

基于遗传药理学的华法林个体化给药模型研究进展

林美钦^{1,2}, 张 晶¹, 余靓平^{1,2}, 宋洪涛¹¹ 南京军区福州总医院药学科, 福州 350025, 福建; ² 沈阳药科大学药学院, 沈阳 110016, 辽宁

摘要 华法林(Warfarin)是临床上常见的口服抗凝药,其治疗窗窄、起效缓慢、抗凝作用受药物和食物的影响较大等导致其临床使用受限。利用遗传药理学原理建立一种新的华法林个体化给药方案将提高临床华法林用药的安全性和有效性。欧美国国家较具权威的模型即 FDA 推荐的国际华法林遗传药理学协会(The International Warfarin Pharmacogenetics Consortium, IWPC)的模型,但其是否适用中国人群仍未有定论。针对亚洲人群的研究许多学者均提出了相应的模型,但各项研究的样本量都较少,不具有代表性。我国已建立多中心、大样本量的研究,有望建立属于中国人群的模型应用于我们的临床。

关键词 华法林;遗传药理学;个体化给药;剂量模型;研究进展

中图分类号: R969.1

文献标志码: A

文章编号: 1009-2501(2014)11-1299-07

1 华法林初始剂量方案探索

抗凝治疗初期,华法林的初始剂量很重要,由于其半衰期长,起效慢,如何使其安全、有效、快速地达到稳定剂量是研究者关注的重点。

1998 年, Oates 等^[1]就开始研究患者的临床因素与华法林剂量需求之间的关系,用以解释华

法林的个体差异。结果表明连续服用华法林 2 周(2 mg/d)后,其国际标准化比值(INR)基线水平与华法林的维持剂量显著相关,并将性别和连续服用华法林 2 周后的 INR 基线水平用于构建给药模型,具体的初始给药剂量如表 1 所示,该模型可以解释 70% 以上的华法林维持剂量差异。但该模型并未得到广泛的应用与研究,可能的原因在于需要获取患者连续 2 周服用相同剂量华法林后的 INR 基线值,周期过长,对于需要快速达抗凝效果的患者如心脏瓣膜置换术后的患者等是不适用的。

表 1 Oates 等的初始给药方案

男性		女性	
2 周后 INR 值	维持剂量 (mg/d)	2 周后 INR 值	维持剂量 (mg/d)
1.0	6	1.0~1.1	5
1.1~1.2	5	1.2~1.3	4
1.3~1.5	4	1.4~1.9	3
1.6~2.1	3	2.0~2.3	2
2.2~3.0	2	>3.0	1
>3.0	1		

2005 年 Yuan 等^[2]研究中国人群中法林敏感者(≤ 1.5 mg/d)、耐受者(≥ 6.0 mg/d)与正常人群单核苷酸多态性(CYP2C9, VKORC1)之间等位基因或基因型频率的差异。结果显示,2 种基因,8 个位点(CYP2C9: CYP2C9*3、895 A/G、1145 C/T; VKORC1: -1639A/G、1173 C/T、rs8050894、rs2359612、3730 G/A),仅 CYP2C9*3、VKORC1-1639A/G 的等位基因在华法林初始剂量上具有统计学差异($P < 0.05$)。根据患者这两种基因型制定个体化给药方式,具体见表 2,该方案并未考虑患者的临床因素。

2013-10-07 收稿 2014-11-11 修回

林美钦,女,硕士研究生,研究方向:临床药学。

Tel: 15280042195 E-mail: ivy07201216@163.com

宋洪涛,通信作者,男,博士,主任药师,博士生导师,研究方向:药剂学、临床药学。

Tel: 0591-22859459 E-mail: sohoto@vip.163.com.

