

· 临床研究 ·

药物基因组学方程对中国患者低强度华法林抗凝治疗剂量的预测效果分析

王红娟, 刘 瑜, 杨 洁, 徐 斌, 李 洪, 尹 彤

(解放军总医院老年心血管病研究所, 北京 100853)

【摘要】目的 在接受低强度华法林抗凝治疗的中国患者人群中, 验证华法林药物基因组学剂量预测方程的效果。**方法** 在接受低强度华法林抗凝治疗(目标国际标准化比值 INR 为 1.6 至 2.5)的 226 例中国患者人群中, 分别比较已公开发表并符合本研究入选标准的药物基因组学方程的效果。效果评估指标包括剂量预测值位于实际值 20%界限内的患者比例(20%界限内的患者比例)以及剂量预测值与实际值之间绝对误差的平均值(MAE)。**结果** 8 个入选的药物基因组学方程的平均 MAE 为 (0.87 ± 0.17) mg/d [$(0.73 \sim 1.17)$ mg/d], 平均 20%界限内的患者比例为 $(43.8\% \pm 8.1\%)$ ($29.1\% \sim 52.1\%$)。配对比较显示, 来自亚洲人群的方程的预测效果明显优于来自高加索人群的方程(OR: 1.61~3.36, $P \leq 0.02$); 加入 INR 值或 CYP4F2*3 的方程较未加入的方程预测效果更好[加入 INR 的 OR: 1.71($1.08 \sim 2.72$), $P = 0.029$; 加入 CYP4F2*3 的 OR: 2.67($1.41 \sim 5.05$), $P = 0.004$]。**结论** 来自亚洲人群, 或者整合 3 个基因变异型和 INR 反应性的药物基因组学方程能更好地预测接受低强度抗凝治疗的中国患者人群的华法林剂量。

【关键词】 华法林; 药物基因组学方程; 基因多态性

【中图分类号】 R972; R96

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2012.00150

Performance of pharmacogenetic algorithms in dose prediction in Chinese patients under low intensity warfarin anticoagulation

WANG Hongjuan, LIU Yu, YANG Jie, XU Bin, LI Yang, YIN Tong

(Institute of Geriatric Cardiology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【Abstract】 Objective To validate the performance of multiple warfarin pharmacogenetic algorithms in Chinese patients under low intensity warfarin anticoagulation. **Methods** We sought to compare the performances of 8 eligible pharmacogenetic algorithms in a cohort of Chinese patients ($n = 282$) under low intensity warfarin anticoagulation with target international normalized ratio (INR) ranged from 1.6 to 2.5. The performance of each algorithm was evaluated by calculating the percentage of patients whose predicted dose fell within 20% of their actual therapeutic dose (percentage within 20%), and the mean absolute error (MAE) between each predicted dose and actual stable dose. **Results** In the entire cohort, the pharmacogenetic algorithms could predict warfarin dose with the average MAE of (0.87 ± 0.17) mg/d ($0.73 \sim 1.17$ mg/d), and the average percentage within 20% of $(43.8\% \pm 8.1\%)$ ($29.1\% \sim 52.1\%$). By pairwise comparison, warfarin dose prediction was significantly more accurate with the algorithms derived from Asian patients ($48.6\% \sim 50.0\%$) than those from Caucasian patients ($29.1\% \sim 39.7\%$; OR: 1.61~3.36, $P \leq 0.02$). Algorithms with additional covariates of INR values or CYP4F2*3 performed better than those without the covariates (adding INR: OR = 1.71 ($1.08 \sim 2.72$), $P = 0.029$; adding CYP4F2*3: OR = 2.67($1.41 \sim 5.05$), $P = 0.004$). **Conclusions** Algorithms derived from Asian patients ($48.6\% \sim 50.0\%$) can predict more accurately than those from Caucasian patients in the Chinese patients. Construction of a refinement pharmacogenetic algorithm integrating 3 genotypes (CYP2C9, VKORC1 and CYP4F2) and INR data should be warranted to improve the warfarin dose prediction in such patients.

