

基于人工神经网络模型预测华法林服药者国际标准化比值

毛德龙¹, 庄文芳^{2*} (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: 目的 探究 *CYP2C9*2*、*CYP2C9*3*、*CYP4F2*、*VKORC1 1173C>T* 基因多态性与华法林维持剂量之间的相关性, 建立华法林服用者用药后国际标准化比值(international normalized ratio, INR)的人工神经网络预测模型, 提高稳定剂量预测准确性。**方法** 回顾性研究 2019—2021 年收集的 214 例服用华法林达到稳定抗凝患者的临床资料与华法林药物基因数据, 分析临床因素与各基因型对患者华法林稳态剂量的影响; 建立机器学习预测模型, 采用模拟输入患者华法林剂量计算 INR 靶值的方式来预测稳态剂量, 与直接剂量预测方法以及多元回归模型对比准确性。**结果** 多元回归模型对数据集中患者稳态剂量的预测最佳准确度 56.4%, 机器学习的预测模型输入稳态剂量预测 INR 值时的平均绝对误差(mean absolute error, MAE)为 0.40, R^2 为 0.81, 直接预测剂量时 MAE 为 0.52, R^2 为 0.68, 在进行分组训练后误差能够降低 20.4%, 准确率提高 7.3%。**结论** 通过模拟输入药物剂量预测 INR 的人工神经网络华法林模型能够更准确地预测患者稳态剂量, 有利于实现个体化给药, 促进精准医疗发展。

关键词: 华法林; 人工神经网络; 基因多态性; 预测国际标准化比值

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2023)13-1847-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20230227

引用本文: 毛德龙, 庄文芳. 基于人工神经网络模型预测华法林服药者国际标准化比值[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(13): 1847-1852.

Prediction of International Normalized Ratio of Warfarin Users Based on Artificial Neural Network Model

MAO Delong¹, ZHUANG Wenfang^{2*} (1.School of Health Science and Engineering, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai 200093, China; 2.Medical Laboratory, Shidong Hospital Affiliated to University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai 200438, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore the correlation between *CYP2C9*2*, *CYP2C9*3*, *CYP4F2*, and *VKORC1 1173C>T* polymorphisms and warfarin maintenance dose, and establish an artificial neural network prediction model for international normalized ratio(INR) values after warfarin administration to improve the accuracy of stable dose prediction. **METHODS** A retrospective study was conducted by collecting clinical data and warfarin pharmacogenetic data from 214 warfarin-treated patients who achieved a stable anticoagulant state from 2019 to 2021. The impact of clinical factors and various gene phenotypes on the patient's warfarin steady-state dose was analyzed. A machine learning prediction model was established by simulating the input of the patient's warfarin dose to calculate the INR target and predict the steady-state dose. The accuracy of the model was compared with the direct dose prediction method and the multiple regression model. **RESULTS** The multiple regression model had the highest accuracy rate of 56.4% for predicting the patient's steady state dose in the dataset. The machine learning prediction model had a mean absolute error(MAE) of 0.40 and R^2 of 0.81 when inputting the steady state dose to predict the INR value. Directly predicting the dose resulted in a MAE of 0.52 and R^2 of 0.68. After group training, the error rate decreased by 20.4% and the accuracy increased by 7.3%. **CONCLUSION** The artificial neural network model for predicting INR using simulated input of warfarin dose can more accurately predict patient's steady-state dose, which facilitates individualized dosing and promotes the development of precision medicine.

