

心血管疾病

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.000429

基因分型指导华法林预防和治疗血栓栓塞性疾病
有效性与安全性的系统评价王建灵, Gyawali Laxman, 李 丹, 熊 斌, 苏 立
(重庆医科大学附属第二医院心血管内科, 重庆 400016)

【摘要】目的:本文旨在应用 Meta 分析的方法评价基因分型指导华法林预防和治疗血栓栓塞性疾病的有效性与安全性。**方法:**计算机系统检索 PubMed、Cochrane 图书馆、万方、维普(VIP)、中国知网(CNKI)等数据库有关基因分型指导华法林预防和治疗血栓栓塞性疾病的文献,检索日期由建库截止 2014 年 1 月 1 日。由 2 位作者独立进行数据提取和文献质量方法学评价。应用 RevMan5.2 进行统计分析。**结果:**共有 11 项研究最终被纳入系统评价,最终对 10 项随机对照研究(2 905 名受试者)进行定量分析。Meta 分析结果显示:基因分型组与对照组比较,在国际标准化比值(international normalized ratio, INR)处于治疗范围的时间百分比($SMD=0.11$, $95\%CI=-0.06\sim0.29$, $P=0.21$), 稳定剂量达标率[相对危险度(relative risk, RR)= 1.13 ; $95\%CI=1.00\sim1.28$, $P=0.05$], 抗凝过度($RR=0.95$, $95\%CI=0.83\sim1.08$, $P=0.44$), 出血事件($RR=0.89$, $95\%CI=0.78\sim1.01$, $P=0.08$), 栓塞事件($RR=0.61$, $95\%CI=0.30\sim1.23$, $P=0.17$)等方面, 2 组之间的差异均无统计学意义;对 INR 处于治疗范围的时间百分比和稳定剂量达标率 2 方面进行亚组分析,结果提示 2 组之间仍未见统计学差异。对结局指标进行敏感性分析显示结果稳定可靠。**结论:**基因分型指导华法林预防和治疗血栓栓塞性疾病较对照方案在有效性与安全性方面的优势性证据仍不足。

【关键词】基因分型指导;华法林;血栓栓塞;有效性;安全性;Meta 分析

【中图分类号】R973.2

【文献标志码】A

【收稿日期】2014-02-19

Efficacy and safety of genotype-guided warfarin in preventing and treating thromboembolic disease: a systematic review

Wang Jianling, Gyawali Laxman, Li Dan, Xiong Bin, Su Li

(Department of Cardiology, the Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To evaluate the efficacy and safety of genotype-guided warfarin in preventing and treating thromboembolic disease using Meta-analysis. **Methods:** PubMed database, Cochrane Library, Wanfang, VIP and CNKI were systemically searched for literature of genotype-guided warfarin in preventing and treating thromboembolic disease. The searching date was up to January 1, 2014. The data extraction and methodological grading were performed independently by two authors. RevMan version 5.2 was used for statistical analysis. **Results:** A total of 11 randomized controlled trials(RCTs) were included in systematic review and 10 RCTs(2 905 cases) were quantitatively analyzed. The results of Meta-analysis showed that there was no significant difference between genotypic warfarin-dosing group and control dosing group in the aspects of percentage of time in the international normalized ratio therapeutic range($SMD=0.11$, $95\%CI=-0.06$ to 0.29 , $P=0.21$), patients with stable dose($RR=1.13$; $95\%CI=1.00$ to 1.28 , $P=0.05$), over coagulation($RR=0.95$, $95\%CI=0.83$ to 1.08 , $P=0.44$), bleeding($RR=0.89$, $95\%CI=0.78$ to 1.01 , $P=0.08$), thromboembolism($RR=0.61$, $95\%CI=0.30$ to 1.23 , $P=0.17$). There was no significant difference between genotypic warfarin-dosing group and control dosing group in percentage of time in the INR therapeutic range and patients with stable dose. The sensitivity analysis of outcomes showed that the results were stable and reliable. **Conclusion:** The evidence of superiority in efficacy and safety of genotype-guided warfarin in preventing and treating thromboembolic disease is still insufficient.

【Key words】genotype-guided; warfarin; thromboembolism; efficacy; safety; meta-analysis

华法林已经被证实为预防和治疗血栓栓塞性疾病的有效和标准药物^[1], 但该药物的有效治疗窗口窄、维持剂量个体差异大、存在药物-药物或药物-

食物相互作用等限制了其广泛应用^[2]。目前新型口服抗凝剂如 Xa 因子抑制剂(阿哌沙班、依度沙班、利伐沙班)^[3-5]和直接凝血酶抑制剂(达比加群)^[6]已在欧美国家广泛应用, 但华法林因其价格便宜和疗效确切仍然被广泛用于预防和治疗各类血栓栓塞性疾病, 报告显示目前美国每年仍有约 200 万人服用华法林^[7]。出血是服用华法林最常见的并发症, 其

作者介绍: 王建灵, Email: wangjianling0401@163.com,

研究方向: 心律失常药物治疗。

通信作者: 苏 立, Email: sulicqmu@gmail.com。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/doi/10.13406/j.cnki.cyxh.000429.html>

