

人工神经网络用于华法林剂量模型的研究进展*

毛德龙¹综述, 庄文芳^{1,2Δ} 审校

1. 上海理工大学健康科学与工程学院, 上海 200093; 2. 上海理工大学附属市东医院检验科, 上海 200438

摘要: 基于人工神经网络的华法林药物剂量预测模型利用神经网络对于非线性函数的拟合能力, 对华法林服用者的数据进行训练, 以此建立的模型能够为服用华法林进行抗凝治疗的患者预测起始或维持剂量, 有助于减少服药者抗凝不足造成栓塞或抗凝过度导致出血的风险。根据近年神经网络华法林药物剂量预测模型的研究进展进行归纳评述, 并对神经网络及人工智能用于医疗的前景进行展望。

关键词: 人工智能; 人工神经网络; 华法林; 药物模型

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2023.06.020

中图法分类号: R969.3

文章编号: 1673-4130(2023)06-0740-05

文献标志码: A

Research progress of artificial neural network in warfarin dosage model*

MAO Delong¹, ZHUANG Wenfang^{1,2Δ}

1. School of Health Science and Engineering, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai 200093, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Shidong Hospital Affiliated to University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai 200438, China

Abstract: The prediction model of warfarin drug dose based on artificial neural network uses the fitting ability of neural network to nonlinear function to train the data of warfarin users. The established model can predict the initial or maintenance dose of patients taking warfarin for anticoagulation treatment, which is helpful to reduce the risk of embolism due to insufficient anticoagulation or bleeding due to excessive anticoagulation in patients taking warfarin. According to the research progress of neural network-warfarin drug dose prediction model in recent years, the prospect of neural network and artificial intelligence used in medical treatment is prospected.

Key words: artificial intelligence; artificial neural network; warfarin; drug model

华法林是临床上广泛使用的口服类抗凝药物, 通过抑制维生素 K 环氧化物还原酶的活性来阻断还原性维生素 K 的生成, 进而影响维生素依赖性凝血因子 II、VII、IX、X 的氨基末端谷氨酸的羧基化, 抑制其与磷脂表面结合从而达到抗凝的作用。华法林具有的间接抗凝作用常被用于治疗心房颤动、人工心脏瓣膜置换术后、深静脉血栓、肺栓塞等血栓栓塞性疾病。但华法林是窄治疗指数药物, 个体剂量变异性大。目前的治疗方法一般采取先给予一定的标准剂量, 然后根据服用华法林进行抗凝治疗患者的国际标准化比率 (INR) 值调整药物剂量直至 INR 值达到靶标^[1]。华法林的最佳抗凝强度为 INR 值 2.0~3.0, 但对于体重低于 50 kg、老年或肝功能不全群体需降低服用剂量, 使 INR 值保持在 1.8~2.0。此类需要服用华法林的患者在治疗的前几周需要频繁采血监测 INR 值来防止出现 INR 值异常或出血现象, 在保证安全性

的前提下也使得治疗周期变长, 增加了这类患者的不便。所以精准地找到个体的起始和稳定剂量是华法林用药研究的一个重要方向, 故此出现了许多构建华法林给药及稳定剂量模型的研究, 其中有著名的国际华法林基因组学联合会 (IWPC) 模型^[2], 主要涉及的参量有年龄、身高、体重、维生素 K 环氧化物还原酶复合物亚单位 1 (VKORC1) 基因型、CYP2C9 基因型及人种。除此之外, 还有一些研究基于各地区人群构建的多元线性模型, 主要参量包括年龄、体表面积、VKORC1-6484、CYP2C9 基因型、胺碘酮用药、吸烟情况等, 这些多元线性模型经过准确性的验证, 且这些模型对相关地区与人种具有针对性^[3-5]。随着计算机技术的进步, 在这些经典模型的基础上发展出了一批利用人工神经网络 (ANN) 构建的华法林药物模型。

ANN 一般由输入层、隐含层、输出层组成, 中间的隐含层可设置为单层或若干层; 每个神经元之间依

* 基金项目: 上海市杨浦区医学重点学科基金 (YP19ZB03)。

Δ 通信作者, E-mail: czwf1991@163.com。

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail//50.1176.R.20230116.1544.002.html\(2023-01-17\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail//50.1176.R.20230116.1544.002.html(2023-01-17))