【Key words】 Warfarin; pharmacogenetic algorithms; polymorphisms

This work was supported by National Natural Science Foundation of China (30971259) and Innovative Foundation of Scientific and Technological Research of Young Talents of Chinese PLA General Hospital (09KMM23)

收稿日期: 2012-06-20; 修回日期: 2012-07-10

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(30971259); 解放军总医院科技创新苗圃基金(09KMM23)

通讯作者: 尹 彤, Tel: 010-66936782, E-mail: yintong2000@yahoo.com

华法林是血栓栓塞性疾病预防和治疗中使用最广泛的口服抗凝剂。但是其有效治疗剂量存在超过10倍的个体差异。自 VKORC1 基因多态性与华法林个体间剂量差异的相关性于2004年首次报道以来,已有多个整合临床和遗传因素以预测华法林剂量的药物基因组学方程发表^[1]。但是,这些基于回归模式的预测方程的准确性受其纳入的遗传和非遗传学因素的影响,同时也与方程所推演自的人群的种族特征相关^[2-4]。大多数的中国患者常规接受低强度华法林抗凝[目标国际标准化比值(international normalized ratio, INR)低于2~3]^[5]。然而,目前为止对药物基因组学方程的验证均在接受常规强度抗凝治疗(目标 INR 2~3)的患者群中进行,有关药物基因组学方程在接受低强度抗凝治疗患者中的预测效果的数据几乎没有。本研究旨在一个接受低强度治疗的中国患者队列中比较目前文献发表的药物基因组学方程的效果。

1 对象与方法

1.1 对象

研究纳入2008年1月至2011年7月解放军总医院连续收治的282例中国患者。其中男性140例(49.6%),女性142例(50.4%),年龄(56.36 ± 15.70)岁,身高(165.52 ± 8.29)cm,体质质量(67.92 ± 13.88)kg。患者均接受华法林抗凝,平稳控制,目标 INR 为1.6~2.5。稳定的华法林剂量定义为连续3次实验室检查(每次间隔至少1周)证实 INR 维持在目标范围的剂量。实际华法林剂量为(3.00 ± 1.09)mg/d。接受抗凝治疗的主要原因分别为房颤(85例)、瓣膜置换术后(138例)、深静脉血栓形成/肺栓塞(45例)以及其他(14例)。其他入选标准包括初次用药日期明确、目前正在接受抗凝治疗。临床信息收集自住院和门诊病历记录。排除标准包括严重肾脏、肝脏、血液系统疾病,恶性肿瘤,医疗信息不全,目标 INR 在1.6~2.5之外,血压超过180/110 mmHg,或妊娠哺乳等情况。所有患者于参加研究前签署知情同意书。研究方案经解放军总医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 基因型测定 采取外周血提取基因组DNA。采用多重 SNaPshot SNP 分型技术检测 CYP2C9*3(rs1057910)、VKORC1-1639 G/A(rs9923231)以及 CYP4F2*3(rs2108622)基因多态性。具体方法详见参考文献^[7]。

1.2.2 文献检索和方程选择 检索 PubMed 自2004年1月至2011年9月报道华法林剂量预测方程的研究或综述。具体检索方法及方程纳入标准参见文献^[7]。

1.2.3 预测效果评估 预测效果评估指标包括平均绝对误差(mean absolute error, MAE)和计算预测剂量在实际稳定剂量20%范围内的患者比例(20%界限内的比例)^[6]。分别用各方程计算每位患者的预测剂量。对来自不同人群(亚洲、高加索以及混合人群)、而具有相同变量的方程进行配对比较。另外,也对除纳入 INR 值或 CYP4F2 基因型存在差异外、其他变量均相同的方程进行配对比较。

1.3 统计学处理

定量资料以均数 $\pm$ 标准差表示,定性资料用百分率表示。采用 McNemar's 卡方检验配对比较方程预测剂量位于实际剂量20%区域内的患者比例。该检验的 OR 值,提示一个方程与另一个方程相比预测剂量在范围内的几率。多重比较未进行校正。统计分析采用 SPSS 19.0 软件。