KEYWORDS: warfarin; artificial neural network; genetic polymorphism; predict international normalized ratio

华法林是一种在临床上广泛使用的抗凝药物, 在华法林抗凝研究中, 建立华法林剂量预测模型确定个体的稳态剂量一直是重要方向之一, 这其中有著名的国际华法林基因组学联合会(IWPC)模型^[1]以及各种多元回归模型, 还有近年

来由人工智能发展带动的机器学习预测模型^[2-4], 本研究通过回顾收集的 214 例患者人口统计学数据与基因型数据, 结合患者稳态华法林剂量进行相关性分析, 并在此基础上建立机器学习国际标准化比值(international normalized ratio, INR)预测

基金项目: 上海市杨浦区医学重点学科基金(YP19ZB03); 上海市科技计划项目(22692116400)

作者简介: 毛德龙, 男, 硕士生 E-mail: 544780259@qq.com

*通信作者: 庄文芳, 女, 硕士, 主任技师 E-mail: czwf1991@163.com

模型,输入虚拟华法林剂量观察预测得到的 INR 值^[5]是否达到抗凝指标。不同于直接预测华法林剂量的算法,通过此方法使模型具有模拟患者服药后 INR 值表现的功能,即建立基于患者体征时人体对华法林可调整剂量反应模型,提高数据利用率与预测准确性。基础模型完成后也能利用短期抗凝患者的数据,也适用于只包含患者临床参量的数据集,包含遗传参量旨在提高预测精度。

1 资料与方法

1.1 纳入研究的患者标准

数据来自 2021 年 3 月—2022 年 12 月在上海理工大学附属市东医院就诊的达到抗凝稳态后的患者(服用华法林>3 个月)^[6]。本研究经医院伦理委员会批准(伦理批号:2023-054-01),所有患者均知情并同意参与。

纳入标准:①至少 3 月的抗凝治疗后,肝功能复查正常;②2 次复查凝血酶原时间(prothrombin time, PT),INR 均达到抗凝标准 INR(1.5~3.0),抗凝指标稳定,无需调整药物剂量;③无出血及栓塞等并发症。

排除标准:①实验室检查肝、肾及甲状腺功能异常;②服用胺碘酮^[7-8]、利福平^[9]及巴比妥等影响华法林药动学效果的药物;③使用肝素及维生素 K 等影响 INR 值的药物。

1.2 数据采集与处理

收集病例的临床资料,包括姓名、性别、年龄、身高、体质量、华法林服药剂量、病史、用药史^[10],采集病例上周血-80℃保存以备后续 PCR 试验。

1.3 试剂与仪器

DNA 提取试剂(天根生物科技有限公司,批号:U8807;规格:50 preps);Taq 聚合酶 Takara(大连宝生物公司,批号:AIF0922A;规格:125 U);SYTO9 荧光染料(批号:2397781;规格:100 μL)、引物合成均购自上海英骏生物工程有限公司;Eppendorf 基因扩增仪;Rotor-Gene Q 荧光定量聚合酶链反应 PCR 仪(QIAGEN 生物技术有限公司)。

1.4 方法

取外周抗凝血 2 mL 使用 DNA 小量抽提试剂提取 DNA,设计 RS199853、RS1057910、RS2108622、RS9934438 的 SNP 位点引物,进行 PCR 扩增,PCR 反应体系 20 μL Premix 混合液 10 μL,正、反引物均为 0.5 μmol·L⁻¹,基因 DNA 10 ng。两步法 PCR:95℃预变性 3 min,95℃,30 s,60℃,30 s,72℃延伸 1 min,循环 40 次。

高分辨溶解曲线分析加染料 SYTO9 绿色荧光核酸染料进行预杂交,温度变化速率为 0.1℃·s⁻¹。应用 Rotor Gen 6000 1.7 软件进行实时数据检测和分析,依据线和溶解峰进行基因分型。结果判定:单峰溶解峰为野生型和纯合突变型,双峰为杂合突变型。

1.5 统计分析

使用 SPSS Statistics 26.0 软件进行统计学分析,计量资料使用 $\bar{x} \pm s$,计数资料使用频数表示。 χ^2 检验验证 CYP2C9、CYP4F2 V433M、VKORC1 等位基因 Hardy-Weiberg 平衡。使用独立样本 *t* 检验来检测差异显著性,使用 Pearson 检验患者正态临床数据与稳态剂量相关性,使用 Spearman 检验非正态数据与剂量相关性, $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