谢爽等^[3]收集 192 名心脏瓣膜置换术后患者的相关信息,记录不同患者 CYP2C9*2、*3 及 VKORC1 基因型、INR 值、华法林剂量、药物相互作用等,建立华法林应用前 5 日的初始剂量模型: $\text{Dose} = 1.837 - 2.268 \times \text{VKORC1} - 1.632 \times \text{CYP2C9} - 0.649 \times \text{性别} - 0.041 \times \text{年龄} + 0.045 \times \text{身高} + 0.147 \times \text{体质量} + 4.436 \times \text{INR0} + 0.008 \times \text{肌酐(Cr)} - 0.021 \times \text{丙氨酸转氨酶(ALT)}$ 。该模型的影响因素不仅包含了患者的基因信息,还

包含了人口统计学信息、早期的 INR 值和生化指标,其中基础生化指标和早期的 INR 水平对华法林剂量的影响鲜有报道,虽然验证试验表明该模型在该地区人群中的适用性较高,但是对于心脏机械瓣膜置换术后的患者来说,手术后的生化指标有时候不稳定,并且很容易受到其他因素的影响,在不同人群及不同个体中的是否适用仍然有待进一步验证。

表 2 Yuan 等的初始给药方案

VKORC1	CYP2C9	Dose	VKORC1	CYP2C9	Dose	VKORC1	CYP2C9	Dose
-1639G>A	*1, *3	(mg/d)	-1639G>A	*1, *3	(mg/d)	-1639G>A	*1, *3	(mg/d)
GG	*1/*1	5	AG	*1/*1	3.75	AA	*1/*1	2.5
GG	*1/*3	3.75	AG	*1/*3	2.5	AA	*1/*3	1.25
GG	*3/*3	3.75	AG	*3/*3	2.5	AA	*3/*3	1.25

Inna 等^[4-5]基于 PD/PK 原理提出了具体的早期用药方案及调整方案。该方案第 1、2 天采用负荷剂量,第 3 天开始吃维持剂量的华法林,公式如下: $\text{Dose} = -1.46 + 0.06 \times \text{Weight} + (\text{基于基因的剂量方案}) - 0.05 \times \text{Age} - 0.9 \times (\text{Sex}) - 1.97 \times (\text{是否使用胺碘酮}) + 0.33 \times (\text{CYP4F2})$,若 INR 未能在控制范围内,则按其制定的调整方案进行调整。该方案减少了达窗时间及过抗凝的几率。

华法林初始剂量的方案探索即为了降低抗凝初始阶段华法林用药不足引起的血栓风险,因此有学者认为抗凝早期可以使用负荷剂量快速达到抗凝效果,但是负荷剂量的使用容易引起抗凝初期的高凝状态,易引起局部血栓的发生,另外,心脏瓣膜置换术后的患者由于手术创伤,使用负荷剂量也需承担不必要的出血风险。对于需要低强度抗凝的中国患者来说,负荷剂量更不适用。很多学者致力于研究华法林的稳态剂量模型,将稳态剂量用于早期的抗凝,意在减少华法林的调整次数,减小 INR 的波动范围,提高安全性。

2 华法林稳态剂量模型研究

2005 年 Sconce 等^[6]建立高加索裔患者中的华法林维持剂量模型,可解释 54% 的剂量差异。McMillin 等^[7]在 229 名关节置换术后服用华法林的患者利用 Sconce 等的模型开展前瞻性研究,

但研究结果显示,试验组与对照组相比,患者到达目标 INR 值的平均时间无统计学差异,首次大于目标 INR 值的时间也无统计学差异。可能由于二者研究人群不一致,Sconce 的研究纳入的人群主要是房颤、深静脉栓塞及肺栓塞的患者,均非术后患者。由于手术对患者早期服用华法林后的 INR 值也存在一定影响,因此,基于遗传药理学的给药方式能否缩短到达目标 INR 的时间,减少不良反应的发生率还有待商榷。

