

· 专论 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.19.005

# 人工神经网络在构建华法林剂量模型中的应用进展\*

李晓平<sup>1</sup>, 张亚同<sup>2</sup>

(1. 广西中医药大学附属瑞康医院药学部, 广西 南宁 530011; 2. 北京医院药学部, 北京 100730)

**摘要:**目的 综述人工神经网络在构建华法林剂量模型中的应用进展。方法 查阅国内外相关文献。结果 华法林的人工神经网络剂量模型研究虽取得了一定进展,但离临床推广和应用还有较大距离。结论 今后应构建更多有价值的华法林人工神经网络用药预测模型。

**关键词:**华法林;人工神经网络;剂量模型;应用进展

中图分类号:R965;R973+.2

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)19-0017-04

## Application Progress of Artificial Neural Network in the Establishment of Warfarin Dose Model

LI Xiaoping<sup>1</sup>, ZHANG Yatong<sup>2</sup>

(Department of Pharmacy, Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning, Guangxi, China 530011; 2. Department of Pharmacy, Beijing Hospital, Beijing, China 100730)

**Abstract: Objective** To review the application progress of artificial neural network(ANN) in the establishment of warfarin dose model.

**Methods** The research on the application of ANN in the establishment of warfarin dose model was summarized by reviewing the relevant literature at home and abroad. **Results** There has some progress in the establishment of warfarin dose model with ANN, but it is still far away from being used in clinical practice. **Conclusion** More valuable and predictive warfarin dose model with ANN should be established in the future.

