

中国人群CYP4F2基因多态性对华法林维持剂量影响的系统评价[△]

史长城^{1*}, 田 港², 楼 江¹, 严 伟^{1#}(1. 杭州市第一人民医院药学部, 杭州 310006; 2. 浙江中医药大学人事处, 杭州 310053)

中图分类号 R971 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)27-3803-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.27.22

摘要 目的: 系统评价中国人群CYP4F2基因多态性对华法林维持剂量的关系, 以为临床治疗提供循证参考。方法: 计算机检索Cochrane图书馆、PubMed、EMBASE、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库和万方数据库, 收集中国人群CYP4F2基因多态性对华法林维持剂量关系的研究, 提取资料并进行质量评价后, 采用Rev Man 5.0统计软件进行Meta分析。结果: 共纳入13项研究, 合计2 958例患者, 基因检测结果分为TT、CT和CC型。Meta分析结果显示, CYP4F2的3种基因型华法林稳定剂量的关系为: TT型>CT型>CC型, 各组间比较差异均有统计学意义。结论: 中国人群CYP4F2基因多态性对华法林维持剂量有显著相关性。受纳入研究方法学质量的限制, 该结论有待大样本、高质量的研究进一步验证。

关键词 华法林; CYP4F2; 基因多态性; 系统评价; 维持剂量

Effect of CYP4F2 Gene Polymorphism on Warfarin Maintenance Dose in Chinese Population: a Systematic Review

SHI Chang-cheng¹, TIAN Gang², LOU Jiang¹, YAN Wei¹(1. Dept. of Pharmacy, First People's Hospital of Hangzhou, Hangzhou 310006, China; 2. Dept. of Human Resources, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematic review the relationship between CYP4F2 gene polymorphism and warfarin maintenance dose in Chinese population, and to provide evidence-based reference for clinical treatment. METHODS: Retrieved from Cochrane library, PubMed, EMBASE, CJFD, VIP and Wanfang database, studies about the relationship between CYP4F2 gene polymorphism and warfarin maintenance dose in Chinese population were collected, and Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.0 statistics software. RESULTS: A total of 13 studies were included, involving 2 958 patients. The type of gene was type TT, type CT and type CC. Results of Meta-analysis showed the relationship between 3 gene polymorphism and warfarin maintenance dose was type TT>type CT>type CC, and there were significant differences among groups. CONCLUSIONS: CYP4F2 gene polymorphism in Chinese population has significant correlation with warfarin maintenance dose. However, due to the limit of methodological quality, large-scale and high quality studies are required for further validation of the conclusions.

KEYWORDS Warfarin; CYP4F2; Gene polymorphism; Systematic review; Maintenance dose

华法林是目前临床上应用最广泛的口服抗凝药, 主要用于心脏瓣膜置换术后、心房颤动、肺栓塞以及深静脉血栓患者的抗凝治疗^[1]。该药治疗窗窄, 剂量变异性大, 抗凝过度易导致出血, 抗凝不足又易发生栓塞。

随着药物基因组学的发展, 许多基因被发现与华法林代谢密切相关, 其中包括早先发现并已得到确实验证的VKORC1与CYP2C9^[2]。新近研究发现, CYP4F2基因多态性与华法林维持剂量亦存在相关性。CYP4F2被认为是继VKORC1、CYP2C9基因之后的第3种可以影响华法林给药剂量的基因^[3]。近年来, 国内外多项研究报道了针对中国人群CYP4F2基因多态性与华法林剂量相关性的研究, 但尚未得到

一致的结论。因此, 笔者采用Meta分析的方法系统评价了中国人群CYP4F2基因多态性与华法林维持剂量的相关性, 以为临床华法林剂量调整及其遗传药理学研究提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

计算机检索Cochrane图书馆、PubMed、EMBASE、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库和万方数据库; 检索时限均为各数据库建库起至2014年8月。中文检索式为:“(CYP4F2 or 多态性 or 基因型)和(华法林 or 华法令)”；英文检索式为:“(CYP4F2 or Polymorphism or Genotype)and (Warfarin)”。此外, 通过查阅综述文献的参考文献追踪相关文献。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 研究类型 国内外公开发表的关于中国人群CYP4F2基因多态性与华法林维持剂量关系的研究。语种限定为中文和英文。

1.2.2 研究对象 长期口服华法林抗凝治疗的患者; 限定为中国人群, 年龄、性别不限。同时, 患者需经CYP4F2基因型检测, 检测方法不限。

[△] 基金项目: 浙江省药学会医院药学专项科研资助项目(No.2014ZYY18)