2006 年 Carlquist 等^[8]将 213 名患者的 CYP2C9*1、*3, VKORC1 1173C>T 基因型,以及年龄、性别、体质量等进行多元线性回归,构建可解释 44.6% 个体差异的给药模型。Anderson 等^[9]对 Carlquist 的试验结果进行验证。发现基因指导组推荐的剂量更加精确,剂量调整小而少。但是达到终点的时间、INR 未达到治疗范围的比例,两组间没有统计学差异(基因指导组 30.7%、标准剂量组 33.1%)。对于野生型患者和突变型患者而言,INR 未达到治疗范围的比例,基因指导组仅为 29%,标准剂量组为 39%,也就是说,基于遗传药理学的方案对于这两类患者来说意义更大。

2008 年 Gage 等^[10]在 1 015 名服用华法林的患者中建立华法林维持剂量模型,此给药模型可以在 [www. WarfarinDosing. org](http://www.WarfarinDosing.org) 网站免费使用,患者或者医生只需输入个人资料,就可以估计出

华法林维持剂量。该模型影响因素较 IWPC 模型更多,如果能够获知患者详细的人口统计学及临床资料,该模型也是一个不错的选择。同样,该模型对于中国人群中的适用性仍未可知。为探讨基于遗传药理学模型的临床适用性,有学者^[11]对 Gage 模型进行了更加深入的研究,即通过设计多中心,随机对照试验,比较 2 种方案引导的剂量在用药初始阶段的达窗时间及用药安全性。此 2 种方案为 Gage 基于遗传药理学的算法和仅含临床因素的算法。该试验将阐明基因算法的优势所在,但仍然不能解释模型是否能够减少不良反应发生率。

随着研究的深入,2009 年 IWPC 组织收集了 4 043 个(高加索人 2 233 人,亚洲人群有 1 229 人)患者的临床和遗传信息,建立了华法林稳定维持剂量公式^[12],该模型数据收录在 www.pharmgkb.org 网站中,该模型对华法林稳定剂量个体差异的解释程度为 47%。在其中 1 009 个患者的验证试验结果显示,与单纯临床因素公式相比,遗传药理学公式对稳定周剂量 ≤ 21 mg 和 ≥ 49 mg 的华法林进行抗凝的患者有更准确地预测,因此该公式最大受益者是高剂量组和低剂量组的患者。该遗传药理学公式对于建立合适的华法林初始剂量指导,比单纯的临床因素计算公式和固定剂量算法更显著地接近所需的稳定治疗剂量,为基于患者的基因型计算预测剂量的前瞻性临床实验提供了坚实的基础。IWPC 模型是目前为止规模最大的模型,并得到广泛地认可。然而该研究并未检测精确的初始剂量是否可以带来临床获益,例如缩短达到稳定 INR 所需的时间、减少超过规定 INR 范围的次数、降低出血及血栓栓塞事件的发生等。且该公式在中国人群中的适用性也还未可知,首先,中国人群中 CYP2C9 及 VKORC1 的突变率并没有欧美人群高,该公式建立的基础主要为高加索人群;另外,该试验的目标 INR 为 2~3,而中国人群的抗凝常为低强度抗凝,目标 INR 一般在 1.5~2.5 之间,因此应用该公式预测中国人群的华法林剂量可能存在高估的现象;该试验为欧美国家的多中心大样本量的研究,饮食、生活习惯等方面与中国人群存在较大差异。

