

• 专家共识 •

药物代谢动力学指导血友病 A 治疗的中国专家共识

中国血友病协作组

(执笔: 陈振萍, 刘葳, 蔡力生)

摘要: 血友病 A 是一种以凝血因子Ⅷ(Factor Ⅷ ,FⅧ) 缺乏,临床表现为自发性或者损伤后过度出血的 X 染色体连锁隐性遗传病。血友病 A 目前主要治疗方式是替代性输注 FⅧ,但对于输注的剂量、频次大多仍采用固定输注模式,并不能达到个体化治疗原则下的最优疗效。影响 FⅧ替代治疗疗效的因素中,个体对 FⅧ产品的药物代谢动力学(Pharmacokinetics ,PK) 差异是一个重要因素。临床对于 PK 指导下的个体化 FⅧ替代治疗认知尚不充分,因此本文就 FⅧ的 PK 特征、分析模型、临床应用场景与具体治疗方案制定进行分析,并为临床实践提供指导意见。

关键词: 血友病 A; 凝血因子Ⅷ; 药物代谢动力学; 个体化治疗

中图分类号: R554.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2021)05-0577-06

Chinese expert consensus on pharmacokinetics guided treatment for hemophilia A

Hemophilia Treatment Center Collaborative Network of China

Writer: CHEN Zhen-ping, LIU Wei, CAI Li-sheng

Corresponding author: YANG Ren-chi. National Clinical Research Center for Hematological Disorders, State Key Laboratory of Experimental Hematology, Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital,

Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Tianjin 300020, China. E-mail: rcyang65@163.com

Abstract: Hemophilia A is an X-chromosome-linked recessive genetic disease that lacks coagulation factor Ⅷ (Factor Ⅷ , FⅧ) and is clinically manifested as spontaneous or excessive bleeding after injury. The current main treatment for hemophilia A is alternative infusion of FⅧ, but the fixed infusion mode is still used for the dosage and frequency of infusion, which cannot achieve the optimal curative effect under the principle of individualized treatment. Among the factors that affect the efficacy of FⅧ replacement therapy, the difference in the pharmacokinetics (PK) of FⅧ products by individuals is an important factor. The clinical understanding of individualized FⅧ replacement therapy under the guidance of PK is not sufficient. Therefore, this article reviews the PK characteristics, analysis models, clinical application scenarios and specific treatment plan formulation of FⅧ.

Keywords: Hemophilia A; Coagulation factor Ⅷ; Pharmacokinetics; Personalization

Fund program: National Key Research and Development Program of China (2016YFC0901503); CAMS Innovation Fund for Medical Sciences (2017-42M-3-018, 2016-42M-4-002)

血友病 A 是一种 X 染色体连锁的隐性遗传病,患者体内由于缺乏凝血因子Ⅷ(Factor Ⅷ ,FⅧ) 而表现为自发性或者损伤后过度出血。反复关节出血会引起血友病关节病变甚至残疾。血友病 A 的主要治疗方式是替代性输注 FⅧ,以达到止血或者预防出血的目的,目前国际上没有统一的治疗方案^[1]。传统的替代治疗通常根据患者的体重以及出血部位采用相对固定的剂量以及输注频次给药,但众多的临床研究表明相同治疗方案下患者的疗效差异显著。影响 FⅧ替代治疗效果的

因素有很多,包括出血表型变异性、年龄、关节状况、生活方式、体力活动、治疗依从性和个体对 FⅧ产品的药物代谢动力学(Pharmacokinetics ,PK) 差异等,其中个体间 FⅧ产品的 PK 差异是关键的因素之一^[2-5]。虽然目前最佳的给药策略尚待确定,但是无论从临床治疗还是从经济学角度,均应提倡个体化治疗^[6-7]。使用个体 PK 数据有助于快速确定患者预防治疗所需的因子水平,可以避免因半衰期短和输液频率不足导致出血风险增加,从而协助制定个体化方案;另外由于方案更加

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2021.05.001

基金项目 “十三五”国家重点研发计划精准医学研究重点专项(2016YFC0901503); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程重大协同创新项目(2017-42M-3-018, 2016-42M-4-002)

通信作者: 杨仁池, 中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所), 国家血液系统疾病临床医学研究中心, 实验血液学国家重点实验室, 天津 300020, E-mail: rcyang65@163.com