* 药师, 硕士。研究方向: 循证药学与临床药学。E-mail: cpushicc@163.com

通信作者: 主任药师。研究方向: 医院药学。E-mail: yanwei_115@163.com

1.2.3 干预措施 按照基因检测结果,将患者分为CC型、CT型及TT型,其中CC型为野生型,CT型及TT型为突变型。

1.2.4 结局指标 不同基因型组间华法林维持剂量比较:①CC型与CT型;②CC型与TT型;③CT型与TT型;④CC型与CT+TT型。

1.2.5 排除标准 ①研究人群为非中国人或种族资料不清;②重复发表或数据无法提取;③综述型文章或病例报道。

1.3 资料提取与方法学质量评价

由两位评价者按照纳入标准独立筛选文献、提取数据并进行交叉核对,如有不同意见则通过讨论解决。经讨论后决定提取以下资料:患者年龄、性别、国际标准化比值(INR)、试验设计、基因型、合并用药情况、华法林稳定剂量。以美国国立卫生研究院-人类基因组研究所(NHI-NHGRI)研究工作组2007年制定的遗传关联性研究报告规范^[4]为基础,并依据文献^[5]选取其中14条标准用于遗传关联性研究的质量评价,具体包括:(1)计算把握度;(2)对照组特征;(3)病例组特征;(4)连锁不平衡检测;(5)多态性的鉴定;(6)计算错误率;(7)哈迪-温伯格(Hardy-weinberg)平衡;(8)盲法;(9)多重检验校正;(10)协变量调整;(11)危险因素分析;(12)人群分层分析;(13)重复性;(14)功能验证性试验。各条标准均以“是”(满足此条标准)、“否”(不满足)和“不清楚”(文献中未提及)评价,对纳入分析的每篇文献逐条进行评价,由两位评价者分别独立评价,如有不同意见则通过讨论或由第三方解决。

1.4 统计学方法

采用Cochrane协作网提供的Rev Man 5.0统计软件进行Meta分析。采用 χ^2 检验进行异质性检验。若 $P>0.05$, $I^2<50\%$,说明各研究间无统计学异质性,则采用固定效应模型进行分析;反之,说明各研究间有统计学异质性,则采用随机效应模型进行分析。对结果测量的度量衡单位相同的连续变量采用均数差(MD)及其95%可信区间(CI)表示。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入研究基本信息及方法学评价结果

按照检索策略,本研究共检索到661篇相关文献,通过阅读题目、摘要及全文,按照纳入与排除标准,最终获得13篇(项)研究^[6-18],其中4篇为英文^[6,8-9,12],9篇为中文^[7,10-11,13-18],合计2 958例患者。所有研究均为队列研究,各研究样本量为85~488例;除2项研究外^[12,17],其余研究均报道了INR,其上、下限分别为3.0和1.5;共有9项研究不允许合并使用与华法林存在相互作用的药品^[6-7,11-17],分别有2项研究允许合并用药^[10,18]或未报道^[8-9];所有研究均报道了各基因型的比例。

纳入文献均未根据等位基因的出现频率及把握度进行样本量的计算;1篇文献试验组和对照组特征描述不充分^[11];纳入文献均未进行连锁不平衡分析;11篇文献给出了多态性的鉴定序列或序列结果图,可以说明多态性的鉴定结果^[6-8,10,12-18];2篇文献用相同或不同方法进行了基因型结果的检测^[12,17];3篇文献未进行Hardy-Weinberg平衡检测^[7,9,13];所有文献均未描述是否采用盲法;纳入文献均未进行多重检验校正和协变量调整;7篇文献进行了危险因素分析^[6,8,10,12,15-16,18];纳入文献均未进行人群分层分析;纳入文献均未进行功能检测。

2.2 Meta分析结果

2.2.1 CC型与CT型 12项研究报道了CC型与CT型华法林

维持剂量的关系^[7-18]。各研究间有统计学异质性($P<0.001$, $I^2=80\%$),采用随机效应模型进行分析,详见图1。Meta分析结果显示,CC型患者华法林维持剂量显著低于CT型,差异有统计学意义[MD=0.38,95%CI(0.19,0.56), $P<0.001$]。

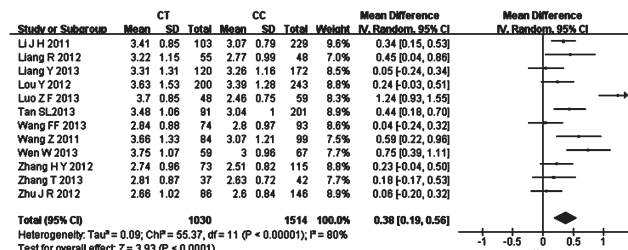


图1 CC型与CT型患者华法林维持剂量比较的Meta分析森林图

Fig 1 Forest plot of Meta-analysis of warfarin maintenance dose in type CC and CT patients