风险与国际标准化比值(international normalized ratio, INR)密切相关,若 INR 明显超过治疗范围可增加出血风险,但 INR 低于治疗范围则不能有效预防血栓栓塞事件,因此服用华法林需要监测 INR。

华法林的有效治疗剂量不仅与服用者的年龄、体质量、体表面积、饮食及其他药物等诸多因素有关,近年研究显示其维持剂量与基因 CYP2C9、VKORC1 和 CYP4F2 的多态性关系密切^[8]。研究证实联合遗传信息与临床变量可预测约 50% 个体间的剂量差异性^[9],故有学者提出应用基因分型指导华法林抗凝以期实现个体化治疗。观察性研究显示基因分型指导华法林的给药方案较其他方案在有效性和安全性方面有明显优势,但是 2009 年 Kangelaris 等^[10]系统评价了 3 个随机对照研究纳入 521 名受试者,结果发现基因分型指导华法林抗凝与传统给药方案相比在有效性与安全性方面无明显优势。目前就临床上是否应常规检测基因指导华法林抗凝仍存在较大争议,本文对目前已发表的 10 个随机对照研究^[11-20]进行 Meta 分析,以评价基因分型个体化指导华法林抗凝是否较其他给药方案在有效性与安全性方面存在明显优势。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

研究设计:随机对照研究,语言限中、英文。研究对象:需要应用华法林抗凝治疗的人群(心房纤颤、心房扑动、瓣膜置换术、骨科手术、深静脉血栓、肺栓塞、其他指征等)。干预措施:实验组基因分型指导华法林抗凝;对照组华法林其他给药方案。

排除标准:①回顾性或前瞻性队列研究;②重复报告的研究;③会议摘要、评论、文摘形式的报告、病例报告、临床指南、综述以及 Meta 分析;④研究类型无法确认;⑤无可用的数据,数据明显存在错误或者不全。

评价指标:①INR 处于治疗范围的时间百分比;②稳定剂量达标率;③抗凝过度发生率;④出血事件发生率;⑤栓塞事件发生率。

1.2 检索策略

以检索词“gene-based, genotype-guided, pharmacogenetic, genotype-based, pharmacogenetic-based, warfarin, phenprocoumon, acenocoumarol”检索数据库,检索时截止 2014 年 1 月 1 日,同时根据已发表综述、系统评价以及纳入文献的参考文献手工补充检索。以 PubMed 数据库检索为例:

#1 Warfarin or Phenprocoumon or Acenocoumarol

#2 Gene-based or Genotype-guided or Pharmacogenetic or Genotype-based or pharmacogenetic-based

#3 #1 and #2

1.3 文献的筛选与资料提取

应用 EndNote 文献管理软件剔除重复题录,再由 2 位作者独立阅读文献题目和摘要初步排除明显不符合纳入标准

的文献,阅读可能复合纳入标准的文献全文进一步筛选,最后交叉核对,如遇到意见不统一或者难以确定的文献则通过讨论或听取第 3 位作者的意见决定取舍。按照预先制作的 Excel 资料提取表提取以下资料:①一般资料,包括研究名称及编号、作者姓名、发表年份等;②研究特征,包括研究方案、受试人种、研究历时、干预措施等;③效应指标。

1.4 文献质量评价

根据 Cochrane 系统评价员手册推荐的质量评价方法从以下 6 个方面进行评价:①是否采用随机分组;②是否采用分配隐藏;③是否盲法;④数据是否完整;⑤是否选择性报告结果;⑥是否存在其他偏倚。如果以上 6 条评价标准均能够满足则认为研究存在偏倚的可能性最小(A 级);如果其中的 1 条或多条标准仅部分满足或者不清楚则认为可能存在中等度偏倚(B 级);如果多条评价标准完全不能满足则认为该研究存在高度的偏倚风险(C 级)。文献质量评价由 2 位作者独立完成并交叉核对,如果遇到分歧则共同讨论决定。

1.5 统计方法

本研究采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.2 进行 Meta 分析。计数资料采用相对危险度(relative risk, RR)为疗效统计量,计量资料采用标准均数差(SMD)为疗效统计量,各效应量均以 95% 置信区间(CI)表示。各效应量结果的异质性采用卡方检验,如不存在异质性或者异质性较小($P \leq 50\%$, $P \geq 0.1$),则采用固定效应模型合并效应量;如果异质性检验提示存在异质性($P > 50\%$, $P < 0.1$),则分析异质性的来源,根据可能存在的异质性因素进行亚组分析;必要时采用敏感性分析检验结果的稳定性。采用漏斗图评估发表偏倚,若图形对称,说明不存在发表偏倚,若图形不对称,则说明可能存在发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索的结果

通过计算机在线初步检索出 811 篇文献,应用文献管理软件剔除完全相同的题录后通过阅读文献题目及摘要进一步排除明显不符合纳入标准的文献,最终对 11 项随机对照研究进行定性分析^[11-21],对 10 项随机对照研究进行定量分析^[11-20],文献筛选流程如图 1。