精确,也可以有效避免过度治疗,减少药物的浪费。

PK参数在血友病A预防治疗中的应用自20世纪90年代即有报道,在2001年国际血栓与止血学会标准化委员会(ISTH-SSC)也提出了血友病患者预防治疗起始可以先进行PK评估, Lee等^[8]随后推出FVIII的PK检测分析方法,2017年ISTH-SSC建议采用群体PK的方法评估血友病A患者的个体PK特征^[9]。在2020年第三版的WFH血友病管理指南中,正式建议对接受FVIII治疗的血友病A患者进行个体化PK监测^[10]。本文旨在为血友病A临床实践中FVIII药代动力学检测、解读及应用提供指导。

1 FVIII的PK

FVIII的PK是定量研究外源性FVIII在人体内分布、代谢、消除的规律。外源性输注FVIII后,患者体内血浆FVIII的活性(FVIII:C)水平及其药时曲线主要由其输注的剂量及PK参数决定^[4]。见图1。

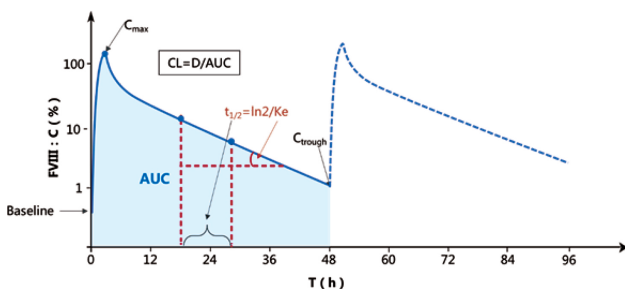
1.1 FVIII的PK常用参数

1.1.1 峰浓度(maximum/peak concentration, C_{max}) 推注FVIII后,体内FVIII达到的最高浓度(活性水平)。可通过在1h内采集血样直接检测(常用的时间点为15 min, 30 min, 45 min, 1 h),也可由PK曲线预测其最高浓度(取决于FVIII代谢曲线的陡峭程度)^[6,8]。

1.1.2 谷浓度(trough concentration, C_{trough}) 也称为谷水平(trough level),下一次用药前的最低FVIII:C水平。谷浓度常与患者出血风险密切相关。可以在下次用药前直接采血检测FVIII:C,也可基于个体PK参数进行计算获得。

1.1.3 增量回收率(incremental in vivo recovery, IVR) 根据输注FVIII后1h内的 C_{max} 水平来计算, $(C_{max} - \text{给药前的FVIII:C}) / \text{给药剂量}$,单位为(IU/dl)/(IU/kg),反映给药后的FVIII:C水平与给药剂量的关系。IVR也表示活性回收率值, $IVR = [(\text{输注后测得的因子活性} - \text{基线活性值}) / \text{预计提高的因子活性值}] \times 100\%$,单位为%。

1.1.4 药时曲线下面积(area under the curve, AUC) FVIII浓度曲线对时间轴所包围的面积。该参数是评价药物吸收程度的重要指标,它表示一次用药后,因子在体内暴露的程度和时间。



注:FVIII:C为凝血八因子活性;T(h)为时间(小时);Baseline为基线水平; C_{max} 为峰浓度; C_{trough} 为谷浓度;CL为清除率;D为剂量;AUC为曲线下面积; $t_{1/2}$ 为半衰期;ln为自然对数函数;Ke为消除速率常数。

图1 主要的PK参数

1.1.5 清除率(Clearance, CL) 在单位时间内机体从血浆中清除FVIII的能力,其数值等于单位时间内机体能将多少体积血浆中的FVIII完全消除。由于CL是给药剂量与药时AUC的比值,它代表了PK最重要和最全面的参数之一。

1.1.6 半衰期(half-life, $t_{1/2}$) 通常指末端消除半衰期,是FVIII在人体内活性水平下降一半所需的时间,该参数直观反映了药物从体内的消除速度,可预知FVIII在体内的变化趋势。

1.2 影响FVIII PK参数的因素

1.2.1 FVIII:C检测的影响 FVIII的PK研究与大多数药物PK直接检测药物浓度不同,应用的是血浆中FVIII:C水平而非血浆中FVIII抗原浓度。由于血浆中FVIII:C稳定性易受多种因素影响,标本的采集、运输、储存、检验等环节均可影响实验结果。因此,开展FVIII PK检测首要的是FVIII:C检测的准确性。