2 结果

2.1 药物基因组学方程

选取8个符合条件的药物基因组学方程^[7]。其中2个来自亚洲人群^[8,9],与2个来自高加索人群^[10,11]的方程具有相同的变量。国际华法林药物遗传学协会(IWPC)方程来自至今为止入选人数最多的混合人群^[6],采用起始治疗后4~5d的 INR。Lenzini 等^[3]提出的方程同样来自混合人群,除采用目标 INR 外,其余变量均与 IWPC 方程相同。Zambon 等^[12]和 Takahashi 等^[10]提出的方程,除 CYP4F2 基因型外其他变量均相同,两者配对比用于评估 CYP4F2 的额外影响。本研究排除了 Miao 等^[13]提出的来自亚洲人群的方程,因既往数项研究和本研究(数据未提供)均显示其预测效果不佳。

2.2 总体预测效果

总体来说,药物基因组学方程预测华法林剂量的平均 MAE 为(0.87 ± 0.17)mg/d,平均20%界限的患者比例为($43.8\% \pm 8.1\%$)(29.1%~52.1%;图1)。来自亚洲人群的方程与包含 INR 相关变量的方程具有相同的 MAE ($0.73 \sim 0.77$ mg/d)和20%界限内的患者比例(48.6%~52.1%)。来自高加索人群的方程 MAE 最高($0.80 \sim 1.17$ mg/d),而20%界限内的患者比例最低(29.1%~39.7%)。

2.3 预测效果的配对比较

配对比较各方程20%界限内的患者比例,结果发现,与来自高加索人群的预测方程比较,来自亚

洲人群的方程对研究人群的预测更准确[(48.6%~50.0%) vs (29.1%~39.7%), OR = 1.61~3.36, $P \leq 0.02$]。IWPC 方程 ($n = 5700$) 对研究人群的预测效果并未超越来自亚洲人群的方程[(48.6%~50.0%) vs (29.1%~39.7%), OR = 1.61~3.36; $P \leq 0.02$]。采用 INR 值或 CYP4F2 基因为额外的协变量的方程较无这些协变量的方程的预测效果更好[INR 有/无: 52.1% vs 45.0%, OR = 1.71(1.08~2.72), $P = 0.029$; CYP4F2*3 有/无: 36.2% vs 29.1%, OR = 2.67(1.41~5.05), $P = 0.004$; 图 2]。

3 讨论

本研究显示,已发表的药物基因组学方程在 282 例接受低强度稳定剂量华法林抗凝治疗的中国患者队列中预测的准确性存在差异。总体来说,来自亚洲人群的预测方程或具有额外协变量(如 INR 或 CYP4F2*3)的方程预测效果更好。

我们的研究数据支持种族因素会影响药物基因

组学方程的预测准确性。通过配对比较采用相同变量的方程,我们发现来自亚洲人群的方程(即使是较小的人群样本)对本研究人群的预测效果显著优于来自高加索人群的方程,这可能与入选亚洲人群的方程均来自接受低强度抗凝治疗患者(目标 INR 为 1.5 或 1.8~3.0)相关。因此,我们推测,采用来自于预测人群特征相符的人群的方程可更有效地优化华法林的剂量。然而,Shin 等^[4]发现来自混合人群的方程预测效果可能优于来自单一人群的方程。该研究与本研究结果的差异,可能与各研究选择的验证人群差异相关。他们的研究采用一个混合人群队列(包括亚洲、非洲裔以及高加索人群)验证方程,因此可能导致其研究中来自混合人群的方程预测效果更好。

虽然,种族因素对方程预测效果的影响可能通过校正遗传因素而降低,但是并不能降低临床实践中不同种族所采用的剂量类型(如目标 INR)差异的影响。因此,如果来自混合人群的方程中同时包