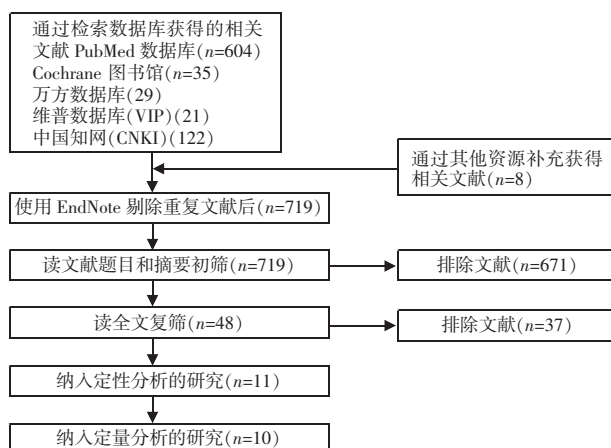


图 1 文献筛选流程及结果

Fig.1 Process of literature screening and results

2.2 纳入研究的一般特征和质量评价

纳入的 11 项研究^[11-21]虽然均为随机对照研究,但 Anderson 报告的 COUMA-GEN II 研究^[21]只随机、双盲地比较了 2 种基因分型算法公式指导华法林抗凝的优劣性,但并没有随机比较基因分型给药方案与标准给药方案,故不是真正意义上的随机对照研究。其他 10 项随机对照研究^[11-20]共 2 905 名受试者(基因分型组 1 454 名、对照组 1 451 名)均比较了基因分型指导华法林抗凝与其他给药方案的有效性和安全性,故应用 Meta 分析的方法进行定量分析。欧盟遗传药物学和

抗凝治疗研究使用的药物是醋硝香豆素和苯丙香豆素^[17],其余研究^[11-16,18-21]均给予华法林。随访时间由 4 周到 12 周不等,其中 5 项研究^[13,17-19,21]随访时间为 12 周,6 项研究^[11-12,14-16,20]均少于或等于 8 周。其他的研究特征和患者基本情况如表 1。方法学质量评价发现,10 项研究^[11-20]采用随机分组,6 项研究^[13-14,16-19]采用分配隐藏,8 项研究^[13-20]采用了盲法,11 项研究^[11-21]均描述了失访/退出,选择性报告及其他的偏倚见表 2。质量评价结果:有 10 项研究^[11-20]为 B 级,1 项研究^[21]为 C 级。见表 2。

表 1 纳入研究的基本特征和患者的基本情况
Tab.1 Characteristics of included trials and baseline information of patients

