate the minimum and maximum values, and thicker lines in the middle of boxes indicate median value of maintenance dose in corresponding genotype. Each outlier is shown by a dot

2.3 模型预测剂量的准确性验证

结果显示,IWPC、Gage、Huang、Miao 4 种模型的 MAE 分别为 0.52、1.88、0.60、1.04;Pearson 相关分析显示,4 种模型预测剂量与临床实际稳定治疗剂量间均有一定的相关性 (P 均 <0.001),其中,IWPC、Huang、Miao 模型预测剂量与实际剂量的相关性较显著 (R^2 分别为 0.701、0.664、0.605),Gage 模型预测剂量与实际剂量的相关性较弱 ($R^2=0.166$)。各模型预测剂量与实际稳定治疗剂量的相关性见表 3,其散点图见图 2。

表 3 各模型预测剂量与实际稳定治疗剂量的相关性

Tab 3 Correlation of predicted warfarin dose and actual dose

模型	MAE	R^2	P
IWPC	0.52	0.701	<0.001
Gage	1.88	0.166	<0.001
Huang	0.60	0.664	<0.001
Miao	1.04	0.605	<0.001

将实际稳定治疗剂量划分为不同的剂量范围,以进一步分析各模型预测的准确性。当实际稳定治疗剂量 ≤ 2.5 mg/d 时,IWPC、Gage、Huang 模型的预测剂量比实际稳定治疗剂量分别偏高 23.9%、111.7% 和 14.2%,而 Miao 模型预测剂量则偏低 17.2%,差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。当实际稳定治疗剂量为 $>2.5 \sim <5$ mg/d 时,Gage 模型的预测剂量高于实际稳定治疗剂量,Huang、Miao 模型的预测剂量低于实际稳定治疗剂量,差异均有统计学意义 ($P<0.05$),而 IWPC 模型的预测剂量与实际稳定治疗剂量间的差异无统计学意义 ($P=0.700$),表明 IWPC 模型对该剂量范围患者预测的准确性较好。当实际稳定治疗剂量 ≥ 5 mg/d 时,Huang、Miao 模型的预测剂量低于实际稳定治疗剂量,差异均有统计学意义 ($P<0.05$),而 IWPC、Gage 模型预测剂量与实际稳定治疗剂量间的差异无统计学意义 (P 分别为 0.092、0.066),但由于本剂量范围的患者只有 13 例,尚无法有效评价 4 种模型对于该剂量范围患者预测的准确性。不同剂量范围下各模型预测准确性的比较见表 4。

3 讨论

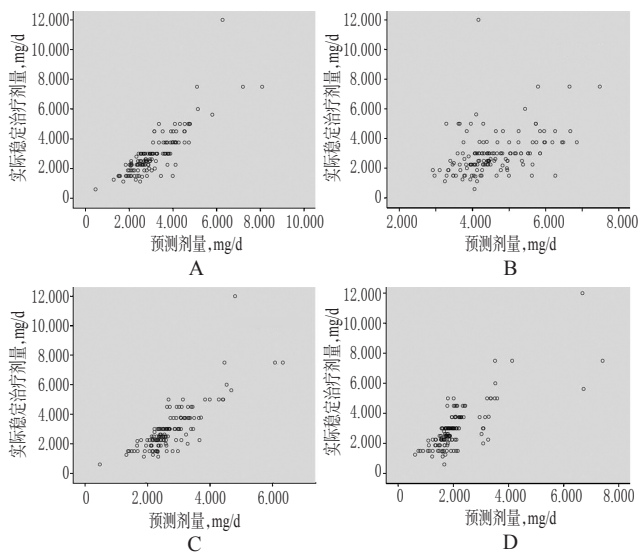


图2 各模型散点图

A.IWPC模型; B.Gage模型; C.Huang模型; D.Miao模型

Fig 2 Scatter plot of 4 models

A.IWPC; B.Gage; C.Huang; D.Miao

表4 不同剂量范围内各模型预测准确性的比较

Tab 4 Comparison of predictive accuracy of the models based on actual dose ranges

剂量范围, mg/d	n	实际稳定治疗剂量, mg/d	模型预测剂量, mg/d			
			IWPC	Gage	Huang	Miao
≤2.5	66	1.97±0.45	2.44±0.60*	4.17±0.66*	2.25±0.48*	1.63±0.62*
>2.5~<5	61	3.35±0.60	3.38±0.60	4.93±0.82*	2.85±0.38*	2.08±0.40*
≥5	13	6.24±2.02	5.24±1.30	4.91±1.30	4.43±1.00*	4.06±1.76*