靠激活函数、权重、偏置完成信号的前馈,最后得到的输出与目标值之间的误差通过代价函数与梯度下降算法完成误差反馈与神经元权重、偏置的更新,这便是人工神经网络具有学习能力的原理,使用计算机语言编程或者利用相关的计算工具可以构建基础的 ANN 模型,根据设计修改内部的算法;将收集服用华法林抗凝治疗的患者信息,根据实验设计纳入参量及预测目标的数值进行数据处理后分为训练集、验证集(内部验证集)、预测集(外部验证集)。将随机打乱的训练集导入到模型进行迭代训练,大部分的算法主要以平均绝对误差(MAE)与决定系数(R^2)来评估模型的性能,经训练集训练后的网络模型保存后,使用验证集考察模型的预测准确度;后续通过对比使用不同的内部算法与 ANN 网络结构提高优化模型性能。在众多研究中使用的隐含层层数及神经元数量并不相同,因各自使用的算法的不同,对数据集处理手段的不同,所以需要根据要求来设计或修改网络结构。本文综述了 ANN 构建华法林的用药剂量建模的研究进展。

1 华法林建模参数的选择

在众多华法林药物剂量模型中所选用的参数可分为遗传变量、临床变量(其中临床变量包含人体数据,即身高、体重、体表面积等)、年龄、生活习惯及药物合用情况。

1.1 遗传变量 影响华法林抗凝作用与服用剂量的单核苷酸多态性(SNPs)主要有 CYP2C9 和 VKORC1^[6],CYP2C9 位于人染色体 10q24,是细胞色素 P450 系统的重要药物代谢酶基因,CYP2C9 存在 CYP2C9 * 2 ~ * 60 多种突变等位基因^[7],CYP2C9 * 1 / * 1 是最主要的 CYP2C9 基因型,在汉族高血压患者中比例为 93.30%^[8],不同地区人群 CYP2C9 * 2 和 CYP2C9 * 3 基因突变频率不同且差异明显,CYP2C9 * 1 / * 3 基因型华法林服药者平均日剂量低于 CYP2C9 * 1 / * 1 基因型华法林服药者平均日所需华法林剂量,与野生型(* 1 / * 1)相比,突变型 CYP2C9 酶(* 1 / * 3)的华法林代谢能力较弱,携带有 CYP2C9 * 1 * 3 基因型的人群对华法林治疗更敏感^[9]。

维生素 K 环氧化物还原酶复合物(VKORC)是华法林的靶酶,VKORC1 是体内维生素 K 依赖性凝血因子生成的限速酶,华法林可竞争性抑制此酶作用而达到抗凝的作用。VKORC1 上发现的 SNPs 主要包括 rs9923231、rs17708472、rs9934438 和 rs2359612,可影响以该酶为靶点的药物如华法林的抗凝效果^[10]。另外,研究表明 VKORC1 中编码该酶的 SNPs 形式的变化会导致对华法林治疗的耐药性^[11]。

CYP4F2 基因作为 CYP450 家族的一员,编码的酶在维生素 K 和 E 的代谢中起关键作用^[12],在 CYP4F2 rs2108622 基因型人群中,CT 和 TT 携带者

需要比 CC 野生型携带者需要更高的华法林剂量^[13];在一项研究中发现 CYP4F2 基因多态性对华法林初始剂量的影响则并不明显,但 CYP4F2 基因多态性影响华法林稳定剂量^[14]。除以上基因多态性外,GGCX 多态性也常见于华法林研究中,如 GGCC rs11676382、rs12714145、rs10654848 和 rs699664,GGCX rs699664 多态性与国内房颤患者华法林敏感性存在显著相关性,是房颤患者华法林剂量的潜在预测因子^[15]。

1.2 临床变量 维生素 K 是华法林的拮抗剂,所以对于华法林服用者应该控制日常维生素 K 的摄入量,保持稳定一致,防止其摄入量的大幅变化对华法林的效用产生影响;年龄是影响华法林起始剂量与维持剂量的重要因素之一,老年人的代谢速度相对更慢,对于华法林的剂量会更敏感,故对老年人用药时通常采取更保守的剂量来防止出血或其他不良反应。ALSHAMMARI 等^[16]研究表明体重与华法林的维持剂量显著相关,在回归模型中体重一直是重要的参数之一;吸烟也会对华法林治疗产生影响,众多化合物在吸烟过程中被吸收,这可能导致细胞色素酶的活性增加,但目前对于吸烟与华法林用药相关性的研究样本较少,两者的相关性并不十分明确^[17]。