1.6 模型建立

将此模型的预测量设置为 INR 值,将患者的稳定剂量视为可变的输入参量,在试验过程中可以模拟医师开出的用药量来预测患者的 INR 是否达到抗凝靶值,然后可以调整模拟剂量直至预测 INR 达到抗凝靶值。故模型输入参量为性别、年龄、身高、体质量、华法林日剂量、CYP2C9、CYP4F2、VKORC1^[11],输出值为 INR。将性别参量转为二实数值,针对年龄、身高、体质量数据进行归一化,提高模型的收敛速度与预测精度,防止训练过程中梯度爆炸过拟合^[12],例如某位服药者的 CYP2C9*2 基因型为野生型输入 100,杂合突变型输入 010,纯合突变型输入 001,否则为 0。将患者的数据进行处理后编为数据集,并对数据集进行随机分组,按照训练集,验证集,预测集为 6:2:2 的比例随机抽样^[13]。

此次使用 BP 神经网络构建输入华法林稳定剂量预测 INR 值的模型,见图 1。经过对网络结构超参数的调试与性能的对比,最终选择隐含层 2 层,首层设置 512 神经元,第 2 层设置 32 个神经元,当隐藏层的神经元数量相对少时,整体网络模型收敛速度快,即训练达到拟合阈值所需的迭代次数少,但拟合度低,网络预测性能不佳,若设置的隐藏层或各层神经元过多时容易出现过训练速度缓慢,因梯度消失或梯度爆炸较难达到拟合最优值^[14],所需的迭代次数呈指数性增加,过拟合现象严重。神经网络各层间通过非线性激活函数相连接,激活函数的存在能够使网络拟合任何非线性模

型,模型选用 L1 损失函数,相较于 L2 损失函数, L1 损失函数的鲁棒性优于 L2 损失函数^[15],产生的误差不会因平方后扩大。整体网络基于 Python3.6 Tensorflow 创建,整体训练过程见图 2。

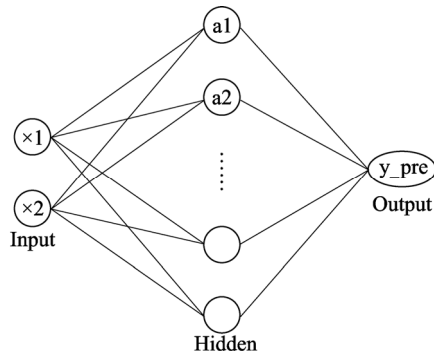


图 1 BP 神经网络一般结构
Fig. 1 General structure of BP neural network

1.7 对比多元回归模型选择标准

基于 Pubmed 搜索引擎检索,结合本研究所收集样本数据,其多元回归模型纳入的临床数据类型不超出本数据集,基因型数据为 *CYP2C9*2*、*CYP2C9*3*、*CYP4F2*、*VKORC1 1173C>T*。

2 结果

2.1 患者一般数据

病例中男性 100 例(46.7%),平均年龄(65.60 ± 13.70)岁,女性 114 例(53.3%),平均年龄(66.59 ± 13.60)岁,2 种性别的年龄无显著差异,整体身高(163.68 ± 8.08)cm,体质量(65.51 ± 13.84)kg,见表 1。

常见病症有心脏瓣膜置换术后 28 例(13.1%),房颤患者 147(68.7%)和其他静脉血栓栓塞性疾病 39(18.2%);经 Pearson 与 Spearman 检验,在临床特征中身高及体质量与患者稳态剂量呈显著正相关,相关系数分别为 0.67, 0.71(P 值均 <0.001),与年龄呈负相关,相关系数 -0.46 ($P<0.05$)。

表 1 男女患者群体的临床参量信息

Tab. 1 Information on clinical parameters for both male and female patient populations

临床参量	男	女	P 值
人数	100	114	0.026
身高/cm	170.08 ± 5.14	158.07 ± 5.64	<0.001
体质量/kg	64.95 ± 14.26	66.00 ± 13.51	<0.001
年龄/岁	65.60 ± 13.70	66.59 ± 13.60	0.032
用量/ $\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$	2.75 ± 0.90	2.64 ± 0.97	
INR	2.12 ± 0.43	2.07 ± 0.44	

注: P 值表示该参量与稳态剂量的相关性, $P<0.05$ 为显著相关。

Note: P values represented the correlation between this parameter and the steady-state dose, with $P<0.05$ considered significant correlation.