注:与实际稳定治疗剂量比较, *P<0.05

Note: vs. actual maintenance dose, *P<0.05

华法林在不同种族患者中的使用剂量有明显差异,我国汉族患者的平均华法林稳定治疗剂量低于高加索患者^[20],这可能与CYP2C9和VKORC1基因多态性分布的种族差异有关。CYP2C9基因在高加索人群中位基因*1、*2和*3的基因频率分别为83%、12%和5%^[21];Huang SW等^[10]对266例我国汉族人群的研究发现,其对应的基因频率分别为94.9%、0和5.1%。本研究考察的234例受试者CYP2C9*1、*2和*3的基因频率分别为95.7%、0.2%和4.1%,与多数研究结果一致。目前,以汉族人群为对象的研究中少有对CYP2C9*2基因型的报道,本研究中也仅检测到1例CYP2C9*2/*3型患者。VKORC1基因在高加索人群中以GA+GG型为主(83.5%),AA型相对较少(16.5%)^[22];而在汉族人群的分布情况则相反,Miao L等^[14]对178例我国汉族人群的研究发现,该基因AA型占83.5%,GA+GG型占16.5%。本研究234例受试者中AA型为79.5%,GA+GG型为20.5%。从研究结果可以看出,汉族人群与高加索人群在CYP2C9基因多态性分布频率上没有明显差异,但两者VKORC1基因多态性的分布频率则有明显不同。

患者对华法林每日需求剂量的个体差异中,约35%~50%的差异是由CYP2C9和VKORC1基因多态性所造成的^[8,18]。在大量研究确证其重要性的基础上,美国食品与药物管理局(FDA)分别于2007、2010年在华法林药品说明书中添加并修订了这两种基因的相关信息,建议医师为患者提供基因检测的机会,并根据CYP2C9和VKORC1基因多态性计算华法林的使用剂量^[23]。然而,临床实践指南并不推荐华法林处方前的基因型鉴定,因为目前尚没有足够的随机临床试验数据支持,

故未将其纳入临床常规实践。另有几项前瞻性研究和随机对照试验表明,未发现基因型鉴定对抗凝治疗有显著的改善作用^[24-26],但这些研究也存在样本量不足、剂量算法差异及基因型检测策略不同等问题。2013年,美国《新英格兰医学杂志》上刊登了两篇关于基因预测模型的随机前瞻性研究——EU-PACT试验和COAG试验^[27-28],但这两项研究得出的结论是不一致的。前者研究表明,基因型指导华法林使用剂量优于临床数据指导华法林使用剂量,而后者研究则发现,两种剂量指导方式的临床效果并没有显著差异。因此,在临床上推荐按基因型指导华法林用药仍存有一定争议。

本研究回顾性分析了CYP2C9和VKORC1基因多态性与临床华法林稳定治疗剂量的关系。研究结果表明,140例患者的华法林稳定治疗日剂量为0.60~12.00 mg不等;CYP2C9*1/*1型患者的平均剂量为(3.09±1.45)mg/d,比CYP2C9*1/*3型患者高46.0%,1例CYP2C9*3/*3型患者的剂量最低,仅为0.60 mg/d;VKORC1 GG型患者的平均剂量最高,为(8.38±3.28) mg/d,AA型患者最低,为(2.65±0.91)mg/d。本研究同时对CYP2C9与VKORC1基因型不同组合对华法林稳定治疗剂量的影响进行分析。结果显示,*1/*1&GG混合型患者的平均剂量最高,为8.38 mg/d,1例*3/*3&AA混合型患者的剂量最低,为0.625 mg/d;140例患者中有78.6%的患者为*1/*1&AA混合型,这与雷兆锦等^[29]关于这两种不同基因型组合与华法林平均日剂量关系的Meta分析结果相近。