纳入研究	研究地区	研究对象	受试人种	随访时间	例数(T/C)	药物	检测基因	干预措施		主要结局
								T(基因型指导组)	C(对照组)	
Verhoef 2013 ^[17]	荷兰 希腊	心房纤颤 静脉栓塞	白种人 黑人	12 周	239/245	醋硝香豆素 苯丙香豆素	CYP2C9*1 CYP2C9*2 CYP2C9*3 VKORC1	第 5~7 天根据基因信息 + 临床变量算法公式给药;随后根据监测 INR 调整剂量。	第 5~7 天根据临床变量算法公式给药;随后根据监测 INR 调整剂量。	INR 处于治疗范围的时间百分比。
Pirmohamed 2013 ^[18]	英国 瑞典	心房纤颤 静脉血栓	白种人 黑人	12 周	211/216	华法林	CYP2C9*1 CYP2C9*2 CYP2C9*3 VKORC1	第 1~3 天根据基因信息算法公式给药;第 4 天根据剂量调整算法公式给药;之后根据监测 INR 调整剂量。	①受试者≤75 岁,第 1~3 天分别给予华法林 10 mg、5 mg、5 mg;之后根据 INR 调整剂量。 ②受试者>75 岁,第 1~3 天给予华法林 5 mg/d;之后根据监测 INR 调整剂量。	INR 处于治疗范围的时间百分比。
Kimmel 2013 ^[14]	美国	房颤、房扑 静脉血栓 肺栓塞	黑人 西班牙人	4 周	514/501	华法林	CYP2C9*2 CYP2C9*3 VKORC1	第 1~3 天根据基因信息 + 临床变量算法公式给药;第 4 或 5 天根据剂量调整算法公式给药;之后根据监测 INR 调整剂量。	第 1~3 天根据临床变量算法公式给药;第 4 或 5 天根据剂量调整算法公式给药;之后根据监测 INR 调整剂量。	INR 处于治疗范围的时间百分比。
Anderson 2007 ^[19]	美国	深静脉血栓 肺栓塞 心房纤颤	白种人 黑人	12 周	101/99	华法林	CYP2C9 *2 CYP2C9 *3 VKORC1	第 1~2 天根据基因信息 + 临床变量算法公式给药;随后根据监测 INR 调整剂量。	第 1~2 天华法林 10 mg/d;随后 5 mg/d 并根据监测 INR 调整剂量。	INR 处于治疗范围的时间百分比。
Burmestere 2011 ^[16]	美国	心律失常 血栓栓塞 瓣膜手术	白种人	8 周	113/112	华法林	CYP2C9 *2 CYP2C9 *3 VKORC1	第 1~10 天根据基因信息 + 临床变量算法公式给药;之后根据监测 INR 调整剂量。	第 1~10 天根据临床变量算法公式给药;之后根据监测 INR 调整剂量。	INR 处于治疗范围的时间百分比。
Wang 2012 ^[11]	中国	风心病 瓣膜置换术	亚洲人	7 周	50/51	华法林	CYP2C9*1 CYP2C9*3 VKORC1	第 1~3 天根据基因信息 + 临床变量算法公式给药;之后根据监测 INR 调整剂量。	华法林 2.5 mg/d 并根据监测 INR 调整剂量。	达到维持剂量所需时间;INR 处于治疗范围的时间百分比。
Jonas 2013 ^[13]	美国	心房纤颤 深静脉血栓 肺栓塞 瓣膜置换术	白种人 黑人	12 周	55/54	华法林	CYP2C9*2 CYP2C9*3 VKORC1	根据基因信息和临床变量算法公式给药,并根据监测 INR 调整剂量。	开始根据临床变量的算法公式给药;之后根据监测 INR 调整剂量。	门诊随访率和 INR 处于治疗范围的时间百分比。
Huang 2009 ^[20]	中国	瓣膜置换术	亚洲人	7 周	61/60	华法林	CYP2C9*1 CYP2C9*3 VKORC1	第 1~3 天根据基因信息 + 临床变量算法公式给药,但最大起始剂量为 3.5 mg/d;之后根据监测 INR 调整剂量。	华法林 2.5 mg/d 并根据监测 INR 调整剂量。	达到维持剂量所需时间。
Caraco 2008 ^[12]	以色列	心房纤颤 深静脉血栓 肺栓塞	以色列人	8 周	92/93	华法林	CYP2C9*1 CYP2C9*2 CYP2C9*3	第 1~8 天根据基因信息算法公式给药;之后根据监测 INR 调整剂量。	第 1~8 天根据临床变量算法公式给药;之后根据监测 INR 调整剂量。	目标 INR 达标率和达维持剂量所需时间。
Anderson 2012 ^[21]	美国	关节置换术 深静脉血栓 肺栓塞 心房纤颤	白种人 黑人	12 周	488 /1866	华法林	CYP2C9*2 CYP2C9*3 VKORC1	第 1~3 天根据基因信息 + 临床变量算法公式给药;第 4 或 5 天根据剂量调整算法公式给药;之后根据监测 INR 调整剂量。	第 1~3 天华法林 5 mg/d;之后根据监测 INR 调整剂量。	INR 处于治疗范围的时间百分比。
Hillman 2005 ^[15]	美国	房颤、房扑 瓣膜置换术 深静脉血栓 肺栓塞	白种人	4 周	18/20	华法林	CYP2C9*1 CYP2C9*2 CYP2C9*3	起始根据基因信息 + 临床变量算法公式给药;之后根据监测 INR 调整剂量。	华法林 5 mg/d 为起始剂量;之后根据监测 INR 调整剂量。	INR 处于治疗范围的时间百分比;两组的华法林的使用剂量(mg/周)

表 2 纳入研究的质量评价
Tab.2 Evaluation on quality of included trials

纳入研究	随机分组	分配隐藏	是否盲法	数据完整性	选择性报告结果	其他偏倚	其他偏倚说明	等级
Verhoef 2013 ^[17]	正确	正确	是	不完整	否	是	①因样本量不足,将 2 研究数据合并 ②修改了意向性治疗分析方案	B
Pirmohamed 2013 ^[18]	正确	正确	是	不完整	否	否		B
Kimmel 2013 ^[14]	正确	正确	是	不完整	否	否		B
Anderson 2007 ^[19]	正确	正确	是	不完整	不清楚	否		B
Burmester 2011 ^[16]	正确	正确	是	不完整	不清楚	否		B
Wang 2012 ^[11]	正确	不清楚	是	不完整	不清楚	否		B
Jonas 2013 ^[13]	正确	正确	是	不完整	否	否		B
Huang 2009 ^[20]	正确	不清楚	是	不完整	否	否		B
Caraco 2008 ^[12]	正确	不正确	是	不完整	否	是	①约 30%受试者未能进入统计分析 ②大部分纳入人群患严重的慢性疾病	B
Anderson 2012 ^[21]	不正确	不正确	是	不完整	否	是	2 组受试者基线资料明显不匹配	C
Hillman 2005 ^[15]	正确	不清楚	是	不完整	否	是	①2 组受试者基线资料不匹配 ②没有详细介绍统计学方法	B