**Key words:** warfarin; artificial neural network; dose model; application progress

华法林是目前临床常用的口服抗凝药,临床多根据凝血酶原时间和国际标准化比值(INR)来调整用量。构建华法林剂量预测模型被公认为是实现华法林个体化

用药、降低其不良反应发生风险的可行方法,主要方法有多元线性回归方程和机器学习算法两大类,后者中的人工神经网络(ANN)是近年来的研究热点。本研究中对

\*基金项目:2018年度第二批广西壮族自治区医药卫生自筹经费计划课题[Z20180860]。

第一作者:李晓平,女,硕士研究生,副主任药师,研究方向为药事管理与临床药学,(电子信箱)lixiaoping00000@163.com。

- [2] 郭建华,田成旺,张铁军. 鲜药研究的状况与展望[J]. 药物评价研究,2011,34(3):220-223.
- [3] 郝近大. 鲜药发展的历史沿革[J]. 首都医药,2009,16(21):42-44.
- [4] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2015.
- [5] 上海市卫生局. 上海市中药饮片炮制规范(2008年版)[M]. 上海:上海科学技术出版社,2008.
- [6] 钱正明,李春红,李文庆,等. 冬虫夏草蛋白图谱及干燥条件对超氧化物歧化酶活性影响[J]. 菌物学报,2016,35(4):424-432.
- [7] 刘红秀,骆德汉,姬生国,等. 基于电子鼻的中药材类别及新鲜度鉴别[J]. 吉林中医药,2011,31(6):580-583.
- [8] 李文庆,陈铃,周建桥,等. 鲜冬虫夏草的理化鉴别[J]. 中国药师,2019,22(5):962-965.
- [9] 广东省药品监督管理局. 广东省中药材标准[M]. 广州:广东科学技术出版社,2018:188-199.
- [10] 钱正明,甄达明,李文庆,等. 鉴别鲜冬虫夏草的特征蛋白质组合及发现方法及应用:CN10781260A[P]. 2018-03-23.
- [11] 李计萍,王跃生,马华,等. 干姜与生姜主要化学成分的比较研究[J]. 中国中药杂志,2001,26(11):748-751.
- [12] 钱正明,孙敏甜,周妙霞,等. 鲜冬虫夏草化学成分研究[J]. 中药材,2018,41(11):2335-2340.
- [13] 李计萍,马华,王跃生,等. 鲜地黄与干地黄中梓醇、糖类成分含量的比较[J]. 中国药理学杂志,2001,36(5):300-302.
- [14] 刘秋琼,梅全喜,张锦超,等. 龙葵果保鲜技术对澳洲茄碱、澳洲茄边碱含量的影响[J]. 中药材,2015,38(4):727-729.
- [15] 王梦溪,吴启南,何溶溶,等. 5种干燥方法对益母草质量的影响[J]. 中成药,2017,39(5):1006-1011.
- [16] 李文庆,孙敏甜,李文佳,等. HPLC-ELSD法同时测定冬虫夏草中3个甾醇的含量[J]. 时珍国医国药,2018,29(4):862-864.
- [17] 何刚,卿光明,李敏,等. GC-MS法测定不同采收期鲜品鱼腥草挥发油中4种成分的含量[J]. 世界科学技术-中医药现代化,2014,16(6):1391-1395.
- [18] 张建强,李继祥,王元忠,等. AAS测定紫皮石斛中5种重金属元素的含量[J]. 光谱实验室,2012,29(1):61-66.
- [19] 杨健,王宏洁,边宝林. 中药材鲜地黄中砷、汞、铅和镉的含量测定[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(4):33-34.
- [20] 钱正明,周建桥,李文庆,等. ICP-MS法测定鲜冬虫夏草中5种重金属的含量[J]. 亚太传统医药,2019,15(1):66-68.
- [21] 盛振华,吴君金,卢林,等. 分散固相萃取-在线凝胶色谱串联质谱法快速检测鲜浙贝母中17种农药残留[J]. 中华中医药学刊,2011,29(8):1856-1858.
- [22] 孙婷婷,马晓慧,李欣欣,等. 中药生物效价研究现状及开发思路探讨[J]. 中草药,2017,48(9):1906-1911.

(收稿日期:2019-05-23)

应用人工神经网络构建华法林剂量模型的研究进行归纳总结,为华法林的临床研究提供参考。

## 1 华法林抗凝血作用的影响因素及剂量预测模型

### 1.1 影响因素

影响华法林抗凝血作用的因素包括非遗传因素和遗传因素,非遗传因素主要有种族、年龄、性别、身高、体质量、体表面积、吸烟史、饮食习惯、疾病状态、环境、药物的相互作用等。遗传因素包括细胞色素 P4502C9 (CYP2C9)、维生素 K 环氧化物还原酶复合体 1 (VKORC1)、CYP4F2、 $\gamma$  谷氨酰羧化酶(GGCX)、微粒体环氧化物水解酶 (EPHX1)、载脂蛋白 E(ApoE)、CYP2A6、CYP2C18、叶酸聚谷氨酸合酶(FPGS)、STX4 基因、多药耐药基因(MRDI)、凝血因子 II 基因(F2)、凝血因子 VII 基因(F7)等<sup>[1]</sup>。CYP2C9 基因多态性仅占华法林剂量变异的 12% (4% ~ 20%); VKORC1 的贡献比例为 27% (6% ~ 25%), 高于 CYP2C9; CYP4F2 仅可解释约 2%, GGCX 也仅可解释约 2.3% 华法林个体剂量差异<sup>[2]</sup>; 其他基因对华法林剂量虽有影响,但贡献不大,还有待进一步研究。

### 1.2 华法林的剂量预测模型

1998 年, OATES 等<sup>[3]</sup>就患者的临床因素与华法林剂量需求之间的关系开始研究并构建了给药模型。遗传因素随着药物基因组学研究的深入被作为重要的变量加入之后的研究模型中。2005 年, SCONE 等<sup>[4]</sup>率先在华法林稳定剂量预测模型中纳入了遗传因素。迄今已发表的华法林剂量预测公式达 10 余个<sup>[5-14]</sup>。目前,最常用的是国际华法林药物基因组学协会于 2009 年发表在《新英格兰医学杂志》上的预测模型。