房颤或心律不齐、心脏机械瓣膜置换术后等患者常会出现华法林与其他药物合用的情况,如胺碘酮作为 III 类抗心律失常药,常与华法林抗凝药物合用^[18]。HOLM 等^[19]的研究指出,胺碘酮会增强华法林的抗凝作用,胺碘酮代谢产物会抑制 CYP2C9 表达的蛋白酶的活性,降低华法林的代谢。故使其抗凝作用得到加强,两者药物具有线性关系,甚至两药合用时可以根据胺碘酮剂量调整华法林维持剂量^[20];众多患有高脂血症、高血压、动脉粥样硬化性心脏病患者需要服用他汀类药物,同时服用华法林进行抗凝治疗心律不齐、房颤等病症,他汀类药物常见的有阿托伐他汀、辛伐他汀、氟伐他汀等,ENGELL 等^[21]发现辛伐他汀、阿托伐他汀和瑞舒伐他汀在与华法林合用时,服药者出现了 INR 值增加的现象,他汀类药物是否能够增强华法林的抗凝作用仍然具有争议,相关的机制尚未明确;抗菌药物作为临床常用药物也常与华法林联用,一般认为抗菌药物通过改变人的胃肠消化道的菌群环境来影响维生素 K 的摄入,进而改变华法林的抗凝作用。相关研究表明抗菌药物能够增强华法林的抗凝作用^[22],有时甚至会造成出血或其他严重不良反应。

2 人工神经网络华法林药物模型

利用人工神经网络创建华法林剂量模型始于 1993 年 NARAYANAN 等^[23]的一项研究,研究人员收集 3 名病例的前 7 d 服用华法林的剂量、最新的 INR 值、最近 INR 值检测后经过的天数共 9 个变量,研究中采取两种训练模式:(1)所有 9 个变量直接训

练 ANN 华法林剂量预测模型；(2) 经过遗传算法随机选择的 1~5 个变量后再训练 ANN 华法林剂量预测模型，对比 3 名病例各经过两种模式得到的预测剂量误差发现，有 2 名病例遗传算法模式预测误差显著低于全变量模式。在如今看来该研究有诸多不足，但仍具有开创性和启发性，在随后的时间里，算法与计算机硬件不断进步，众多华法林药物模型被开发出来，根据预测目标的不同分为预测初始或稳态剂量模型、预测高低剂量组模型，还有一些建立相关研究预测华法林用药者的 INR 值的模型。

2.1 初始剂量的确定 中国人的华法林肝脏代谢酶存在较大差异，通常是不建议给予负荷剂量，建议初始剂量为 1.0~3.0 mg，常采用 2.5 mg 的起始剂量^[19]，或根据体重/体表面积进行换算，也有利用 IW-PC 模型^[2]与其他多元线性回归模型进行计算，在利用 ANN 预测初始剂量方面，近期 MAGHSOUDI 等^[24]在一项研究中提出利用概率分布方法来生成内核函数的支持向量回归模型，不同于其他研究中使用的预设常量函数，该方法具有更灵活的优势和应用潜力，将获得的内核馈送到支持向量回归学习算法，该套方法对华法林剂量预测最终能够达到的 MAE 与 R^2 分别为 8.0、0.68， R^2 高于 IWPC 的 0.43。

2.2 预测稳态(维持)剂量模型 不同病症或术后需要进行抗凝治疗的患者抗凝指标并不相同，要达到对应的抗凝水平即达到 INR 值靶标所需要服用的华法林剂量一般称之为稳态(维持)剂量。通过神经网络预测模型来预测个人的稳态剂量无疑能缩短抗凝前期时间，COSGUN 等^[25]对非裔美国人的华法林维持剂量预测中开发的一种多步骤方法用于选择涉及华法林药代动力学的 SNPs，该模型最终验证使用随机森林回归算法的准确性最高，预测的稳态剂量与实际剂量的 R^2 为 66.4%，在混合种族样本中的准确率为 43%，在非裔美国人样本中的准确率为 27%。2014 年 SALEH 等^[26]的三层前馈 ANN 模型成功预测了由 856 名参试者组成的验证集中 48% 成员的稳态华法林剂量，该研究收集的华法林服用者数据来自 9 个国家，能够适用于更广泛的群体，这也印证了样本量的丰富有助于提高模型的适用性；NGUYEN 等^[27]使用广义期望最大算法(GEM)对理想剂量的预测准确度达到 73.28%，通过对比其他的多元线性回归模型发现该 GEM 模型能够更准确地预测韩国人群的华法林剂量，但由于 CYP2C9 基因型的变异在韩国人群中较少原因，数据集中包含此类变异的样本量较少，此模型可能难以对一些携带罕见基因型的个体进行预测。想要实现对华法林稳态剂量的较高精度的预测，那么华法林稳定剂量预测模型则需要更大的样本量来构建训练集，纳入更多的遗传与临床变量，这两者缺一不可。