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 INR 处于治疗范围的时间百分比 9 项研究^[12-20]共 (2 796 名受试者)以 INR 处于治疗范围的时间百分比为疗效指标,异质性检验提示各研究间存在统计学异质性($P=78\%$; $P=0.000$),故根据随访时间进行亚组分析。有 4 项研究^[13,17-19]随访时间为 3 个月,各研究间的异质性为 $P=63\%$ ($P=0.04$),故采用随机效应模型,结果显示基因分型组与对照组之间的标准均数差为 0.11 (95%CI=-0.09~0.31, $P=0.27$),差异无统计学意义;5 项研究^[12,14-16,20]随访时间少于 3 个月,各研究间的异质性为 $P=85\%$ ($P=0.000$),采用随机效应模型,2 组之间的标准均数差为 0.13 (95%CI=-0.20~0.45, $P=0.45$),2 组差异无统计学意义。亚组间比较差异无统计学意义 ($P=0.94$)。综合 9 项研究结果,基因分型组与对照组之间的标准均数差为 0.11 (95%CI=-0.06~0.29, $P=0.21$),2 组之间差异无统计学意义 (图 2)。敏感性分析结果显示:2 亚组均排除样本量少于 200 名受试者的小样本研究^[12-13,15,20],合并量仍不具有统计学意义,结果稳定可靠;分别排除任一研究,合并效应量仅发生数值改变,但仍无统计学意义,结果比较稳定。

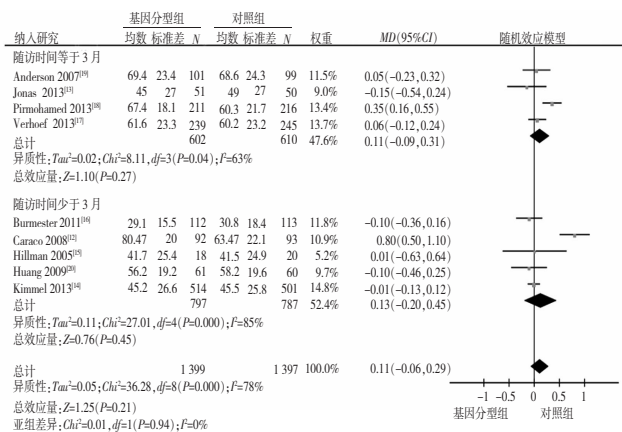


图 2 基因分型指导抗凝组与对照组比较 INR 处于治疗范围时间百分比的 Meta 分析

Fig.2 Meta analysis of percentage of time in the INR therapeutic range between genotype-guided anticoagulation group and control group

2.3.2 稳定剂量达标率 6 项研究^[11,13,16-18,20]共 1 458 名受试者报告了服用华法林后维持稳定剂量的达标率。异质性检验提示各研究间存在异质性 ($P=61\%$, $P=0.02$),故根据各研究样本量是否大于 200 分为大样本研究和小组本研究并进行亚组分析。3 项大样本研究^[16-18]之间仍有异质性 ($P=58\%$, $P=0.09$),采用随机效应模型合并效应量,结果显示 2 组差异无统计学意义 ($RR=1.09$, 95%CI=0.97~1.23, $P=0.16$);3 项小组本研究^[11,13,20]间也存在异质性 ($P=67\%$, $P=0.05$),故采用随机效应模型合并效应量,结果提示 2 组差异无统计学意义 ($RR=1.20$, 95%CI=0.89~1.61, $P=0.23$)。亚组间比较差异无统计学意义 ($P=0.55$)。综合 6 项研究结果显示基因分型组与对照组在稳定剂量达标率方面差异仍无统计学意义 ($RR=1.13$, 95%CI=1.00~1.28, $P=0.05$) (图 3)。敏感性分析结果显示:分别排除任一研究,合并 RR 仅有数值改变,但仍无统计学意义,结果比较稳定。

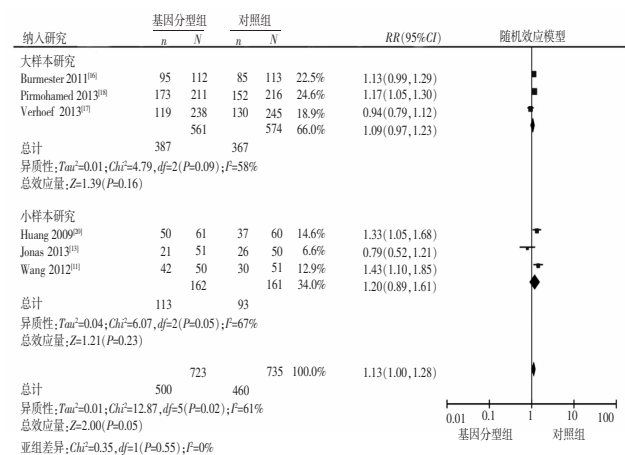


图 3 基因分型指导抗凝组与对照组比较稳定剂量达标率的 Meta 分析

Fig.3 Meta analysis of patients with stable dose between genotype-guided anticoagulation group and control group

2.3.3 抗凝过度的发生率 7 项研究^[13-18,20]报告了抗凝过度的发生率,异质性检验提示各研究间无统计学异质性 ($P=0\%$,

$P=0.59$), 故选用固定效应模型合并效应量。基因分型组与对照组相比未能明显减少抗凝过度的发生率($RR=0.95$, $95\%CI=0.83\sim1.08$, $P=0.44$) (图 4)。敏感性分析结果提示: 分别排除 3 项小样本研究^[13, 15, 20]和 1 项非欧美国家参与的研究^[20], 2 组合并效应量差异仍不具有统计学意义, 故结果稳定可靠; 分别排除任一研究, 合并 RR 仅有数值改变, 但仍无统计学意义, 结果比较稳定。