近年来,许多研究团队将基因型与其他相关影响因素联系在一起,建立基于基因组学的华法林剂量预测模型,并对模型公式进行前瞻性随机抽样或回顾性验证。2005年,Sconce EA等^[9]纳入CYP2C9、VKORC1、身高和年龄等因素建立的剂量预测公式,可解释约55%华法林稳定治疗剂量的个体差异,且其预测剂量与实际稳定治疗剂量呈正相关($r=0.800, P<0.001$)。2008年,Gage BF等^[12]建立了包含CYP2C9、年龄、体表面积、目标INR值、胺碘酮等因素的剂量公式,可解释约53.1%华法林稳定治疗剂量的个体差异;随后的EU-PACT试验也肯定了Gage模型的临床应用价值^[27]。然而,与EU-PACT试验形成鲜明对比的是,COAG试验同样选用Gage模型,但其结果却显示,基因型指导的华法林剂量预测未能显著改善抗凝治疗的疗效^[28],这可能与两项研究入选的人群有关。与COAG试验不同,EU-PACT试验纳入人群的年龄较大(中位年龄67.3岁),且98.5%为白种人。2009年,IWPC纳入较全面的因素构建了迄今为止样本量最大的剂量预测模型,可解释约31.4%华法林稳定治疗剂量的个体差异,并随机选取1 009例患者进行验证。结果表明,对于周剂量<21 mg和>49 mg的患者,该模型相比单纯的临床因素计算公式及固定剂量法更具预测优势^[13]。本研究选取IWPC、Gage、Huang、Miao模型对140例患者的预测剂量进行回顾性验证,结果显示4种模型的预测剂量与临床实际稳定治疗剂量间均有一定的相关性($P<0.001$)。

进一步汇总、分析患者的稳定治疗剂量数据,其中极端低剂量患者1例(0.60 mg/d),极端高剂量患者13例(≥5 mg/d),90%的患者剂量维持在0.625~5 mg/d范围内,故将实际稳定治疗剂量分成≤2.5、>2.5~<5和≥5 mg/d等3个剂量范围,以探讨各剂量模型对不同剂量范围患者预测的准确性。结果表明,IWPC模型对>2.5~<5 mg/d剂量范围患者的预测准确性更好($P=0.700$)。我国患者对华法林较为敏感,且模型中纳入≥5 mg/d剂量范围的患者过少,尚无法有效判断这4种模型对该剂量范围人群预测的准确性;而Gage模型则是构建于混

合种族的模型,83%的研究对象为高加索人群,这可能是该模型针对我国汉族人群预测准确性不佳的主要原因。

在华法林抗凝治疗中还需要考虑合并用药对华法林药动学的影响^[9]。如肝药酶诱导剂可加速其经肝脏代谢的速率,加快对华法林的清除,从而抑制其抗凝作用;胺碘酮可抑制华法林的代谢及清除,从而增强其抗凝作用。因此,要建立科学的华法林剂量预测模型,应纳入患者合并用药这一因素。本研究选取的患者平均年龄66.9岁,合并用药者较多。在4种剂量预测模型中,Huang、Miao模型未考虑合并用药的影响;Gage模型虽将合并用药纳入到考察因素中,但主要针对高加索人群;而IWPC模型则综合考虑了合并用药及种族人群,是4种模型中针对本研究对象在剂量预测方面最具优势的模型。

综上所述,IWPC剂量预测模型对大部分我国汉族患者的剂量预测具有一定优势,尤其是对稳定治疗剂量在 $>2.5\sim<5$ mg/d范围内的患者而言,具有更好的临床实用性,但仍需进行更大样本量的前瞻性研究加以验证。此外,对极端低剂量及极端高剂量患者预测的准确性也有待于更多的临床数据加以证明。

参考文献

[1] 中华医学会心血管病学分会,中国老年学学会心脑血管病专业委员会.华法林抗凝治疗的中国专家共识[J].中华内科杂志,2013,52(1):76.

[2] Jorgensen AL, FitzGerald RJ, Oyee J, et al. Influence of CYP2C9 and VKORC1 on patient response to warfarin: a systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2012, doi:10.1371/journal.pone.0044064.

[3] Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, et al. Oral anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines[J]. *Chest*, 2012, doi:10.1378/chest.11-2292.

[4] Wysowski DK, Nourjah P, Swartz L. Bleeding complications with warfarin use: a prevalent adverse effect resulting in regulatory action[J]. *Arch Intern Med*, 2007, 167(13):1414.

[5] Kimmel SE, French B, Anderson JL, et al. Rationale and design of the clarification of optimal anticoagulation through genetics trial[J]. *Am Heart J*, 2013, 166(3):435.