2.3 对低、高剂量组预测模型 因为华法林的药代

动力学特性，不同个体在服用初始 2.5 mg 的华法林钠片后测得的 INR 值甚至都可能差距极大，根据华法林服药者每周服用华法林的药量可分为低于 21 mg/w 的低剂量组，21~49 mg/w 的中剂量组和高于 49 mg/w 的高剂量组，利用人工神经网络预测模型来预测抗凝治疗的患者是否需要更低或更高的剂量也是人工神经网络华法林模型的一个重要研究方向。PAVANI 等^[28]的 ANN 模型在预测 INR 值 < 2.0 的个体需要较高剂量的华法林时的准确度能够达到 74.5%，INR 值 > 3.5 的个体需要较低剂量的华法林的准确度为 83.3%，该模型在甲状腺功能正常或甲状腺功能低下状态下均表现良好，能够缩短首次抗凝时间。TAO 等^[29]的自适应模糊神经网络(ANFIS)模型对高中低剂量分组预测时，平衡模型的预测精度在低剂量华法林组(14.46%)、高剂量华法林组(34.71%)都高于对未分组数据集训练的非平衡组 ANFIS 模型。MA 等^[30]发现训练集中对低中高剂量分组重采样能够提高模型的预测能力；在若干研究中中剂量服药者占数据集中的大多数，而对华法林敏感度相对更低或更高的服药者预测得到的结果准确度要远低于中剂量组，该研究提示应将华法林剂量预测模型进行分组训练。

2.4 其他华法林预测模型 除了对剂量的直接预测之外，还有部分研究是对华法林服药者未来的 INR 值进行预测，以此来为医师提供决策参考，有研究认为直接预测华法林初始或稳定剂量的方法并不能反映实际的人类决策过程，在 2021 年提出了利用递归神经网络的凝血酶原时间(PT) INR 值预测算法，在根据第 1~4 天的数据预测第 5 天的 PT INR 值^[31]。此算法生成的个体化华法林剂量 PT INR 值数据中，有 53.4%(450/842)第 8 天 PT INR 值的预测值与实际值误差为 ± 0.3 ，在和具有至少 3 年华林处方经验的专家医师得出的预测的准确性进行比较后，专家医师的准确度略低于机器学习算法。该算法可以根据第 4~7 天重复服用的固定剂量华法林预测第 5~8 天的 PT INR 值，通过改变输入剂量生成个人的华法林剂量 PT 和 INR 值。因此，通过输入“虚拟”未来华法林剂量进行预测 PT INR 值被认为是可行的，这能够提前预示在不同用量时抗凝患者是否会出现抗凝不足或出血风险，帮助医师选择合适的用量。

3 总结与展望

利用机器学习将华法林相关的影响因素作为参数预测华法林的起始剂量或维持剂量是可行的，相较于传统意义上的多元线性回归模型，ANN 模型具有准确度高、地区或种族针对性强、在线持续优化能力更好的优点：(1) 在绝大多数的研究中通过对比 IWPC 模型，ANN 华法林剂量预测模型能够以更少的误差预测初始或稳定剂量，更能够达到精准化用药的目的^[32]；(2) 由于 ANN 自身特性，训练模型的数据集来

源决定了最终所拟合的非线性函数对该地区患者有更佳的表现;(3)人工神经网络华法林剂量预测模型能够将后续的病例数据继续纳入训练集进行不断的优化迭代,数据量增大的同时模型的性能也会得到提高;(4)当然 ANN 模型与线性模型相比也有着对数据的需求量更高、通用性或比传统模型低的缺点,这方面需要继续探索与研究。

由于华法林在人体内的产生抗凝机制时受到的个体性差异不同,故而华法林的用药剂量更应该个性化,而华法林本身的窄治疗窗的特性也决定了华法林用药的谨慎;采用预测方法来选择一个好的起始剂量或维持剂量不仅能够缩短患者从开始抗凝到稳定抗凝的时间,降低患者的治疗成本和痛苦,而且能减少不良反应或抗凝效能不足的概率。基于神经网络工具设计一种华法林模型算法,通过收集数据进行训练和调整能够得到更为精准的预测结果。同时越来越多的有关华法林药物基因组学的新发现也能够作为新参量加入预测算法,机器学习的本身也具有更好的可维护性。而神经网络或机器学习模型也存在着缺点,在样本量小时往往不能够达到一个较好的预测水平,对离散数据过拟合,模型停留在内部验证阶段,这些都是有待解决的问题。