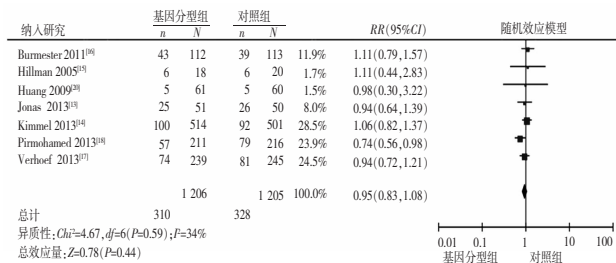


图 4 基因分型指导抗凝组与对照组比较抗凝过度的发生率
Meta 分析

Fig.4 Meta analysis of over coagulation between genotype-guided anticoagulation group and control group

2.3.4 出血事件的发生率 7 项研究^[12-15, 17, 18, 20]共 2 371 名受试者报告了出血事件的发生率, 2 组存在中等异质性但无统计学意义 ($I^2=34\%$, $P=0.17$), 故选用固定效应模型合并效应量, 基因分型指导抗凝组出血事件发生率与对照组比较, 差异无统计学意义 ($RR=0.89$, $95\%CI=0.78\sim1.01$, $P=0.08$) (图 5)。敏感性分析结果提示: 分别排除 4 项小样本研究^[12-13, 15, 20]和 2 项非欧美国家参与的研究^[12, 20], 2 组差异仍无统计学意义, 故结果稳定可靠; 分别排除任一研究, 合并 RR 仅有数值改变, 但仍无统计学意义, 结果比较稳定。

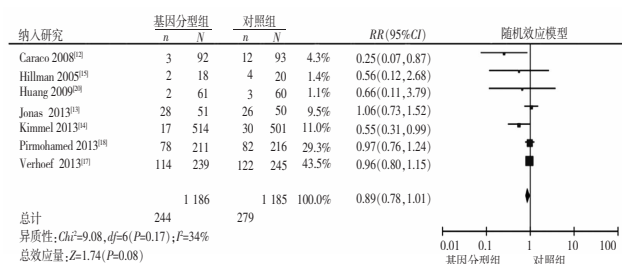


图 5 基因分型指导抗凝组与对照组比较出血事件发生率
Meta 分析

Fig.5 Meta analysis of bleeding between genotype-guided anticoagulation group and control group

2.3.5 栓塞事件的发生率 5 项研究^[13-15, 17, 18]共 2 065 名受试者中有 30 名受试者发生了血栓栓塞事件, 2 组上述事件的发生率分别为 1.06% 和 1.84%。采用固定效应模型合并效应量提示 2 组之间无统计学差异 ($RR=0.61$, $95\%CI=0.30\sim1.23$, $P=0.17$, $I^2=0\%$, $P=0.59$) (图 6)。敏感性分析结果显示: 排除 2 项小样本研究^[13, 15]后 2 组之间的差异仍无统计学意义, 故结果稳定可靠; 分别排除任一研究, 合并 RR 仅有数值改变, 但仍无统计学意义, 结果比较稳定。

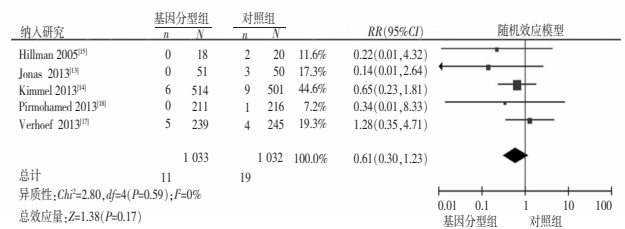


图 6 基因分型指导抗凝组与对照组比较栓塞事件发生率

Meta 分析

Fig.6 Meta analysis of thromboembolism between genotype-guided anticoagulation group and control group

2.4 发表偏倚评价

漏斗图分析结果提示: 基因分型指导抗凝组和对照组在 INR 处于治疗范围的时间百分比方面, 漏斗图分布不对称 (图 7), 同样 2 组在稳定剂量达标率、抗凝过度、出血事件、栓塞事件等方面漏斗图分布均不对称, 提示均存在发表偏倚的可能性大。

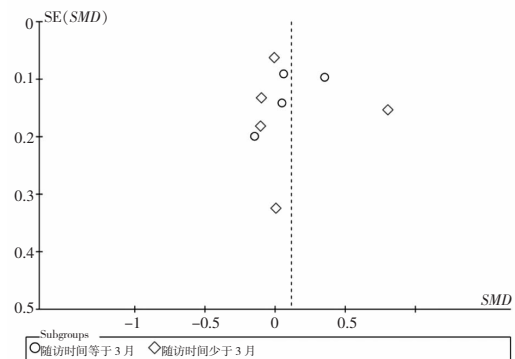


图 7 基因分型指导抗凝组与对照组在 INR 处于治疗范围的时间百分比的漏斗图

Fig.7 Funnel plot of percentage of time in the INR therapeutic range between genotype-guided anticoagulation group and control group