[6] Yang J, Chen Y, Li X, et al. Influence of CYP2C9 and VKORC1 genotypes on the risk of hemorrhagic complications in warfarin-treated patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(4):234.

[7] Lam MP, Cheung BM. The pharmacogenetics of the response to warfarin in Chinese[J]. *Brit J Clin Pharmacol*, 2012, 73(3):340.

[8] Lanham KJ, Oestreich JH, Dunn SP, et al. Impact of genetic polymorphisms on clinical response to antithrombotics[J]. *Pharmacogenomics Pers Med*, 2010, 3:87.

[9] Sconce EA, Khan TI, Wynne HA, et al. The impact of CYP2C9 and VKORC1 genetic polymorphism and patient characteristics upon warfarin dose requirements: proposal for a new dosing regimen[J]. *Blood*, 2005, 106(7):2329.

[10] Huang SW, Chen HS, Wang XQ, et al. Validation of VKORC1 and CYP2C9 genotypes on interindividual warfarin maintenance dose: a prospective study in Chinese

patients[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2009, 19(3):226.

[11] Caraco Y, Blatnick S, Muszkat M. CYP2C9 genotype-guided warfarin prescribing enhances the efficacy and safety of anticoagulation: a prospective randomized controlled study[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2008, 83(3):460.

[12] Gage BF, Eby C, Johnson JA, et al. Use of pharmacogenetic and clinical factors to predict the therapeutic dose of warfarin[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2008, 84(3):326.

[13] International Warfarin Pharmacogenetics Consortium, Klein TE, Altman RB, et al. Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(8):753.

[14] Miao L, Yang J, Huang C, et al. Contribution of age, body, weight, and CYP2C9 and VKORC1 genotype to the anticoagulant response to warfarin: proposal for a new dosing regimen in Chinese patients[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2007, 63(12):1135.

[15] Chen J, Shao L, Gong L, et al. A pharmacogenetics-based warfarin maintenance dosing algorithm from northern Chinese patients[J]. *PLoS One*, 2014, 9(8):e105250.

[16] Hamberg AK, Dahl ML, Barban M, et al. A PK-PD model for predicting the impact of age, CYP2C9, and VKORC1 genotype on individualization of warfarin therapy[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2007, 81(4):529.

[17] Millican EA, Lenzini PA, Milligan PE, et al. Genetic-based dosing in orthopedic patients beginning warfarin therapy[J]. *Blood*, 2007, 110(5):1511.

[18] Wadelius M, Chen LY, Lindh JD, et al. The largest prospective warfarin-treated cohort supports genetic forecasting[J]. *Blood*, 2009, 113(4):784.

[19] 张海燕,罗万慰,方焕荣,等.VKORC1、CYP2C9、CYP4F2、EPHX1基因多态性对华法林剂量的影响[J]. *中国药房*, 2012, 23(34):3201.

[20] 杜宇奎,张总刚,唐和年.华法林维持剂量与不同民族VKORC1和CYP2C9基因多态相关性研究[J]. *国际外科学杂志*, 2006, 33(5):393.

[21] Aquilante CL, Langae TY, Lopez LM, et al. Influence of coagulation factor, vitamin K epoxide reductase complex subunit 1, and cytochrome P₄₅₀2C9 gene polymorphisms on warfarin dose requirements[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2006, 79(4):291.

[22] Scott SA, Khasawneh R, Peter I, et al. Combined CYP2C9, VKORC1 and CYP4F2 frequencies among racial and ethnic groups[J]. *Pharmacogenomics*, 2010, 11(6):781.

[23] U.S Food and Drug Administration. *Table of pharmacogenomic biomarkers in drug labeling*[EB/OL].[2015-07-29]. <http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm>.

[24] Anderson JL, Horne BD, Stevens SM, et al. Randomized trial of genotype-guided versus standard warfarin dosing in patients initiating oral anticoagulation[J]. *Circulation*, 2007, 116(22):2563.

[25] Burmester JK, Berg RL, Yale SH, et al. A randomized controlled trial of genotype-based Coumadin initiation[J].