1.2.2 个体间差异的影响 FVIII的PK参数受年龄、体重、血型、血管性血友病因子(vWF)和抑制物等因素的影响^[4,11-16]。不同个体间PK参数差异显著,与成人患者相比,通常儿童患者的FVIII半衰期较短、IVR较小、清除率较高^[17-18]。中国血友病A儿童应用标准半衰期(standard half-life, SHL) FVIII产品的半衰期,最短5h,长者达20余小时^[14]。不同FVIII产品的PK也不同,但一般来说,同类FVIII产品的PK个体间差异较大,而个体内差异较小。研究发现,对于同一患者来说,血浆源性和重组SHL FVIII产品的半衰期差异无统计学意义^[19],群体半衰期相差近6h的两种长效产品的头对头研究发现,半衰期差异降低至2h^[20]。因此基于PK参数的个体化给药是有益的。

2 FVIII的PK分析模型

个体FVIII的PK参数可以通过经典的密集采样PK分析获得,也可通过稀疏采样基于群体PK模型+贝叶斯概率算法获得,这种计算方法是目前公认的、有效的个体化给药方式,能够相对准确、可靠地预测个体的PK参数^[21]。目前国际上的PopPK贝叶斯计算软件较多,但应用最广泛的主要有两款:myPKFit和WAPPS Hemo^[22-23]。此外,国内学者还提出了基于经典PK模型改良的一室模型法获取个体PK参数^[24]。以上几种方法均可获得个体的PK参数,不同方法间的比较详见表1。

3 PK指导的血友病A个体化治疗

由于患者的临床表现和个体对FVIII的PK反应均存在差异,根据每个患者的需求应用PK指导进行个体化治疗,有助于患者得到适应各自需求的给药方案。理想情况下,可实现“对正确的患者给予正确剂量与频次的治疗”。目前临床上PK指导血友病A个体化治疗主要体现在以下几方面。

3.1 预防治疗 目前PK参数在预防治疗中运用最为广泛。

3.1.1 预防治疗方案的评估 预防治疗的效果取决于血浆中的FVIII谷水平,谷水平可以作为预防效果的基本预测指标,FVIII水平高于预计阈值的时间是评估预防治疗效果的最佳PK参数^[29]。2020年WFH指南指出预防治疗的本质是FVIII的规律性替代治疗,目的是使重型血友病A患者体内FVIII水平始

表 1 不同 PK 分析方法比较

| | 经典的个体 PK 分析 | 基于 popPK 和贝叶斯算法的个体 PK 分析 | | 基于经典 PK 改良的一室模型分析 |
|-------------|---|---|--|---|
| | | myPKFiT | WAPPS-HEMO | |
| 洗脱期 | 72 h | 无 | 无 | 无 |
| 采样时间点 | 成人 11 个, 儿童 5~6 个 ^[25] | 2~3 个 | 推荐 3 个, 至少 1 个 | 2 个 |
| 给药剂量 | 50 IU/kg | 推荐 10~100 IU/kg | 无推荐, 可用常规预防剂量 | 无推荐, 可用常规预防剂量 |
| 分析模型 | 多采用非房室模型 | 二室模型; 基于 NONMEM 软件拟合贝叶斯算法, 形成特有的 Björkman 模型 ^[24] | 二室模型; 基于 NONMEM 软件拟合贝叶斯预测 ^[26] | 一室模型 ^[24] ; 通过 EXCEL 计算程序 |
| PK 软件 | 通用 PK 软件、未作为医疗器械获批 | 国家药品监督管理局获批的医疗器械(16 岁以上) | 科研性质的软件, 在中国未作为医疗器械获批 | 未作为医疗器械获批 |
| 数据库 | 离线分析, 不涉及数据库 | 在线分析, 数据库在中国 | 在线分析, 数据库在加拿大 | 离线分析, 不涉及数据库 |
| 适用 FVIII 产品 | 已上市的 FVIII/FIX 产品 | ADVATE ^a | 已上市的 FVIII/FIX 产品 | 已上市的 FVIII 产品 |
| 建模数据 | 无需建模 | ADVATE 特有模型 ^[27] b | 多种 FVIII/FIX 模型 ^[23, 26] c | 无需建模 |
| PK 分析时效 | 实时 | 实时 | 约 2~3 d ^[26] | 实时 |
| PK 模型的验证 | 不适用 | 稀疏采样数据验证模型; 进行了适用性和可信性检查; 使用不包括在构建群体 PK 模型中的临床研究数据进行了外部验证 ^[17] | 需进一步改进和验证所有模型 ^[28] ; 需使用稀疏采样数据验证模型 ^[26] ; 评估预测优度和可靠性需在前瞻性临床试验中评估 | 由于一室模型不能预测 FVIII 分布相的代谢, 半衰期和峰浓度的预测会有偏差, 需进一步在前瞻性研究中验证 |
| 输出信息 | C _{max} 、CL、V _{ss} 、t _{1/2} 、lamda、AUC、MRT 等 PK 参数 | CL、V _{ss} 、t _{1/2} 、FVIII: C 大于 1% 的时间和剂量计算 ^a ; 基于以上结果可以根据临床需求设定目标谷浓度(例如 5%)、给药间隔, 软件可因此计算提供相应治疗方案 | t _{1/2} 、至 5%、2% 和 1% 活性的时间、输注后 24、48 和 72 h 的预期血浆水平 ^[26] ; 临床计算器可制定不同谷水平的治疗方案, 或对目标方案预测其谷水平 | t _{1/2} 预测注射 FVIII 3 h 之后的活性(预测第 0~3 h 活性比实际活性低); 可设定目标水平和输注间隔计算预防治疗方案, 围手术期 FVIII 使用量计算 |