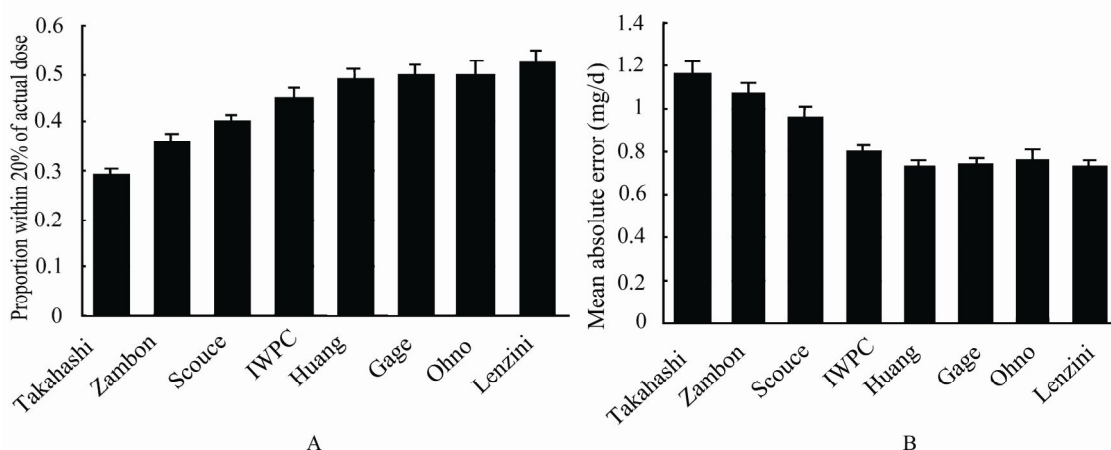


图1 药物基因组方程的准确性
Figure 1 Prediction accuracy of pharmacogenetic algorithms
A: 20%界限内的患者比例; B: 平均绝对误差