2008 年, Caldwell 等^[13]首次发现 CYP4F2

V433M 的基因多态性对华法林剂量存在影响,此后越来越多的学者将这个基因因素考虑入剂量模型的研究当中。如 2010 年,加拿大学者 Wells 等^[14]对 249 名白种人群的静脉血栓栓塞患者进行了回顾性研究,模型可解释 58%的个体间剂量差异。同样,意大利学者 Zambon 等^[15]也发表了一个包含 CYP4F2、CYP2C9 及 VKORC1 的基因型、年龄和体表面积模型,该模型可解释约 65.4%的剂量差异,在其试验人群中,低剂量组及高剂量组的预测剂量比其他发表过的 3 个模型(WARG 模型^[16]、IWPC 模型^[12]、Couma-Gen 模型^[9])更加准确。而 Gage 的模型网站中不仅加入了 CYP4F2 这个位点基因的影响,还加入了 GGCX 这个对华法林影响并不确定的基因因素。印度学者^[17]收集 240 例患者的信息,对 4 种基因(CYP2C9, VKORC1, CYP4F2, CCGX)11 个位点进行检测,建立模型包括 8 个基因位点、年龄、体质量等的模型。该模型在低剂量组较仅临床因素的算法有优势,但在中高剂量组并无明显优势。而与 IWPC 模型相比,在低中剂量组均较准确。该模型虽然可以解释 62.1%的剂量差异,但是包含的 VKORC1 4 位点的影响,有研究报道 VKORC1 的几个位点存在连锁不平衡,该研究并未提及这点。

基因对中国患者华法林剂量同样存在影响。2007 年, Miao 等^[18]的研究发现, CYP2C9*1/*1 型患者稳态剂量显著高于*1/*3 型; VKORC1(-1639 GA + GG) 型患者稳态剂量显著高于 VKORC1-1639AA 型。并建立了汉族人群的个体化给药模型,大约能解释 62.8%的华法林剂量的个体化差异。该研究小组在其华法林个体化抗凝剂量多元回归方程临床验证研究中^[19],将患者随机分为个体化组和经验治疗组,个体化组预测初始剂量更接近稳定剂量; INR 目标范围值之外的百分比更低;到达目标 INR 值的时间更短,不良事件发生率及 INR>4 的危险性均更低。

Wen 等^[20]根据 Yuan 等^[2]的给药方式开展前瞻性研究。所有患者均按此种方式给药,83%的患者在开始治疗的 2 周内达到目标 INR(房颤患者 75 人,占 69%);第 12 周时,69%患者的稳定维持剂量与预测剂量相符。整个研究过程中,11 名(10%)患者出现 INR>4,但未发生临床出

血或栓塞事件。因此作者认为,基于遗传药理学的给药方式能缩短到达目标 INR 值的时间,减少不良反应的发生,具有较高的灵敏度。但是虽然 Yuan 的给药方式对初始剂量的预测准确度较高,但是并未包含非遗传因素的影响,有待于改善,因此

作者建立了新的个体化给药方式: $\text{Dose}(\text{mg/d}) = -0.443 - 0.018 \times \text{Age} + 1.4 \times \text{BSA} - 0.269 \times \text{HT} + 0.798 \times \text{Predict Dose}$, 这里的预测剂量如表 3 所示。

表 3 Wen 等的与基因相关的预测剂量

VKORC1-1639 G>A	GG	GG	GG	AG	AG	AG	AA	AA	AA
CYP2C9	*1/*1	*1/*3	*3/*3	*1/*1	*1/*3	*3/*3	*1/*1	*1/*3	*3/*3
Predict Dose(mg/d)	5	3.75	3.75	3.75	2.5	2.5	2.5	1.25	1.25

2008 年 Ohno 等^[21]的回顾性研究结果发现, CYP2C9*1/*1 型患者稳态剂量显著高于*1/*3 型和*3/*3 型; VKORC1-1639AA 型患者稳态剂量显著低于 GA 型和 GG 型; GGCX 和 FVII 基因多态性与华法林的维持剂量无明显相关性。联合年龄、体表面积、基因多态性(CYP2C9*3、VKORC1-1639G>A)构建的多元线性回归方程。