2.2 遗传数据

*CYP2C9*2 430C>T*,即在 RS 1799853 的 SNP 位点发生突变的情况未在患者中检出,所有纳入检测者的基因型均为 CC 野生型。*CYP2C9*3 1075A>C*(RS1057910)AA 基因型有 198 例(92.5%),AC 基因型有 16 例(7.5%),CC 基因型 0 例,A 等位基因频率 96.3%,C 等位基因频率 3.7%;*CYP4F2 V43M*(RS2108622)CC 基因型 122 例(57.0%),CT

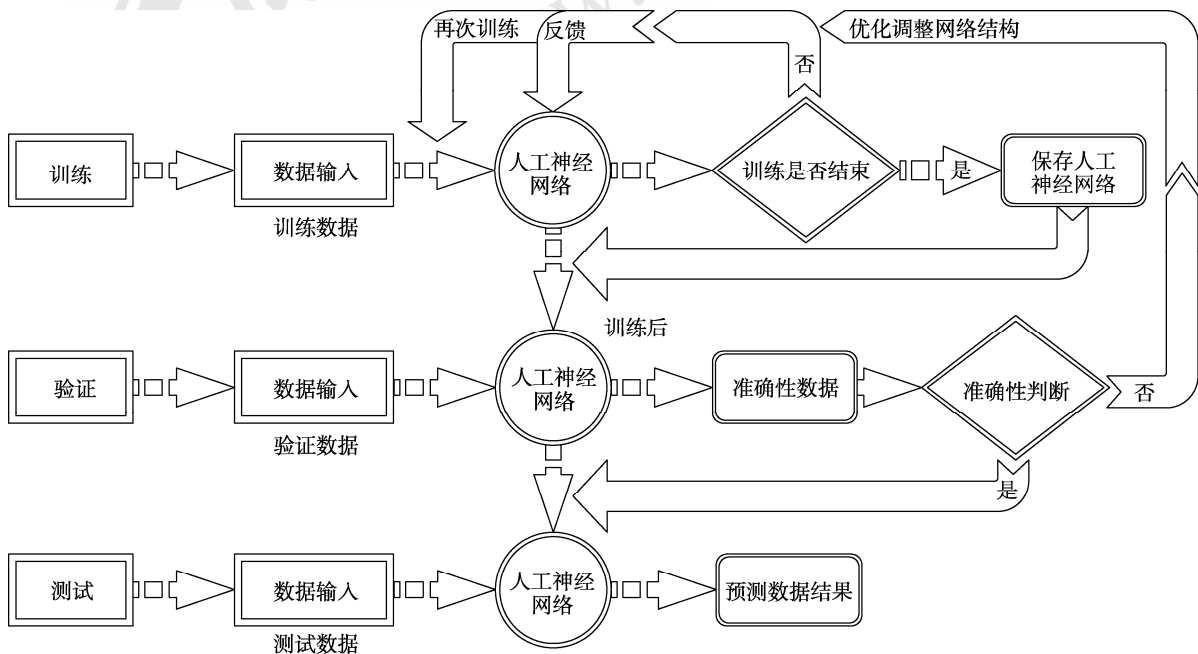


图 2 预测模型的训练、验证、测试流程
Fig. 2 Training, verification and testing process of the prediction model

杂合突变型 77 例(36.0%), TT 纯和突变型 15 例(7.0%); *VKORC1* 1173C>T 基因 TT 型 183 例(85.5%), CT 杂合突变型 28 例(13.1%), CC 纯和突变型 3 例(1.4%), T 等位基因频率 92.1%, C 等位基因频率 7.9%。以上基因型均符合 Hardy-Weiberg 遗传平衡定律^[16]。结果见表 2。