3 讨论

华法林预防和治疗血栓栓塞性疾病的疗效确切, 但其治疗窗窄可能会导致抗凝过度或者抗凝不足, 为减少其治疗的相关并发症, 临床医师在治疗起始阶段常以 5 mg/d 的固定剂量给药并根据监测 INR 调整剂量^[22], 故选择合适的起始剂量通常比较困难且具有挑战性。应用结合了遗传信息和临床变量算法公式来指导华法林抗凝以期尽快达到目标 INR 水平并维持稳定, 同时减少抗凝的相关并发症, 这在理论上似乎是可行的^[23], 但本研究结果并未发现基因分型指导华法林抗凝较其他给药方案能够明显增加 INR 处于治疗范围的时间百分比, 并且

在抗凝过度、出血事件、栓塞事件等安全性评价方面基因指导组未明显减少上述事件的发生率,这意味着新的给药方案与其他方案相比并不能明显改善华法林抗凝的疗效及安全性,并且本研究与 Kangelaris 的分析结果一致^[10]。故基因分型指导华法林抗凝较其他给药方案在有效性和安全性方面存在明显优势的证据仍不足,仍需要大样本随机对照试验进一步评价。

目前美国食品与药品监督管理局已更新华法林的药品标签并建议临床医师可根据基因分型更加安全有效地使用华法林^[24],还有美国国家药物基因组学研究网络也提倡应用基因信息预测华法林的有效维持剂量,这些可能会促使基因分型个体化的给药策略成为临床常规。但有学者担心,在新的给药方案的有效性和安全性未得到充分评估之前完全依赖新方案而降低 INR 的监测频率可能会增加抗凝过度或者抗凝不足的风险^[25-26]。虽然本研究根据随访时间的长短进行了亚组分析,但所有的随机对照研究^[11-20]均为随访时间均少于或者等于 3 个月的短期研究,已有研究^[27]发现随访时间逐渐延长基因指导组受试者从新方案中的获益变得不明显,故长期应用基因分型指导华法林抗凝的有效性与安全性仍需要进一步明确。

目前已有新型口服抗凝药物用于预防和治疗血栓栓塞性疾病,研究证实其疗效和安全性不逊于华法林,并且不需要监测 INR^[3-6],但新型口服抗凝药并不能应用于心脏瓣膜置换术后的患者,故该类患者仍需要服用华法林并监测 INR。我国学者 Wang 等^[11]和 Huang 等^[20]均发现对于心脏瓣膜置换术后需要服用华法林的患者,基因分型算法公式给药方案较标准给药方案明显缩短了华法林达到稳定剂量的时间,但以上研究均为小样本短期研究(随访时间为 7 周),故未来仍需要随访期更长的大样本试验评价瓣膜性心脏病患者是否能从新的给药方案中明显受益。

Caraco 等^[12]发现随着随访周期的延长,INR 处于有效治疗窗的时间百分比明显增加,本研究虽按随访时间进行亚组分析,但亚组分析的结果提示异质性仍然较大,该异质性可能来源于各研究 INR 的监测频率、受试者的服药依从性、稳定剂量达标率等因素的明显不同。对稳定剂量达标率进行亚组分析同样未消除异质性,并且大样本研究和小样本研

究之间的差异无统计学意义($P=0.55$),考虑异质性较大还可能与所有纳入研究的随访周期较短和 INR 的监测频率各异有关,导致 INR 和药物剂量波动较大的开始阶段占整个随访问期的比例大,从而导致各研究的稳定剂量达标率明显不同。有学者提出基因的多态性与人种的不同关系密切,但有 5 项研究^[13,17-19,21]同时纳入了黑种人和白种人,2 项研究^[15-16]只纳入了白种人,2 项研究^[11,20]只纳入了亚洲人,1 项研究^[14]纳入了黑种人和西班牙人,Caraco 等的研究^[12]只纳入了以色列人,因而无法基于人种进行亚组分析;还有各研究基因指导组应用了不同的给药算法公式并且 2 组之间的干预措施均不同,故无法根据干预措施进行亚组分析。因此,未来的不同的研究只有统一受试者人种和干预措施后才能更加可靠评价 2 种方案的优劣性。

本研究的局限性:①研究地区的局限性:所有纳入的高质量大样本随机对照研究地点均在欧美国家,由于华法林代谢与不同人种的基因多态性、体质量、体表面积、饮食结构及服用药物等因素关系密切,故新的给药方案在其他国家和地区应用有待进一步的研究。②随访时间短:所有纳入的研究均为短期研究,Caraco 等^[12]发现基因指导组 INR 处于治疗范围的时间百分比在治疗的初始阶段仅为 $(45.4 \pm 17.2)\%$,但在稳定期可达到 $(80.4 \pm 20.0)\%$,故长期应用基因分型指导华法林抗凝的有效性与安全证据不足。③干预措施不同:不同的研究其基因指导抗凝组和对照组的给药方案不尽相同,这可能会影响评价结果的可靠性。④疗效指标定义不同:不同研究对目标 INR、抗凝过度、出血事件、栓塞事件的定义不尽相同,从而可能会影响原始数据的准确性和安全性评价结果的可靠性。⑤检测基因不同:纳入的研究并没有统一基因检测的位点,并且只有 Burmester^[16]检测了 CYP4F2 基因,故不同的基因检测方案均可能会影响评价结果的可靠性。