以上模型大多数都纳入了基因多态性参数。尽管对于华法林基因导向的华法林个体化用药预测模型与临床常规给药比较,尚有争议,但国内外多项研究表明,基于基因因素创建的华法林剂量预测模型更有助于剂量调整,并降低不良反应发生率<sup>[15-16]</sup>。

## 2 人工神经网络的工作原理及主要应用

目前,建立华法林个体化用药预测模型的方法大体可分为多元线性回归和机器学习算法两类。因临床因素以数值变量为主,数据处理起来更简单方便,大多数研究选择了多元线性回归进行建模,但很难模拟药物在人体内的真实代谢过程。因此,机器学习算法因此应运而生,ANN 则是其中常用的算法。

ANN 是一种由大量的节点(或称神经元)和节点间相互联接构成的信息处理系统,能模拟大脑神经网络的结构和功能。通过分析输入和输出数据之间的关系和规律,形成一个复杂的非线性系统函数,其过程类似于“训练”。目前,各领域应用广泛的是反向传播(BP)神经网络。

网络神经元的每一个输入连接强度一般以权重来表示,输出量一般是权重和的函数。实质上,ANN 是一种把输入转化为输出的数学表达式,通过强大的网络学习、记忆和联想功能分析和预测大数据信息,特别适合智能化地处理非线性问题,近年来在信息处理、医学、工程学、经济学等多个领域的应用日益增多,且效果较好<sup>[17]</sup>。

### 3 国内外应用人工神经网络构建模型的情况

最早报道的神经网络应用于华法林剂量模型见于 1993 年 NARAYANAN 等<sup>[18]</sup>的研究。研究显示,利用华法林基因数据来遴选神经网络的预测变量子集,通过识别出重要的预测参数来减小神经网络的规模,从而加快其训练速度和对过度训练的敏感性,能显著增强神经网络的预测能力。但仅基于对 3 个患者的分析描述,未提及华法林剂量模型的具体情况。

2004 年, SOLOMON 等<sup>[19]</sup>报道了以色列一项应用 ANN 构建华法林剂量模型的研究,研究组根据 148 份 1996 年至 1997 年参与抗凝治疗研究的病历资料构建了一个华法林维持剂量的 BP 人工神经网络预测模型。该模型利用其中 2/3 的样本作为分析训练资料,剩下的 1/3 样本则用作测试,最终筛选出 7 个输入变量,然后以华法林的维持剂量作为输出变量。结果显示,该模型预测结果与实际维持剂量相近,可认为该人工神经网络模型能对个体化的维持剂量给出合理的预测值。但该模型只纳入了人口统计学和临床影响因素作为输入变量,基因变量被排除在外。

ZHOU 等<sup>[20]</sup>收集了中国心脏瓣膜置换术后低强度抗凝治疗多中心临床研究数据库中 2011 年 1 月至 2012 年 9 月的 1 093 例合适患者的临床数据,按 3:1 比例分为训练集和验证集构建 ANN 模型。这些患者的目标 INR 都是 1.5 ~ 2.5。结果对华法林维持剂量的平均预测准确率为 65.93% ~ 68.50% (中等剂量组的预测准确率为 77.68% ~ 83.48%), 而用多元线性回归(MLR)建立的模型预测准确率为 45.42% ~ 66.30%, 故认为 ANN 模型能为接受低强度抗凝治疗的中国心脏瓣膜疾病患者提供理想和稳定的华法林维持剂量预测,其预测准确率比 MLR 高,且对中等剂量(1.875 ~ 3.125 mg/d)患者的预测准确率要高于低剂量(1.875 mg/d)和高剂量(> 3.125 mg/d)患者。同样,该项研究也只纳入了人口统计学和临床影响因素,基因因素也被排除在外。