表 2 各基因型人群华法林稳定剂量、人数、INR 值
Tab. 2 Warfarin stable dose, number of people and INR value in different genotypes

基因型	稳定剂量/ mg·d ⁻¹	n(男/女)	INR 值	P
<i>CYP2C9</i>				
<i>CYP2C9</i> *1/*1	2.77±0.95	198(92/112)	2.13±0.53	<0.001
<i>CYP2C9</i> *1/*2	0	0		—
<i>CYP2C9</i> *1/*3	2.11±0.59	16(10/6)	2.18±0.35	0.016
<i>CYP4F2</i> V433M				
CC	2.78±0.93	122(60/62)	2.12±0.54	0.031
CT	2.64±0.80	77(36/41)	2.19±0.51	0.040
TT	3.00±0.66	15(4/11)	2.13±0.28	<0.001
<i>VKORC1</i> 1173 T>C				
TT	2.55±0.78	183(85/97)	2.11±0.46	0.022
CT	3.53±0.81	28(14/14)	2.25±0.74	<0.001
CC	3.50±1.00	3(0/3)	1.87±0.16	<0.001

注: P 值表示该基因型与稳态剂量相关性, P<0.05 为显著相关。
Note: P values indicated the association between this genotype and steady-state dose, with P<0.05 considered significant correlation.

CYP4F2 多态性 CC 基因型患者稳定剂量(2.78±0.93)mg·d⁻¹ 与 CT 基因型患者稳定剂量(2.64±0.80)mg·d⁻¹ 没有表现出显著性差异; TT 基因型患者用量(3±0.66)mg·d⁻¹ 显著高于 CC 基因型的患者(2.78±0.93)mg·d⁻¹(P<0.05); *VKORC1* 多态性 TT 基因型患者的稳态剂量(2.55±0.78)mg·d⁻¹ 显著低于 CT 基因型的患者(3.53±0.81)mg·d⁻¹(P<0.05), CC 基因型样本量小, 无法进行有效对比。

2.3 预测模型结果

经测试, 机器学习在输入原稳态剂量预测 INR 值的平均绝对误差(mean absolute error, MAE)为 0.40, R² 达到 0.81, 通过输入模拟剂量达到抗凝靶值, 预测剂量与实际剂量的 MAE 为 0.25, R² 为 0.84。使用同一批预测集时, 直接预测剂量时 MAE 为 0.52, R² 为 0.68。再将患者数据集按剂量进行分组, 使用模型对低中高组别进行训练预测, INR 预测模型预测低剂量的 MAE 为 0.48, 高剂量预测 MAE 为 0.41, 对中剂量组的预测准确性达到 84%, 具体模型预测数据见表 3。

表 3 预测模型在不同组织模式下对分组预测的性能
Tab. 3 Performance of prediction model for group prediction under different organizational patterns

预测模式	低、中、高剂量组	低剂量		中剂量		高剂量	
		MAE	R ²	MAE	R ²	MAE	R ²
剂量预测	非剂量分组训练	0.33	0.52	0.53	0.69	0.61	0.44
剂量预测	剂量分组训练	0.30	0.59	0.45	0.72	0.53	0.50
INR 预测	非剂量分组训练	0.37	0.61	0.41	0.70	0.39	0.41
INR 预测	剂量分组训练	0.48	0.69	0.19	0.84	0.41	0.54