健康效用评价的影响因素分析^Δ

伍红艳^{1*}, 刘国恩^{2,3}, 官海静³(1.贵州医科大学医药卫生管理学院, 贵阳 550004; 2.北京大学国家发展研究院, 北京 100080; 3.北京大学中国卫生经济研究中心, 北京 100871),

中图分类号 R956 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)11-1450-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.11.03

摘要 目的:分析健康效用评价的影响因素,为关注亚组人群健康偏好的卫生决策者、制药企业等提供参考,并为成本-效用分析中选择合适人群来测量健康偏好提供依据。方法:选取贵州省内年满16周岁的城市及农村人群各240例作为受访者,采用时间权衡法直接测量欧洲五维健康量表部分状态的效用值,构建计量模型,分析受访者年龄、性别、民族、受教育程度、医疗保险、自身健康状况等因素对所有健康状态及轻度、中度、重度状态的影响。结果:共发放481份问卷,回收有效问卷467份,有效率为97.09%。女性、少数民族、年龄较大、有医疗保险、患有经医师诊断的慢性病或过去1个月健康状况较差的受访者给予健康状态效用较高的评价,而没有配偶或与配偶分居、受教育水平偏低的受访者则给予较低的评价。结论:受访者的个人特征对其在评价健康效用时存在显著影响,相关研究应根据需要选择合适的偏好来源。

关键词 健康效用;时间权衡法;欧洲五维健康量表;影响因素;质量调整生命年

Analysis on Influential Factors of Health Utility Evaluation

WU Hongyan¹, LIU Guoen^{2,3}, GUAN Haijing³(1.School of Medicine and Health Management, Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China; 2.National Development Institute, Peking University, Beijing 100080, China; 3.China Center for Health Economic Research, Peking University, Beijing 100871, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To analyze influential factors of health utility evaluation, so as to provide reference for policy-makers, pharmaceutical companies and other relevant organizations prioritized in improving the quality of life for specific groups of people, and to provide supports to researchers to find the appropriate people to elicit the preferences for health states. METHODS: 240 urban respondents and 240 country respondents aged more than 16 were selected from Guizhou province. Utility values for a subset of health states defined by the EQ-5D descriptive system were directly elicited by applying Time trade-off technique. Linear regression models were used to estimate the effect of individual characteristics as age, gender, race, educational level, insurance status, health conditions on all health states, mild, medium and severe states. RESULTS: A total of 481 questionnaires were sent out and 467 valid questionnaires were collected with the effective rate of 97.09%. Higher valuations were given by respondents who were the female, belonging to the minority group, elder person, with health insurance, with chronic disease diagnosed by the doctor, or with a poor health status at the past month. However, the respondents living themselves, with low educational level assigned lower valuations. CONCLUSIONS: Utilities for health states are influenced by respondent's characteristics significantly. It is very important for the research to choose the appropriate people to elicit the preferences for health states.

KEYWORDS Health utility; Time trade-off; EQ-5D; Influential factors; QALYs

Genet Med, 2011, 13(6):509.

[26] Wang M, Lang X, Cui S, *et al.* Clinical application of pharmacogenetic-based warfarin-dosing algorithm in patients of Han nationality after rheumatic valve replacement: a randomized and controlled trial[J]. *Int J Med Sci*, 2012, 9(6):472.

[27] Pirmohamed M, Burnside G, Eriksson N, *et al.* A randomized trial of genotype-guided dosing of warfarin[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(24):2 294.

[28] Kimmel SE, French B, Kasner SE, *et al.* A pharmacogenetic versus a clinical algorithm for warfarin dosing[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(24):2 283.

[29] 雷兆锦,张瑞麟,李忠东.CYP2C9和VKORC1-1639G>A不同基因型组合与华法林平均日剂量相关性的Meta分析[J]. *中国新药杂志*, 2014, 23(10):1 154.

[30] Zhong SL, Yu XY, Liu Y, *et al.* Integrating interacting drugs and genetic variations to improve the predictability of warfarin maintenance dose in Chinese patients[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2012, 22(3):176.

(收稿日期:2015-12-18 修回日期:2016-02-26)

(编辑:张元媛)

本栏目协办

南京正大天晴制药有限公司

地址:江苏省南京市玄武区长江路188号德基大厦22层
电话:025-86816983 邮编:210018

Δ基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.71463007、71273015);贵州省科技计划课题(No.黔科合SY字[2013]3068号)

*副教授,博士。研究方向:药物经济学、卫生经济学、卫生事业管理。电话:0851-86908318。E-mail:why376570155@126.com