另外,在药物代谢酶中细胞色素 P450 酶系起了非常重要的作用,除 CYP2C9 外还有 CYP2C19 和 CYP2D6^[33],这些基因多态性会影响众多药物的代谢;人工神经网络除了用在预测华法林剂量或 INR 值之外,有望能推广到更多的个性化药物上去,人工智能技术用于此类个性化药物具有良好的前景,有助于推进精准、智能医疗的发展。

参考文献

- [1] 庄文芳,吴婧,李莉. 华法林给药剂量预测模型的建立与应用[J]. 检验医学,2013,28(12):1157-1161.
- [2] JOHNSON J A, CAUDLE K E, GONG L, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium (CPIC) guideline for pharmacogenetics-guided warfarin dosing: 2017 update[J]. Clin Pharmacol Ther, 2017, 102(3):397-404.
- [3] HUANG S, CHEN H, WANG X, 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.
- [4] 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.
- [5] GAGE B F, EBY C, JOHNSON J A, et al. Use of pharmacogenetic and clinical factors to predict the therapeutic dose of warfarin[J]. Clin Pharmacol Ther, 2008, 84(3):326-331.
- [6] SHAFIQUE H, ASHRAF N M, RASHID A, et al. Determination of pleiotropic effect of warfarin in VKORC1 and CYP2C9 genotypes in patients with heart valve replacement[J]. Front Cardiovasc Med, 2022, 9(1):895169.
- [7] SANGKUHL K, CLAUDIO-CAMPOS K, CAVALLARI L H, et al. Pharmvar genefocus: CYP2C9[J]. Clin Pharmacol Ther, 2021, 110(3):662-676.
- [8] CHEN K, XIAO P, LI G, et al. Distributive characteristics of the CYP2C9 and AGTR1 genetic polymorphisms in Han Chinese hypertensive patients: a retrospective study[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2021, 21(1):73.
- [9] ZUO Q Y, LI L, ZHONG M J, et al. Correlation between CYP2C9 gene polymorphism and warfarin dose in Chinese Han population with coronary heart disease[J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 2021, 67(5):157-163.
- [10] AL-MAHAYRI Z N, JAIBEJI H, SAAB Y, et al. VKORC1 variants as significant predictors of warfarin dose in Emiratis[J]. Pharmgenomics Pers Med, 2019, 12(1):47-57.
- [11] TANG W, SHI Q, DING F, et al. Impact of VKORC1 gene polymorphisms on warfarin maintenance dosage: a novel systematic review and meta-analysis of 53 studies[J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2017, 55(4):304-321.
- [12] AL-EITAN L N, ALMASRI A Y, ALNAAMNEH A H, et al. Influence of CYP4F2, ApoE, and CYP2A6 gene polymorphisms on the variability of Warfarin dosage requirements and susceptibility to cardiovascular disease in Jordan[J]. Int J Med Sci, 2021, 18(3):826-834.
- [13] LI J, YANG W L, XIE Z H, et al. Impact of VKORC1, CYP4F2 and NQO1 gene variants on warfarin dose requirement in Han Chinese patients with catheter ablation for atrial fibrillation[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2018, 18(1):96.
- [14] 王莽原,朱涛,俞国军,等. CYP4F2 基因多态性对心脏机械瓣膜置换术后患者华法林初始剂量的影响[J]. 四川大学学报(医学版), 2021, 52(1):129-133.
- [15] JIANG N X, XU Y H, XIA J W, et al. Impact of GGCC polymorphisms on warfarin dose requirements in atrial fibrillation patients[J]. Turk J Med Sci, 2017, 47(4):1239-1246.
- [16] ALSHAMMARI A, ALTUWAYJIRI A, ALSHAHARANI Z, et al. Warfarin dosing requirement according to body mass index[J]. Cureus, 2020, 12(10):e11047.
- [17] TAN C S S, LEE S W H. Warfarin and food, herbal or dietary supplement interactions: a systematic review[J]. Br J Clin Pharmacol, 2021, 87(2):352-374.
- [18] 陈燕红,曹雅楠,范颖超,等. 合并用药与非遗传因素对华法林稳定剂量的影响[J]. 药学服务与研究, 2017, 17(1):14-17.
- [19] HOLM J, LINDH J D, ANDERSSON M L, et al. The effect of amiodarone on warfarin anticoagulation: a register-based nationwide cohort study involving the Swedish population[J]. J Thromb Haemost, 2017, 15(3):446-453.
- [20] 苏艳清,陈欢. 胺碘酮剂量调整对华法林维持剂量的影响