3 讨论

华法林通过抑制维生素 K 环氧化物还原酶的活性减少维生素 KH₂ 的生成, 进而抑制维生素 K 依赖性凝血因子 II、VII、IX、X 的羧基化达到抗凝作用^[17], 因为华法林是作用于凝血过程初始阶段物质的合成, 故不能用于体外抗凝。虽然华法林的生效速度较慢, 但是良好的长期抗凝效果使其能够应用在多种治疗场景中, 如肺栓塞、心房颤动、心脏瓣膜置换术后和下肢深静脉血栓等。华法林同时也是一种典型的窄治疗窗药物, 用药量不足时不能产生足够的抗凝效果, 增加栓塞的风险^[18]; 而用药量过多则可能会导致出血等不良症状。因此, 在使用华法林治疗时, 需要密切监测患者的 PT^[5], 使用华法林抗凝的最佳 INR 值为 2.0~3.0, 医师常根据患者情况开具一个保守的初始剂量, 再根据患者用药后的 INR 值调整药量, 使患者 INR 最终达到抗凝靶值。华法林与维生素 K 具有天然的拮抗作用^[19], 一般要求患者保持日常的饮食稳定, 避免因维生素 K 摄入量的大幅变化而造成华法林的抗凝作用的减弱或增强。华法林个体剂量差异大, 人口统计学特征如患者的年龄、身高与体重等与华法林稳定剂量具有较强的相关性, 另外华法林本身的间接抗凝作用过程受众多基因影响, 如细胞色素 P450 复合物亚基 2C9(*CYP2C9*)^[20]、维生素 K 环氧化物还原酶复合物 1(*VKORC1*)^[21]等, *VKORC1* 是华法林和其他抗维生素 K 药物在口服抗凝治疗期间的抑制部位。*VKORC1* 的 SNPrs9934438(c.173+1000C>T 或 1173C>T)外显子第 173 位碱基后的 1 000 位碱基(内含子区域)发生 C/T 突变, 纯合突变患者需要减少药量。

在本研究中, 还评估了多种多元回归模型^[1,22-26]的预测性能, 发现在其中 Huang 模型^[27]表现最佳, 达到了最小 MAE 为 0.64, R² 为 0.56, 其次是 Wei、Sconce 模型, 各模型数据见表 4; 经对比, 基于国

表 4 多元回归模型应用于数据集的预测性能表现

Tab 4 Multiple regression model applied to the predictive performance of data sets

模型	人群/地区	模型人数	模型函数	模型参量	MAE	R ²
Sconce ^[22]	多种族	297	Dose=0.628-0.013 5(Age)-0.24(CYP2C9*2)-0.370(CYP2C9*3)-0.241(VKORC1 1173C>T)+0.016 2(Height)	年龄、身高、CYP2C9、VKORC1	0.70	0.22
IWPC ^[1]	多种族		Dose(mg·week ⁻¹)=[5.604 4-0.261 4×Age+0.008 7 Height+0.012 8×Weight-0.867 7×(VKORC1 AG)-1.697 4×(VKORC1 AA)-0.485 4×(VKORC1 unknown)-0.521 1×(CYP*1/*2)-0.935 7×(CYP*1/*3)-1.061 6×(CYP*2/*2)-1.920 6×(CYP*2/*3)-2.331 2×(CYP*3/*3)-0.218 8×(CYP2C9 unknown)-0.109 2×(Asian race)-0.276 0×(Black or African American)-0.103 2×(missing or mixed race)+1.181 6×(enzyme inducer)-0.550 3×(amiodarone)]	年龄、身高、CYP2C9、VKORC1、人种、胺碘酮	0.66	0.31
Wen ^[23]	中国大陆		Dose(mg·d ⁻¹)=-0.443-0.018(Age)+1.4(BSA)-0.269(HT)+0.798(Predict Dose)	年龄、体表面积、高血压、基于基因型的预测剂量	0.57	0.51
Gage ^[24]	多种族	1 307	Dose(mg·d ⁻¹)=exp[0.975 1-0.323 8(VKOR3673G>A)+0.4317(BSA)-0.400 8(CYP2C9*3)-0.007 45×(age)-0.206 6(CYP2C9*2)+0.202 9(target INR)-0.253 8(amiodarone)+0.092 2(smokes)-0.090 1(African-American race)+0.066 4(DVT/PE)]	年龄、体表面积、目标INR、胺碘酮、吸烟、种族、深静脉栓塞或肺动脉栓塞、CYP2C9*3	0.62	0.47
Huang ^[25]	中国大陆	422	Dose(mg·d ⁻¹)=exp[0.727-0.007(Age)+0.384(BSA)+0.403(VKORC1-6484TC)+0.554(VKORC1 6484CC)-0.482(CYP2C9*1/*3)-1.583(CYP2C9*3/*3)]	年龄、体表面积、VKORC1 1173C>T、CYP2C9*3	0.64	0.56
Wei ^[26]	中国大陆	325	Dose=3.47-0.022(AGE)+0.017(Weight)+0.189(PTE)-0.283(β-blocker-0.471(AMIO)-0.586(CYP2C9*1/*3)-0.296(VKORC1 CT)-0.648(VKORC1 TT)+0.219(CYP4F2 TT)	年龄、体质量、肺血栓栓塞、β受体阻断剂、胺碘酮、CYP2C9、VKORC1	0.85	0.40