同年, Huang 等^[22]的研究显示, 稳定剂量随着年龄的增加而降低, 年龄每增加 10 岁, 华法林稳定剂量降低 0.2 mg, 年龄对华法林用量个体差异的贡献是 7.1%。同样, 体表面积每增加 1 m², 华法林稳定剂量增加 1.54 mg, 体表面积对华法林用量个体差异的贡献是 4.9%。另外, CYP2C9 和 VKORC1 对华法林用量个体差异的贡献分别是 21% 和 26.5%。多元线性回归方程如表 4。根据所得此多元线性回归方程, 作者进一步开展了前瞻性研究^[23], 结果显示, 两组患者获得稳定剂量的时间存在统计学差异($P=0.011$), 说明该研究中的稳定剂量预测算法可有效地减少患者华法林稳定剂量的调整时间; 获得稳定剂量的比例在实验组和对照组中有统计学差异, 分别是 81.6% 和 63.0%。对 69 例在随访期间获得稳定剂量的患者研究显示, 预测剂量比实际剂量平均高(0.07 ± 0.81) mg/d。预测剂量与实际剂量之间具有显著的线性关系($r=0.676, P<0.001$)。有 66.7% 的患者的预测剂量与实际剂量相比在可接受范围内。该研究说明结合遗传因素和非遗传因素的华法林稳定剂量预测算法可以很好地指导临床用药。Wang 等^[24]对其进行的一项前瞻性随机对照研究也证明基于遗传药理学的模型能够缩短达稳态的时间。

Wei 等^[25]于 2012 年发表的在 260 名非瓣膜

性房颤服用华法林的患者中进行的回顾性研究中得出模型如表 4 所示, 可解释约 51.7% 的剂量差异, 其中 CYP4F2 的影响占 4.8%, 但突变型的剂量仅比非突变型的多 0.4 mg/d, 与其对白种人的影响(1.0 mg/d)差异较大。作者在 65 个非瓣膜性房颤中进行验证, 结果表明在低剂量组中该模型存在高估的现象, 而在高剂量组中却容易低估剂量。此模型的主要研究人群为非瓣膜性房颤患者, 预测的最佳剂量范围在 1.25~5 mg/d 之间, 因此, 对于心脏机械瓣膜置换术后的患者是否实用仍有待进一步的研究。国内外华法林稳态剂量模型如表 4 所示。

谭胜蓝等^[26]验证并比较了 12 种华法林稳态剂量预测模型, Wen、Huang 及 Gage 的预测较为准确, 大部分的模型更容易高估剂量, 模型对于中剂量及高剂量组的意义更大。余靓平等^[27]对 Ohno、Wen 及 IWPC 的回顾性验证试验显示, Wen 模型的准确性最高, 且在低剂量组中临床实用性最好, 而 Ohno 模型在中剂量组患者中临床实用性则最好。当然, 这只能代表该地区人群的验证结果, 在更大范围、更大样本量的人群中是否能得出相同结果仍未可知。

2011 年付博等^[28]组织建立了中国人心脏瓣膜置换术后抗凝治疗数据库, 由全国 36 家心脏中心参加的多中心、前瞻性、队列临床研究。数据库变量设置符合我国人群心脏瓣膜置换术后抗凝治疗自身临床特点, 为今后临床研究系统性分析提供科学、客观的基础数据和保障。

3 小结

我国华法林的临床用药现状是, 临床医生仅根据患者年龄、体质量、性别等因素对华法林敏感

度作出预判,判断准确率低,从而导致医生用药信心不足,出现过度检测凝血功能,抗凝治疗强度难以达到平稳有效。国内外许多研究给出了初始剂量用药方案及稳态剂量模型,但是由于地域、种族、饮食习惯等原因,模型在不同人群中的解释程度各不相同。因此,未来的研究方向不仅在于影

响因素地发现及模型的临床验证,还需要针对不同地域的人群建立相应的华法林用药指南。另外,药师应该参与到华法林的用药过程中发挥作用,指导患者用药,提高患者依从性也是降低华法林用药风险很重要的一部分。