本研究结果显示,临床应用基因分型指导华法林治疗和预防血栓栓塞性疾病与对照给药方案相比未能明显增加 INR 处于治疗范围的时间百分比和稳定剂量的达标率,并且在抗凝过度、出血事件、栓塞事件等安全性方面均未见明显差异。故目前就基因分型指导华法林的给药方案较其他方案在有效性和安全性方面存在优势的证据仍不足,尚待更多大样本、多中心随机对照试验进一步证实。

参 考 文 献

- [1] Pengo V, Pegoraro C, Cucchini U, et al. Worldwide management of oral anticoagulant therapy: the ISAM study[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2006, 21(1): 73–77.
- [2] Wadelius M, Pirmohamed M. Pharmacogenetics of warfarin: current status and future challenges[J]. *Pharmacogenomics J*, 2007, 7(2): 99–111.
- [3] Easton JD, Lopes RD, Bahit MC, et al. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial[J]. *Lancet Neurol*, 2012, 11(6): 503–511.
- [4] Buller HR, Decousus H, Grosso MA, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(15): 1406–1415.
- [5] van Diepen S, Hellkamp AS, Patel MR, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban in patients with heart failure and nonvalvular atrial fibrillation: insights from ROCKET AF[J]. *Circ Heart Fail*, 2013, 6(4): 740–747.
- [6] Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(13): 1206–1214.
- [7] Aquilante CL, Langa TY, Lopez LM, et al. Influence of coagulation factor, vitamin K epoxide reductase complex subunit 1, and cytochrome P450 2C9 gene polymorphisms on warfarin dose requirements[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2006, 79(4): 291–302.
- [8] Ozer M, Demirci Y, Hizel C, et al. Impact of genetic factors (CYP2C9, VKORC1 and CYP4F2) on warfarin dose requirement in the Turkish population[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2013, 112(3): 209–214.
- [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): 2329–2333.
- [10] Kangelaris KN, Bent S, Nussbaum RL, et al. Genetic testing before anticoagulation? A systematic review of pharmacogenetic dosing of warfarin[J]. *J Gen Intern Med*, 2009, 24(5): 656–664.
- [11] 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): 472–479.
- [12] Caraco Y, Blotnick 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): 460–470.
- [13] Jonas DE, Evans JP, McLeod HL, et al. Impact of genotype-guided dosing on anticoagulation visits for adults starting warfarin: a randomized controlled trial[J]. *Pharmacogenomics*, 2013, 14(13): 1593–1603.
- [14] 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): 2283–93.
- [15] Hillman MA, Wilke RA, Yale SH, et al. A prospective, randomized pilot trial of model-based warfarin dose initiation using CYP2C9 genotype and clinical data[J]. *Clin Med Res*, 2005, 3(3): 137–145.
- [16] Burmester JK, Berg RL, Yale SH, et al. A randomized controlled trial of genotype-based Coumadin initiation[J]. *Genet Med*, 2011, 13(6): 509–518.
- [17] Verhoef TI, Ragia G, de Boer A, et al. A randomized trial of genotype-guided dosing of acenocoumarol and phenprocoumon[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(24): 2304–2312.
- [18] 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): 2294–2303.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] Anderson JL, Horne BD, Stevens SM, et al. A randomized and clinical effectiveness trial comparing two pharmacogenetic algorithms and standard care for individualizing warfarin dosing (CoumaGen- II)[J]. *Circulation*, 2012, 125(16): 1997–2005.
- [22] Harrison L, Johnston M, Massicotte MP, et al. Comparison of 5-mg and 10-mg loading doses in initiation of warfarin therapy[J]. *Ann Intern Med*, 1997, 126(2): 133–136.
- [23] Nutescu EA, Drozda K, Bress AP, et al. Feasibility of Implementing a Comprehensive Warfarin Pharmacogenetics Service[J]. *Pharmacotherapy*, 2013, 33(11): 1156–64.
- [24] Gage BF, Lesko LJ. Pharmacogenetics of warfarin: regulatory, scientific, and clinical issues[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2008, 25(1): 45–51.
- [25] Johnson JA, Gong L, Whirl-Carrillo M, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for CYP2C9 and VKORC1 genotypes and warfarin dosing[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2011, 90(4): 625–629.
- [26] 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.
- [27] Ferder NS, Eby CS, Deych E, et al. Ability of VKORC1 and CYP2C9 to predict therapeutic warfarin dose during the initial weeks of therapy[J]. *J Thromb Haemost*, 2010, 8(1): 95–100.

(责任编辑:唐宗顺)