内人群建立的预测模型普遍表现好于国外模型，由于回归模型是基于数据集的产物，当用于预测个体剂量时，越接近数据集特征的人其预测准确度越高，国内患者与国外患者相比，不同种族间的基因差异较大，如 CYP2C9*2 与 CYP2C9*3 突变在国人中发生率较低^[28]，不同种族对华法林的代谢速率差异大，基于多种族的模型预测剂量常常高于实际剂量，这与抗凝治疗常采取保守剂量的理念不符。另外，同样基于国内人群的预测模型在本研究的数据集上也表现出了不同的预测准确度，这不能说明某一模型就是绝对优秀或是没有价值，结果只能证明某一模型更加适用于数据集所代表的群体。

Lee 等^[29]在 2021 年提出了利用递归神经网络的 PT、INR 值预测算法，根据第 1~4 天的数据预测第 5 天的 PT INR 值。此算法生成的个体化华法林剂量 PT INR 值数据中，有 450/842 例(53.4%)第 8 天 PT INR 值的预测值与实际值误差为±0.3，在和具有≥3 年华法林处方经验的专家医师得出的预测的准确度进行比较后，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。此项研究为根据先期的 INR 值表现预测后面的 INR 值，在本研究中通过基于患者临床与遗传数据，并将用药量也作为输入参量来预测 INR，能够在治疗前就预测患者合适的抗凝水平。对比直接预测华法林剂量与模拟输入剂量预测 INR 值的机器学习 2 种模式，后一种对数据的利用率更高，达到的预测准确度更高，误差能够降低 20.4%，准确度提高 7.3%。在进行低、中、高剂量分组训练后的机器学习模型能够更准确地预测低敏感度与高敏感度患者的剂量，对低、高剂量患者预测准确度提升 13.1%和 31.7%，在经过分组训练后最高能预测 84%的中剂量组患者的稳态剂量，分组训练能够有效地提高模型预测性能，缺点可能是会造成分组后的数据量变少，因此仍需要收集更多低、高剂量患者数据进行强化训练。将患者数据集按剂量分组后，INR 预测模式与剂量预测模式对比，具有更高的预测准确度。

综上所述，本研究建立的华法林服用者 INR 预测模型能够实现准确的 INR 预测效果，对比多元回归模型与华法林剂量直接预测方法准确率明显提高，提高了数据利用率，具有理论价值临床应用潜力，有望推广到更多个性化药物的剂量预测，辅助医师决策，实现精准化、智能化治疗。