表4 华法林稳态剂量模型

年份	作者	研究人数	模型公式	解释程度
2005	Sconce	297	$\text{Dose} = 0.628 - 0.0135(\text{Age}) - 0.24(\text{CYP}^*2) - 0.370(\text{CYP}^*3) - 0.241(\text{VKORC1 C1173T}) + 0.0162(\text{Height})$	54.2%
2006	Carlquist	213	$\text{Dose}(\text{mg}/\text{wk}) = 1.64 + \exp[3.984 + \text{CYP2C9}^*1^*1(0) + *1^*2(-0.197) + *1^*3(-0.360) + *2^*3(-0.947) + *2^*2(-0.265) + *3^*3(-1.892) + \text{Vk1173-CT}(-0.304) + \text{Vk-TT}(-0.569) + \text{Vk-CC}(0) + \text{age}(-0.009) + \text{male}(0.094) + \text{female}(0) + \text{weight in kg}(0.003)]$	44.6%
2008	Gage	1015	$\text{Dose}(\text{mg}/\text{d}) = \exp[0.9751 - 0.3238 \times \text{VKOR3673G} > \text{A} + 0.4317 \times \text{BSA} - 0.4008 \times \text{CYP2C9}^*3 - 0.00745 \times \text{age} - 0.2066 \times \text{CYP2C9}^*2 + 0.2029 \times \text{target INR} - 0.2538 \times \text{amiodarone} + 0.0922 \times \text{smokes} - 0.0901 \times \text{African-American race} + 0.0664 \times \text{DVT/PE}]$	53%
2009	IWPC	4043	$\text{Dose}(\text{mg}/\text{week}) = [5.6044 - 0.2614 \times \text{Age} + 0.0087 \times \text{Height} + 0.0128 \times \text{Weight} - 0.8677 \times (\text{VKORC1 AG}) - 1.6974 \times (\text{VKORC1 AA}) - 0.4854 \times (\text{VKORC1 unknown}) - 0.5211 \times (\text{CYP}^*1/*2) - 0.9357 \times (\text{CYP}^*1/*3) - 1.0616 \times (\text{CYP}^*2/*2) - 1.9206 \times (\text{CYP}^*2/*3) - 2.3312 \times (\text{CYP}^*3/*3) - 0.2188 \times (\text{CYP2C9 unknown}) - 0.1092 \times (\text{Asian race}) - 0.2760 \times (\text{Black or African American}) - 0.1032 \times (\text{missing or mixed race}) + 1.1816 \times (\text{enzyme inducer}) - 0.5503 \times (\text{amiodarone})]^2$	47%
2010	Wells	249	$\text{Dose} = 1.85 - 0.048(\text{Age}) + 0.041(\text{BMI}) + 0.05(\text{Height in cm}) - 0.73(\text{Less Exercise}) - 1.13(\text{CPY2C9}^*2 \text{ Hetero}) - 2.09(2\text{C9}^*2 \text{ Homo}) - 1.51(2\text{C9}^*3 \text{ Hetero}) - 1.43(\text{VKORC1 GA}) - 2.86(\text{VKORC1 AA}) - 1.33(\text{CYP4F2 CC}) - 1.24(4\text{F2 CT}) - 1.46(\text{Angiotensin II Receptor Antagonist}) - 0.84(\beta\text{-Blockers})$	58%
2011	Zambon	371	$\text{Dose}(\text{mg}/\text{wk}) = [7.39764 - (0.02734 \times \text{age}) + (1.06287 \times \text{BSA}) - (1.04468 \text{ for VKORC1-1639 AG}) - (2.12117 \text{ for VKORC1-1639 AA}) - (0.78983 \text{ for CYP2C9}^*1^*2) - (1.17138 \text{ for CYP2C9}^*1^*3) - (1.81292 \text{ for CYP2C9}^*2^*2 \text{ or } *2^*3 \text{ or } *3^*3) - (0.46723 \text{ for CYP4F2}^*1^*3) - (0.71528 \text{ for CYP4F2}^*1^*1)]^2$	65.4%
2007	Miao	178	$\text{Dose}(\text{mg}/\text{day}) = 6.22 - 0.011 \times \text{Age} + 0.017 \times \text{Weight} - 0.775 \times \text{CYP2C9} - 3.397 \times (\text{VKORC1GA}) - 4.803 \times (\text{VKORC1 AA})$	62.8%
2007	Wen	/	$\text{Dose}(\text{mg}/\text{day}) = -0.443 - 0.018 \times \text{Age} + 1.4 \times \text{BSA} - 0.269 \times \text{HT} + 0.798 \times \text{Predict Dose}$	62%
2009	Ohno	125	$\text{Dose}(\text{mg}/\text{day}) = 2.263 - 0.025 \times \text{Age} + 1.308 \times \text{BSA} + 1.067 \times (\text{VKORC1-1639GA}) + 4.248 \times (\text{VKORC1-1639GG}) - 0.864 \times (\text{CYP2C9}^*1/*3) - 2.416 \times (\text{CYP2C9}^*3/*3)$	54.8%
2009	Huang	266/156	$\text{Dose}(\text{mg}/\text{day}) = \exp(0.727 - 0.007 \times \text{Age} + 0.384 \times \text{BSA} + 0.403 \times (\text{VKORC1-6484TC}) + 0.554 \times (\text{VKORC1 6484CC}) - 0.482 \times (\text{CYP2C9}^*1/*3) - 1.583 \times (\text{CYP2C9}^*3/*3)$	54.1%
2012	Wei	260/65	$\text{Dose} = 3.47 - 0.022(\text{AGE}) + 0.017(\text{Weight}) + 0.189(\text{PTE}) - 0.283(\beta\text{-blocker}) - 0.471(\text{AMIO}) - 0.586(\text{CYP2C9}^*1/*3) - 0.296(\text{VKORC1 CT}) - 0.648(\text{VKORC1 TT}) + 0.219(\text{CYP4F2 TT})$	51.7%