注: a 参考 myPKFiT 用户手册第 2.0.11 版。b 为 myPKFiT 建模使用 2 035 样本, 152 个体(ADVATE 特有模型); 其中青少年和成人数据为 1 829 样本, 100 个体(10~65 岁); 儿童数据为 206 样本, 52 个体(1~6 岁)。c 为 WAPPS-HEMO 建模共使用 878 样本, 289 个体(包含使用多种 FVIII/FIX 的个体), 模型中无 12 岁以下儿童数据。

终维持在至少 1% 以上(3%~5%, 甚至更高), 以减少自发性出血^[10]。1% 为基础谷水平, 儿童患者在 FVIII: C 低于 1% 阈值的时间每增加 1 h, 年出血率增加 2.2%; 成年患者组在 1% 阈值下的时间每增加 1 h, 每年的出血率增加 1.4%^[30-31]。预防治疗的患者, 建议进行 PK 分析以评估当前方案是否达到预期谷水平, 如 <1%, 亦可通过 PK 软件计算 <1% 的时间。如谷水平达到 1%, 而仍然有频繁出血者, 可有针对制定更高谷水平方案; 无临床出血者即使谷水平 <1%, 如无特殊需求, 可暂不更换方案。如谷水平高于预期水平且无出血者, 可针对患者的实际需求评估当前方案是否为最佳方案, 必要时给予适当调整(降低给药剂量或者延长给药间隔)。

3.1.2 协助确定目标谷水平 不同患者、不同活动状态、不同关节状况下, 谷水平的需求不同。有靶关节的患者, 目标谷水平高于无靶关节的患者; 运动状态下的目标谷水平需求高于无运动状态。另外, 不同患者的出血表型也有不同^[32]。2020 WFH 指南也指出, 1%~3% 的谷水平下, 部分患者仍有自发出血的可能, 谷水平每增高 1%, 患者出血风险就会相应减低, FVIII 在 15% 以上患者则极少发生自发性出血^[10]。预防治疗过程中可结合患者的出血表型、关节功能、影像学检测综合评估, 应用 PK 估算临床无出血、无关节病变进展情况下预防治疗方案的谷水平, 以确定患者的目标谷水平。