2.2.2 CC型与TT型 12项研究报道了CC型与TT型华法林维持剂量的关系^[7-18]。各研究间有统计学异质性($P=0.01$, $I^2=53\%$),采用随机效应模型进行分析,详见图2。Meta分析结果显示,CC型患者华法林维持剂量显著低于TT型,差异有统计学意义[MD=0.76,95%CI(0.51,1.01), $P<0.001$]。

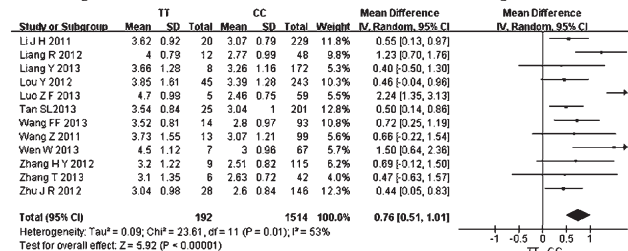


图2 CC型与TT型患者华法林维持剂量比较的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of warfarin maintenance dose in type CC and TT patients

2.2.3 CT型与TT型 12项研究报道了CT型与TT型华法林维持剂量的关系^[7-18]。各研究间无统计学异质性($P=0.51$, $I^2=0$),采用固定效应模型进行分析,详见图3。Meta分析结果显示,CT型患者华法林维持剂量显著低于TT型,差异有统计学意义[MD=0.38,95%CI(0.22,0.55), $P<0.001$]。

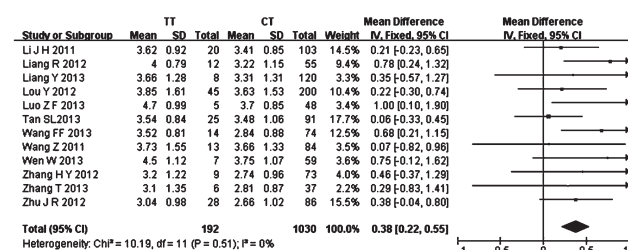


图3 CT型与TT型患者华法林维持剂量比较的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of warfarin maintenance dose in type CT and TT patients

2.2.4 CC型与CT+TT型 笔者还比较了CC型与CT+TT型华法林维持剂量的差别。共3项研究报道了CC型与CT+TT型华法林维持剂量的关系^[6,8,12]。各研究间无统计学异质性($P=0.37$, $I^2=0$),采用固定效应模型进行分析,详见图4。

Meta分析结果显示,CT+TT型患者华法林维持剂量显著高于CC型,差异有统计学意义[MD=0.45,95%CI(0.30,0.60), $P<0.001$]。

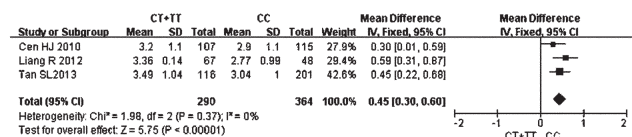


图4 CC型与CT+TT型患者华法林维持剂量比较的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of warfarin maintenance dose in type CC and CT+TT patients

3 讨论

本次系统评价显示,CYP4F2基因多态性与华法林维持剂量存在显著相关性,其中突变型(CT或TT型)基因华法林维持剂量均显著高于野生型(CC型)基因。此外,在突变型基因中,突变纯合型TT型基因华法林维持剂量显著高于突变杂合子型CT型基因。研究发现,CYP4F2为维生素K₁的单氧酶,可氧化底物生成 ω -羟基衍生物,而不同基因型对维生素K₁代谢活性不同,其中CC型代谢活性最高,TT型最低,CT型介于两者之间^[19]。CYP4F2突变可使酶活性下降,从而减少维生素K₁的代谢,使维生素K₁浓度升高,导致抗凝作用减弱,因此需要服用更大剂量的华法林以达到相同的抗凝效果。