参 考 文 献

- [1] Oates A, Jackson PR, Austin CA, et al. A new regimen for starting warfarin therapy in out-patients [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 1998, 46(2): 157-161.
- [2] Yuan HY, Chen JJ, Lee MTM, et al. A novel functional VKORC1 promoter polymorphism is associated with inter-individual and inter-ethnic differences in warfarin sensitivity[J]. *Hum Mol Genet*, 2005, 14(13): 1745-1751.
- [3] 谢爽, 姜莹, 刘红, 等. 已建立的华法林初始剂量预测模型对中国患者华法林维持剂量的预测价值. [A]; 中国心脏大会 (CHC) 2011 暨北京国际心血管病论坛论文集[C]; 2011 年.
- [4] Gong IY, Schwarz UI, Crown N, et al. Clinical and Genetic Determinants of Warfarin Pharmacokinetics and Pharmacodynamics during Treatment Initiation [J]. *PLoS ONE*, 2011, 6 (11): e27808
- [5] Gong IY, Tirona RG, Schwarz UI, et al. Prospective evaluation of a pharmacogenetics-guided warfarin loading and maintenance dose regimen for initiation of therapy[J]. *Blood*, 2011, 118: 3163-3171.
- [6] 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.
- [7] McMillin GA, Melis R, Wilson A, et al. Gene-based warfarin dosing compared with standard of care practices in an orthopedic surgery population; a prospective, parallel cohort study[J]. *Ther Drug Monit*, 2010, 32(3): 338-345.
- [8] Carlquist JF, Horne BD, Muhlestein JB, et al. Genotypes of the cytochrome p450 isoform, CYP2C9, and the vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 conjointly determine stable warfarin dose; a prospective study[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2006, 22(3): 191-197.
- [9] 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): 2563-2570.
- [10] 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.
- [11] Kimmel SE, French B, Anderson JL, et al. Rationale and design of the Clarification of Optimal Anti-coagulation through Genetics trial[J]. *Am Heart J*, 2013; 166: 435-441.
- [12] The International Warfarin Pharmacogenetics Consortium. Estimation of the Warfarin Dose with Clinical and Pharmacogenetic Data[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(8): 753-764.
- [13] Caldwell MD, Awad T, Johnson JA, et al. CYP4F2 genetic variant alters required warfarin dose [J]. *Blood*, 2008, 111(8): 4106-4112.
- [14] Wells PS, Majeed H, Kassem S, et al. A regression model to predict warfarin dose from clinical variables and polymorphisms in CYP2C9, CYP4F2, and VKORC1: Derivation in a sample with predominantly a history of venous thromboembolism [J]. *Thromb Res*, 2010, 125: e259-e264.
- [15] Zamboni CF, Pengo VV, 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.
- [16] Wadelius M, Chen LY, Lindh JD, et al. The largest prospective warfarin-treated cohort supports genetic forecasting[J]. *Blood*, 2009, 113: 784-792.
- [17] Kumar DK, Shewade DG, Lioriot MA, et al. Effect of CYP2C9, VKORC1, CYP4F2 and GGCX genetic variants on warfarin maintenance dose and explicating a new pharmacogenetic algorithm in South Indian population[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2013, 6, published online.
- [18] Miao LY, Yang J, Huang CR, 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.
- [19] 马心超, 缪丽燕. 华法林个体化抗凝剂量多元回归方程临床验证研究[D]. 苏州大学, 2009.
- [20] Wen MS, Lee MTM, Chen JJ, et al. Prospective study of warfarin dosage requirements based on CYP2C9 and VKORC1 genotypes[J]. *Clin pharmacol Ther*, 2008, 84(1): 83-89.
- [21] 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.
- [22] 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 Genom*,