SALEH 等<sup>[21]</sup>针对阿拉伯裔人群的研究收集了 3 415 例 INR 2 ~ 3 范围患者的临床数据作为训练集,另外收集 856 例患者的数据作为测试集,通过 ANN 算法识别出年龄、身高、体质量、CYP2C9 基因型、VKORC1 基因型、合并使用的多种药物为最佳参数构建华法林剂量模型,结果对训练集和测试集患者的预测准确率分别为



48%和43%,认为ANN算法能预测合适的华法林剂量。

在一项针对高加索人群的研究中,GROSSI等<sup>[22]</sup>收集了377例2008年12月至2009年2月接受华法林治疗患者的数据,通过TWIST®系统最终筛选出23个人口统计学、临床和基因数据(CYP2C9和VKORC1基因多态性)作为输入量构建ANN模型。该模型对华法林剂量预测的准确率平均达48%,尤其是每周剂量 $\leq 21$  mg和21~49 mg患者组中分别高达72%和74%,故认为ANN模型是准确预测华法林维持剂量的有效工具。

ISMA'EEL等<sup>[23]</sup>报道了黎巴嫩的一项研究,通过收集174例患者的临床数据和基因数据建立的ANN华法林剂量模型能比线性模型减少到达目标INR的剂量错误,故认为基于药物基因组学的ANN华法林剂量模型在预测华法林剂量、减少不良反应方面具有较好前景。

PAVANI等<sup>[24]</sup>针对印度人群以240例患者的年龄、性别、体质量指数、维生素K血浆浓度、甲状腺功能状态和CYP2C9 \* 2, CYP2C9 \* 3, CYP2C9 \* 8, CYP2C9 \* 13, VKORC1 \* 3, VKORC1 \* 4, VKORC1 D36Y, VKORC1 - 1639 G > A, CYP4F2 V433M, GGCX 10个基因变量作为输入量,华法林治疗剂量为输出量,采用双曲正切函数构建ANN结构,可解释华法林剂量差异达93.5%。可准确预测INR 2.0以下的74.5%患者和INR 3.5以上的83.3%患者,且能减少超范围INR值、不良反应发生率和缩短到达目标INR值的时间,甲状腺功能正常和减退患者均可使用该模型。因此认为,ANN算法可有效提高华法林剂量预测准确度,并提供安全有效的剂量。

ALZUBIEDI等<sup>[25]</sup>以163例非洲裔美国人的年龄、体质量、CYP2C9 \* 1/\*1、VKORC1、rs12777823、rs2108622、充血性心力衰竭和胺碘酮使用作为参数,研究对比了线性回归与ANN 2种剂量模型,二者可解释的剂量差异分别为48%和52%,即除了每周剂量不低于49 mg的患者组,ANN并不能比线性回归模型更好地预测剂量。

### 3 分析与展望

#### 3.1 越来越多的研究纳入了基因参数

已报道的ANN华法林剂量模型中,初期的模型主要以人口统计学和临床影响因素为参数,后面则有越来越多的研究纳入了基因参数。关于基因参数是否有利于构建ANN模型存在一定争议。部分研究者认为,基因参数对ANN建模贡献不大,但遗传因素对华法林剂量的影响共识已越来越多。更多学者对于华法林药物基因组研究的临床价值持乐观态度,才有更多研究把基因参数纳入ANN华法林剂量模型中,并在一定程度上得到了验证。初期的研究模型未纳入基因参数,也可能与收集

到的数据类型有关,研究均为回顾性分析研究,在基因检测并没有那么普遍的情况下,想要收集过去病例的基因数据极其困难,故只能采用能收集到的人口统计学和临床数据进行研究。随着基因检测技术在临床的深入推广,未来开展更多纳入基因参数的前瞻性研究将成为可能。

绝大多数基于线性回归构建的剂量模型的预测准确率为50%(33.3%~60.8%),其中非遗传因素可解释17%~22%的剂量差异<sup>[26]</sup>。原因可能是很多剩余变量还有待发现,而现有很多变量无法用公式来量化表示,如饮食情况、药物相互作用等。