- [J]. 中国医药科学, 2019, 9(23): 89-91.
- [21] ENGELL A E, SVENDSEN A L O, LIND B S, et al. Drug-drug interaction between warfarin and statins: a Danish cohort study[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2021, 87(2): 694-699.
- [22] YAGI T, NAITO T, KATO A, et al. Association between the prothrombin time-international normalized ratio and concomitant use of antibiotics in warfarin users: focus on type of antibiotic and susceptibility of bacteroides fragilis to antibiotics[J]. *Ann Pharmacother*, 2021, 55(2): 157-164.
- [23] NARAYANAN M N, LUCAS S B. 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.
- [24] MAGHSOUDI R, MIRZAREZAEI M, SADEGHI M, et al. Determining the adjusted initial treatment dose of warfarin anticoagulant medicine using kernel-based support vector regression[J]. *Comput Methods Programs Biomed*, 2022, 214(1): 106589.
- [25] COSGUN E, LIMDI N A, DUARTE C W. 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.
- [26] SALEH M I, ALZUBIEDI S. Dosage individualization of warfarin using artificial neural networks[J]. *Mol Diagn Ther*, 2014, 18(3): 371-379.
- [27] NGUYEN V L, NGUYEN H D, CHO Y S, et al. Comparison of multivariate linear regression and a machine learning algorithm developed for prediction of precision warfarin dosing in a Korean population[J]. *J Thromb Haemost*, 2021, 19(7): 1676-1686.
- [28] PAVANI A, NAUSHAD S M, KUMAR R M, et al. Artificial neural network-based pharmacogenomic algorithm for warfarin dose optimization[J]. *Pharmacogenomics*, 2016, 17(2): 121-131.
- [29] TAO H, LI Q, ZHOU Q, et al. A prediction study of warfarin individual stable dose after mechanical heart valve replacement: adaptive neural-fuzzy inference system prediction[J]. *BMC Surg*, 2018, 18(1): 10.
- [30] MA W, LI H, DONG L, et al. Warfarin maintenance dose prediction for Chinese after heart valve replacement by a feedforward neural network with equal stratified sampling[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 13778.
- [31] LEE H, KIM H J, CHANG H W, et al. Development of a system to support warfarin dose decisions using deep neural networks[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 14745.
- [32] LIU Y, CHEN J, YOU Y, et al. An ensemble learning based framework to estimate warfarin maintenance dose with cross-over variables exploration on incomplete data set[J]. *Comput Biol Med*, 2021, 131(1): 104242.
- [33] TAYLOR C, CROSBY I, YIP V, et al. A review of the important role of CYP2D6 in pharmacogenomics[J]. *Genes (Basel)*, 2020, 11(11): 1295.

(收稿日期: 2022-07-20 修回日期: 2023-01-13)

• 综 述 •

白细胞介素 6 转录调控和信号转导机制在疾病靶向治疗中应用*

高丙晶 综述, 庄文芳[△] 审校

上海市杨浦区市东医院检验科, 上海 200000

摘要: 白细胞介素 6 (IL-6) 是一种能与自身受体结合形成复合物并通过信号传导发挥生物学作用的多功能细胞因子。IL-6 在包括炎症和肿瘤在内的多种疾病的发生发展及转归中发挥着病理生理学作用。研究 IL-6 生物学特性及其与不同受体介导的信号转导机制对健康和疾病的影响有助于更好地治疗相关疾病。因此, 该文介绍 IL-6 及其生理功能和特点、转录调控和信号传导机制及其靶向治疗, 为以 IL-6 信号通路为靶点的药物设计研究与在相关疾病的临床治疗方面提供参考。

关键词: 白细胞介素 6; gp130; 信号传导

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2023.06.021

文章编号: 1673-4130(2023)06-0744-05

中图法分类号: R917

文献标志码: A

Application of interleukin-6 transcriptional regulation and signal transduction mechanisms in targeted disease therapy*

GAO Bingjing, ZHUANG Wenfang[△]

Department of Clinical Laboratory, Yangpu District Shidong Hospital, Shanghai 200000, China

* 基金项目: 上海市杨浦区医学重点学科基金(YP19ZB03)。

△ 通信作者, E-mail: czwf1991@163.com。