在解释基因型与表型相关性的研究时,必须非常谨慎。VKORC1、CYP2C9等其他基因均会影响华法林的给药剂量^[20],如何排除它们的影响,单独研究CYP4F2基因多态性与华法林维持剂量的相关性,可能成为此类研究的发展方向。此外,对华法林给药剂量的影响不单单只有基因多态性,还有其他非遗传因素,如患者的性别、体质量、疾病、合并用药等。受纳入研究自身限制,无法对这些因素进行逐一分析,期待进一步的试验能综合考虑患者的遗传因素及非遗传因素的影响。此外,本次系统评价还存在如下局限性:首先,纳入研究没有统一的试验设计方法和基因型检测方法;其次,各研究没有统一INR值;最后,纳入文献只有中、英文文献,纳入病例较少,这些都使得本系统评价结果产生一定的偏倚。

综上所述,中国人群CYP4F2基因多态性与华法林维持剂量有显著相关性,临床给药时可关注患者基因类型制订个性化给药方案。受纳入研究方法学质量的限制,该结论有待大样本、高质量的研究进一步验证。

参考文献

[1] Hirsh J, Fuster V, Ansell J, et al. American heart association/American college of cardiology foundation guide to warfarin therapy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 41(9): 1 633.

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

[3] Caldwell MD, Awad T, Johnson JA, et al. CYP4F2 genetic variant alters required warfarin dose[J]. *Blood*, 2008, 111(8): 4 106.

[4] Chanock SJ, Manolio T, Boehnke M, et al. Replicating genotype-phenotype associations[J]. *Nature*, 2007, 447 (7 145): 655.

[5] Flores C, Pino-Yanes Mdel M, Villar J. A quality assessment of genetic association studies supporting susceptibili-

ty and outcome in acute lung injury[J]. *Crit Care*, 2008, 12(5): R130.

[6] Cen HJ, Zeng WT, Leng XY, et al. CYP4F2rs2108622: a minor significant genetic factor of warfarin dose in Han-Chinese patients with mechanical heart valve replacement[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2010, 70(2): 234.

[7] 李劫慧.瓣膜置换术后患者华法林用量与CYP4F2单核苷酸多态性的相关性研究[D].南昌:南昌大学, 2011.

[8] Liang R, Li L, Li C, et al. Impact of CYP2C9*3, VKORC1-1639, CYP4F2rs2108622 genetic polymorphism and clinical factors on warfarin maintenance dose in Han-Chinese patients[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2012, 34 (1): 120.

[9] Liang Y, Chen Z, Guo G, et al. Association of genetic polymorphisms with warfarin dose requirements in Chinese patients[J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2013, 17(12): 932.

[10] 楼莹.中国汉族人群华法林稳定剂量预测模型研究[D].北京:北京协和医学院, 2012.

[11] 罗志方,江美兰,章祖雄.基因多态性对华法林抗凝治疗维持剂量的影响[J].江西医药, 2013, 48(4): 312.

[12] Tan SL, Li Z, Zhang W, et al. Cytochrome P₄₅₀ oxidoreductase genetic polymorphisms A503V and rs2868177 do not significantly affect warfarin stable dosage in Han-Chinese patients with mechanical heart valve replacement[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2013, 69(10): 1 769.

[13] 王芳芳,郭心灵,李菲菲,等.基于华法林药物基因组学的临床用药模型建立[J].分子治疗与诊断杂志, 2013, 4 (2): 89.

[14] 王贞,杨冬,李艳莲,等.细胞色素P₄₅₀酶4F2基因多态性对华法林剂量的影响[J].广东医学, 2011, 32(23): 3 091.

[15] 闻武,黄烽,杨丽梅,等.CYP2C9*3, VKORC1-1639 G>A和CYP4F2rs2108622基因多态性对华法林剂量的影响[J].中国胸心血管外科临床杂志, 2013, 20(4): 375.

[16] 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): 3 201.

[17] 张婷.福建汉族人群华法林药物基因CYP2C9、VKORC1及CYP4F2基因多态性与华法林剂量之间关系的探讨[D].福州:福建医科大学, 2013.

[18] 朱君荣,魏萌,朱余兵,等.CYP4F2、CYP2C9和VKORC1基因多态性对中国汉族非瓣膜性房颤患者使用华法林剂量的影响[J].中国药房, 2012, 23(44): 4 161.

[19] McDonald MG, Rieder MJ, Nakano M, et al. CYP4F2 is a vitamin K₁ oxidase: an explanation for altered warfarin dose in carriers of the V433M variant[J]. *Mol Pharmacol*, 2009, 75(6): 1 337.

[20] Perera MA, Cavallari LH, Limdi NA, et al. Genetic variants associated with warfarin dose in African-American individuals: a genome-wide association study[J]. *Lancet*, 2010, 382(9 894): 790.

(收稿日期:2014-11-09 修回日期:2015-06-24)

(编辑:申琳琳)