#### 3.2 线性模型存在一定的局限性

首先,线性模型对于非线性的因变量结果往往预测效果不佳;其次,线性模型对极端值预测不准。实际运用中,极端剂量的患者用药风险最高。将线性回归模型应用于华法林剂量研究可能并非最佳。ANN技术能模拟人的大脑对信息进行处理和非线性转换,在复杂的药动学和药效学研究中更有优势。因此,应用ANN技术预测华法林的疗效和剂量,与线性回归模型相比,具有一定的优越性。但ANN等机器算法是否更优于传统的线性回归算法,也存在一定的争议<sup>[27]</sup>,目前尚未达成共识。

#### 3.3 影响ANN技术应用于华法林剂量研究的原因分析

原因之一,是缺乏有效的学习算法及新型计算机的软硬件支持。20世纪80年代,Hopfield网络模型和BP算法提出后,ANN技术才迅速发展起来。如今,已有上百种神经网络模型及算法来解决实际问题,大量的神经网络软件也已被开发应用,如Matlab神经网络工具箱、NeuroSolutions, Neuroshell, Netset, Casenet等,这也将为ANN技术应用到华法林剂量研究中提供更多支持<sup>[28]</sup>。

和众多的线性回归模型一样,华法林的ANN剂量模型研究虽然取得了一定进展,但离临床推广和应用还有较大距离。同一剂量模型对不同人群可解释的剂量差异各不相同,这可能与不同种族间基因分布及相关非遗传因素的差异相关。因此,将更多已被公认和华法林剂量相关的遗传和非遗传因素一同列入剂量方程中,开展目标人群针对性更强的大样本、多因素研究并利用更大规模的临床试验去验证其可靠性,或能建立更加适用的剂量预测模型,患者获益更好。

#### 3.4 展望

随着信息处理技术和药物基因组学研究技术的飞速发展及华法林药物研究的进一步深入,更多的影响华法林剂量的遗传和非遗传因素将被发现,相关研究数据将日趋完善,华法林个体化用药预测模型的构建将步入新时代,ANN技术的优势也将越来越被充分利用。相信今后将有更多的有价值的华法林人工神经网络用药预测模型被构建。