REFERENCES

- [1] 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*, 2012, 102(3): 397-404.
- [2] GUPTA R, SRIVASTAVA D, SAHU M, et al. Artificial intelligence to deep learning: Machine intelligence approach for drug discovery[J]. *Mol Divers*, 2021, 25(3): 1315-1360.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] DORGALALEH A, FAVALORO E J, BAHRAINI M, et al. Standardization of prothrombin time/international normalized ratio (PT/INR)[J]. *Int J Lab Hematol*, 2021, 43(1): 21-28.
- [6] CHEN Y H, CAO Y N, FAN Y C, et al. Effects of combined medication and non-genetic factors on the maintenance dosage of warfarin[J]. *Pharm Care Res(药学服务与研究)*, 2017, 17(1): 14-17.
- [7] MIANO T A, YANG W, SHASHATY M G S, et al. The magnitude of the warfarin-amiodarone drug-drug interaction varies with renal function: A propensity-matched cohort study [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2020, 107(6): 1446-1456.
- [8] 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.
- [9] MACDOUGALL C, CANONICA T, KEH C, et al. Systematic review of drug-drug interactions between rifamycins and anticoagulant and antiplatelet agents and considerations for management[J]. *Pharmacotherapy*, 2022, 42(4): 343-361.
- [10] ASHIMWE I G, ZHANG E J, OSANLOU R, et al. Warfarin dosing algorithms: A systematic review[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2021, 87(4): 1717-1729.
- [11] LIU Y, CHEN J H, 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): 104242.
- [12] LUBANA E S, DICK R P, TANAKA H. Beyond BatchNorm: Towards a unified understanding of normalization in deep learning[EB/OL]. 2021[2022-10-26]. <https://arxiv.org/abs/2106.05956>.
- [13] ZHANG Y G, XIE Y L, ZHANG Y, et al. The adoption of deep neural network(DNN) to the prediction of soil liquefaction based on shear wave velocity[J]. *Bull Eng Geol Environ*, 2021, 80(6): 5053-5060.
- [14] AL-ABRI S, LIN T X, TAO M L, et al. A derivative-free optimization method with application to functions with exploding and vanishing gradients[J]. *IEEE Control Syst Lett*, 2021, 5(2): 587-592.
- [15] BARRON J T. A general and adaptive robust loss function [C]//2019 IEEE/CVF Conference on Computer Vision and Pattern Recognition(CVPR). June 15-20, 2019, Long Beach, CA, USA. IEEE, 2020: 4326-4334.
- [16] GRAFFELMAN J, WEIR B S. The transitivity of the hardy-Weinberg law[J]. *Forensic Sci Int Genet*, 2022(58): 102680.
- [17] RISHAVY M A, HALLGREN K W, WILSON L, et al. Warfarin alters vitamin K metabolism: A surprising mechanism of VKORC1 uncoupling necessitates an additional reductase[J]. *Blood*, 2018, 131(25): 2826-2835.
- [18] ZHUANG W F, WU J, LI L. Establishment and application of warfarin dosage prediction model[J]. *Lab Med(检验医学)*, 2013, 28(12): 1157-1161.
- [19] MISHIMA E, ITO J, WU Z J, et al. A non-canonical vitamin K cycle is a potent ferroptosis suppressor[J]. *Nature*, 2022, 608(7924): 778-783.
- [20] AGRAWAL S, HEISS M S, FENTER R B, et al. Impact of CYP2C9-interacting drugs on warfarin pharmacogenomics[J]. *Clin Transl Sci*, 2020, 13(5): 941-949.
- [21] SRIDHARAN K, BANNA R A, MALALLA Z, et al. Influence of CYP2C9, VKORC1, and CYP4F2 polymorphisms on the pharmacodynamic parameters of warfarin: A cross-sectional study[J]. *Pharmacol Rep*, 2021, 73(5): 1405-1417.
- [22] SCONCE E A, KHAN T I, WYNNE H A, 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.
- [23] WEN M S, LEE M, CHEN J J, et al. Prospective study of warfarin dosage requirements based on CYP2C9 and VKORC1 genotypes[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2008, 84(1): 83-89.
- [24] 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.
- [25] HUANG S W, CHEN H S, WANG X Q, 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.
- [26] WEI M, YE F, XIE D J, 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(6): 1083-1091.
- [27] HUANG S W, CHEN H S, WANG X Q, 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.
- [28] LIU P F, ZHUO Z L, SU M, et al. Effects of CYP2C9 and VKORC1 genetic polymorphisms in Chinese Han population on maintenance dosage of warfarin[J]. *Chin J Lab Med(中华检验医学杂志)*, 2020, 43(1): 71-77.
- [29] 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.

收稿日期: 2023-02-04

(本文责编: 沈倩)