- 2009, 19(3): 226-234.
- [23] 黄盛文, 徐湘民. VKORC1 和 CYP2C9 基因型对中国人华法林个体化用药剂量影响的前瞻性研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2008.
- [24] Wang MS, Lang XL, Cui ST, 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): 472-479.
- [25] Wei M, Ye F, Xie DJ, et al. A new algorithm to predict warfarin dose from polymorphisms of CYP4F2, CYP2C9 and VKORC1 and clinical variables: Derivation in Han Chinese patients with non valvular atrial fibrillation[J]. Thromb Haemost, 2012, 107: 1083-1091.
- [26] 谭胜蓝, 彭娟, 周新民, 等. 验证并比较华法林稳定剂量预测模型对中国心脏瓣膜置换术后患者预测准确性[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2012, 17(9): 1026-1033.
- [27] 余靓平, 宋洪涛, 曾志勇, 等. 基于药物基因组学的华法林给药模型的验证[J]. 中华心血管病杂志, 2012, 40(7): 614-619.
- [28] 付博, 董力, 石应康. 中国人心脏瓣膜置换术后抗凝治疗数据库建设[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2013, 20(1): 3-9.

Advances of individualized administration model of warfarin based on pharmacogenomics

LIN Mei-qin^{1,2}, ZHANG Jing¹, YU Liang-ping^{1,2}, SONG Hong-tao¹

¹ Department of Pharmacy, Fuzhou General Hospital of Nanjing Command, PLA, Fuzhou 350025, Fujian, China; ² School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, Liaoning, China

ABSTRACT Warfarin is a common anticoagulant drug in clinic. But its clinical use is limited because of its narrow therapeutic window, slow onset of anticoagulant and the effects are impacted easily by drug and food. So it will improve clinical safety and effectiveness of warfarin through establishing a new individualized warfarin dosing regimen based on pharmacogenomics. An authority model recommended by FDA is The International Warfarin Pharmacogenetics Consortium model in America and Europe. But whether it will apply to the Chinese population

or not is inconclusive. Many models of Asian population were proposed, but the study sample size is too small to be representative. China has established a research of multi-center and large sample recently, which is expected to establish a model of our population and applied to our clinical.

KEY WORDS Warfarin; pharmacogenomics; individualized administration; algorithms; advance

本文编辑: 李娟