## 参考文献:

- [1] DANESHJOU R, GAMAZON ER, BURKLEY B, et al. Genetic variant in folate homeostasis is associated with lower warfarin dose in African Americans[J]. *Blood*, 2014, 124(14):2298 – 2305.
- [2] DANESE E, MONTAGNANA M, JOHNSON JA, et al. Impact of the CYP4F2 p. V433M polymorphism on coumarin dose requirement: systematic review and meta – analysis[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2012, 92:746 – 756.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] ZHU Y, SHENNAN M, REYNOLDS KK, et al. Estimation of warfarin maintenance dose based on VKORC1 ( – 1639 G > A) and CYP2C9 genotypes[J]. *Clin Chem*, 2007, 53(7):1199 – 1205.
- [6] KIM HS, LEE SS, OH M, et al. Effect of CYP2C9 and VKORC1 genotypes on early – phase and steady – state warfarin dosing in Korean patients with mechanical heart valve replacement[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2009, 19(2):103 – 112.
- [7] WADELIUS M, CHEN LY, LINDH JD, et al. The largest prospective warfarin – treated cohort supports genetic forecasting[J]. *Blood*, 2009, 113(4):784 – 792.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] COSGUN E, LIMDI NA, DUARTE CW. High – dimensional pharmacogenetic prediction of a continuous trait using machine learning techniques with application to warfarin dose prediction in African Americans[J]. *Bioinformatics*, 2011, 27(10):1384 – 1389.
- [11] YOU JH, WONG RS, WAYE MM, et al. Warfarin dosing algorithm using clinical, demographic and pharmacogenetic data from Chinese patients[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2011, 31(1):113 – 118.
- [12] CHO HJ, ON YK, BANG OY, et al. Development and Comparison of a Warfarin – Dosing Algorithm for Korean Patients With Atrial Fibrillation[J]. *Clinical Therapeutics*, 2011, 33(10):1371 – 1380.
- [13] TAN SL, LI Z, SONG GB, et al. Development and comparison of a new personalized warfarin stable dose prediction algorithm in Chinese patients undergoing heart valve replacement[J]. *Pharmazie*, 2012, 67(11):930 – 937.
- [14] LIU KE, LO CL, HU YH. Improvement of adequate use of warfarin for the elderly using decision tree – based approaches[J]. *Methods Inf Med*, 2014, 53(1):47 – 53.
- [15] KIMMEL SE, FRENCH B, KASNER SE, et al. A pharmacogenetic versus a clinical algorithm for warfarin dosing[J]. *N Engl J Med*, 2013, 21(11):303 – 311.
- [16] 胡 静, 朱君荣, 于 锋. 华法林剂量预测公式对其临床使用的安全性和有效性 Meta 分析[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2015, 20(3):296 – 303.
- [17] JOVANOVIĆ M, SOKIĆ D, GRABNAR I, et al. Application of Counter – propagation Artificial Neural Networks in Prediction of Topiramate Concentration in Patients with Epilepsy[J]. *J Pharm Pharm Sci*, 2015, 18(5):856 – 862.
- [18] NARAYANAN MN, LUCAS SB. A genetic algorithm to improve a neural network to predict a patient's response to warfarin[J]. *Methods Inf Med*, 1993, 32(1):55 – 58.
- [19] SOLOMON I, MAHARSHAK N, CHECHIK G, et al. Applying an artificial neural network to warfarin maintenance dose prediction[J]. *Isr Med Assoc J*, 2004, 6(12):732 – 735.
- [20] ZHOU Q, KWONG J, CHEN J, et al. Use of artificial neural network to predict warfarin individualized dosage regime in Chinese patients receiving low – intensity anticoagulation after heart valve replacement[J]. *Int J Cardiol*, 2014, 176(3):1462 – 1464.
- [21] SALEH MI, ALZUBIEDI S. Dosage individualization of warfarin using artificial neural networks[J]. *Mol Diagn Ther*, 2014, 18(3):371 – 379.
- [22] GROSSI E, PODDA GM, PUGLIANO M, et al. Prediction of optimal warfarin maintenance dose using advanced artificial neural networks[J]. *Pharmacogenomics*, 2014, 15(1):29 – 37.
- [23] ISMA'EL HA, SAKR GE, HABIB RH, et al. Improved accuracy of anticoagulant dose prediction using a pharmacogenetic and artificial neural network – based method[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2014, 70:265 – 273.
- [24] PAVANI A, NAUSHAD SM, KUMAR RM, et al. Artificial neural network based pharmacogenomic algorithm for warfarin dose optimization[J]. *Pharmacogenomics*, 2016, 17(2):121 – 131.
- [25] ALZUBIEDI S, SALEH MI. Pharmacogenetic – guided Warfarin Dosing Algorithm in African – Americans[J]. *J Cardiovas Pharmacol*, 2016, 67(1):86 – 92.
- [26] DAHAL K, SHARMA SP, FUNG E, et al. Meta – analysis of Randomized Controlled Trials of Genotype – Guided vs Standard Dosing of Warfarin[J]. *Chest*, 2015, 148(3):701 – 710.
- [27] LIU R, LI X, ZHANG W, et al. Comparison of Nine Statistical Model Based Warfarin Pharmacogenetic Dosing Algorithms Using the Racially Diverse International Warfarin Pharmacogenetic Consortium Cohort Database[J]. *PLoS One*, 2015, 10(8):e0135784.
- [28] 陈 杰, 周 勤, 陈 进, 等. 人工神经网络在疾病预后研究中的应用进展[J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2013, 20(1):95 – 99.

(收稿日期:2019 – 04 – 10)