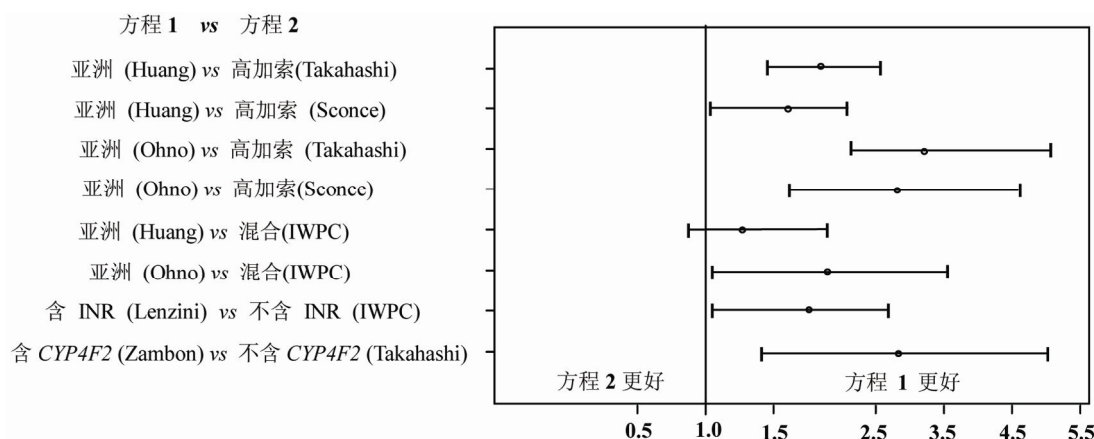


图2 药物基因组方程的配对比较
Figure 2 Pair-comparison of pharmacogenetic algorithms

含体现种族差异的其他变量(如目标 INR)^[3,14], 则该方程也可能准确预测特定种族人群的华法林剂量。为验证此观点, 我们比较了两个来自混合人群, 而且采用的变量除 INR 值外均相同的方程。正如预期, 包含 INR 变量的方程的预测效果优于不包含 INR 的方程预测效果。除 INR 外, 我们还发现额外的遗传协变量 CYP4F2*3(rs2108622)——华法林剂量的第三个预测基因, 可增强方程的准确性。CYP4F2*3 可解释 2%~7% 的华法林剂量个体差异^[2], 一个中国患者队列的研究显示其可解释 4% 的稳定华法林剂量差异^[15]。尽管 CYP4F2*3 的作用较小, 但是本研究显示其还是能够明显的影响已发表的方程在中国患者队列中的预测效果。Lubitz 等^[1]在一个小样本的混合人群队列中进行的研究显示, 附加 CYP4F2*3 基因变量并不能增加方程的预测效果, 与本研究结果不同。可能因该研究入选的混合人群中 CYP4F2*3 基因型的发生率低, 从而未能发现 CYP4F2*3 与华法林剂量间的相关性。由于与高加索人群相比, 亚洲人群中 VKORC1 和 CYP2C9 对华法林剂量差异的贡献相对较小; 亚洲人群中中华法林剂量的差异很大程度上取决于人口次要等位基因上相关多态性的发生率。因此, 在这种情况下, CYP4F2*3 对亚洲患者华法林剂量的影响尽管较小, 仍不应被忽视。总之, CYP4F2*3 是否能改善对中国人的华法林剂量预测仍需进一步研究。我们的研究提示, 附加 INR 或 CYP4F2 变量的经改进的方程可能能够改进接受低强度抗凝治疗的中国患者的剂量预测效果。

我们的研究进一步强调, 将一个药物基因组学方程应用于特定种族和临床环境前, 需先进行外部验证。同时, 本研究也提示包含 3 种基因型(CYP2C9, VKORC1 和 CYP4F2) 和 INR 参数在内的更严谨的预测方程, 可能可以进一步改善采用低强度抗凝治疗的中国患者的剂量预测效果。

【参考文献】

- [1] Lubitz SA, Scott SA, Rothlauf EB, *et al.* Comparative performance of gene-based warfarin dosing algorithms in a multiethnic population[J]. *J Thromb Haemost*, 2010, 8(5): 1018-1026.
- [2] Sagreiya H, Berube C, Wen A, *et al.* Extending and evaluating a warfarin dosing algorithm that includes CYP4F2 and pooled rare variants of CYP2C9[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2010, 20(7): 407-413.
- [3] Lenzini P, Wadelius M, Kimmel S, *et al.* Integration of genetic, clinical, and INR data to refine warfarin dosing[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2010, 87(5): 572-578.
- [4] Shin J, Cao D. Comparison of warfarin pharmacogenetic dosing algorithms in a racially diverse large cohort[J]. *Pharmacogenomics*, 2011, 12(1): 125-134.
- [5] You JH, Chan FW, Wong RS, *et al.* Is INR between 2.0 and 3.0 the optimal level for Chinese patients on warfarin therapy for moderate-intensity anticoagulation[J]? *Br J Clin Pharmacol*, 2005, 59(5): 582-587.
- [6] 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): 753-764.
- [7] 王红娟, 刘瑜, 杨洁, 等. 中国患者华法林抗凝治疗剂量的药物基因组学相关性及其药物基因组学方程的比较分析[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2012, 11(7): 522-526.
- [8] 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): 226-234.
- [9] Ohno M, Yamamoto A, Ono A, *et al.* Influence of clinical and genetic factors on warfarin dose requirements among Japanese patients[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2009, 65(11): 1097-1103.
- [10] Takahashi H, Wilkinson GR, Nutescu EA, *et al.* Different contributions of polymorphisms in VKORC1 and CYP2C9 to intra- and inter-population differences in maintenance dose of warfarin in Japanese, Caucasians and African-Americans[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2006, 16(2): 101-110.
- [11] 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): 2329-2333.
- [12] Zamboni CF, Pengo V, Padriani R, *et al.* VKORC1, CYP2C9 and CYP4F2 genetic-based algorithm for warfarin dosing: an Italian retrospective study[J]. *Pharmacogenomics*, 2011, 12(1): 15-25.
- [13] 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): 326-331.
- [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): 1135-1141.
- [15] Cen HJ, Zeng WT, Leng XY, *et al.* CYP4F2 rs2108622: 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): 234-240.

(编辑: 王雪萍)