3.1.3 制定、优化给药方案 预防治疗方案的制定除谷水平的需求外, 还需要考虑治疗的费用和患者的生活方式及可接

受的治疗频率。IVR 和 t_{1/2} 是决定给药剂量和频率的两个重要参数, 在谷水平已定的前提下, IVR 高、t_{1/2} 长者可以降低预防治疗的用药剂量和用药频率, IVR 提高一倍, 单次用药降至基线值的时间延长一个 t_{1/2}, 而 t_{1/2} 提高一倍, 单次用药降至基线值的时间延长 5~6 个 t_{1/2}, 故相比 IVR 值, t_{1/2} 对预防治疗方案制定更有价值^[33]。通过 PK 参数可制定不同谷水平的预防治疗方案, 对同一谷水平可制定出多种方案。临床上可结合患者的个体 PK 特征、客观需求和不同的治疗目标来尽可能选择适合患者用药频率和剂量的预防治疗方案^[4], 以期达到最佳的成本效益比。例如一重型血友病 A 患者, 体重 50 kg, 其所用产品(产品规格为 250 IU/瓶, 500 IU/瓶)的 t_{1/2} 为 14 h, IVR(1 h) 为 2.2 [(IU/dl)/(IU/kg)], 预防治疗的目标谷浓度为 1%, 如要节省因子用量可增加用药频率, 应用 PK 软件计算其因子用量最省的方案为 250 IU(单瓶最小规格), 隔日用药; 如要减少用药频率则需提高用药剂量, 软件计算出 2 000 IU, 每周 2 次, 或者 750 IU, 每 3 天一次, 都可达到 1% 的谷浓度, 但后者的因子用量更省、用药时间更规律, 故选择后一方案预防治疗更佳。必须指出的是, 如治疗期间有产品更换, 需对新产品进行 PK 参数分析, 而不应该单纯参考药品说明书中列出的相关参数, 因为同类 FVIII 产品的 PK 个体间差异较大, 而个体内差异较小。

3.1.4 预判亚临床出血 FVIII 峰值越高、AUC 越大、FVIII 水平 >20% 的时间越长, 对患者关节和非关节出血的保护作用

就越好^[34]。AUC对亚临床出血的判断具有重要的意义,如AUC值降低但临床无出血症状,提示可能存在亚临床出血,需要进行影像学检查进一步确定。但对于AUC降低的数值,目前尚无明确标准。

此外,建议12岁以下的儿童患者,如有条件在预防治疗时均进行PK检测,至少每半年进行一次PK监测,青少年和成年人建议每年进行一次^[35]。如体重变化显著(>10%)则视临床治疗情况重新进行PK检测。

3.2 按需治疗及围手术期治疗 可以通过PK软件协助计算制定个体化的按需或围手术期治疗方案。为保证突破性出血的止血和手术的安全,需要在一定的时间内维持因子活性在特定水平之上,直到完全止血或手术伤口完全愈合。多数给药方案主要是基于IVR和 $t_{1/2}$ 来决定的。给药剂量通常通过以下公式计算:所需的起始因子剂量(IU)=[体重(kg)×期望增加的FⅧ:C(IU/dl)]/IVR[(IU/dl)/(IU/kg)],如需重复多次给药, $t_{1/2}$ 有助于确定最合适的给药间隔和维持剂量。一般来说,手术类型的不同,所需要的参数水平也不一样。对于大手术,术后输注FⅧ的间隔一般8~12h,也可根据患者出血情况酌情缩短至6~8h。在国外,有中心在大手术当天输注一次FⅧ负荷剂量之后,根据以下公式:(IU/24h)=清除率×体重×24h,计算出随后24h所需FⅧ的剂量,分4次输注^[36]。

3.3 免疫耐受诱导(Immune tolerance induction,ITI)疗效评估 ITI治疗是清除血友病患者体内抑制物的一线治疗方案^[37]。可利用FⅧ的PK参数评估患者ITI治疗是否达到完全耐受,具体的标准要求抑制物持续阴性(<0.6BU/ml),且FⅧ的IVR>66%、 $t_{1/2}$ >6h^[38-39]。在抑制物滴度较低的情况下,Bethesda检测结果可能为阴性,但未完全清除的抑制物可与FⅧ结合导致FⅧ清除增快, $t_{1/2}$ 缩短,因此 $t_{1/2}$ 对抑制物是否清除的判读较Bethesda检测结果更为敏感,故在ITI末期,如果Bethesda检测结果为阴性,建议定期(至少每3个月)进行一次PK检测,以对FⅧ抑制物进行有效监测^[12]。需强调的是此ITI评判标准中的IVR和 $t_{1/2}$ 值是基于理想IVR值为100%、平均 $t_{1/2}$ 为10h计算得出。故建议将患者ITI治疗后PK参数与其抑制物产生前相同FⅧ产品的PK参数进行比较,以更精确的评估ITI疗效。

4 PK指导治疗的成本效益分析

早在1997年,Carlsson等^[40]就证明了PK指导治疗的获益,与标准治疗相比,其因子用量降低了30%。随着PK在血友病治疗中的应用,近年来有多项研究针对PK指导下的个体化治疗进行了成本效益分析。Iannazzo等^[41]的研究表明相较于标准治疗方案,使用myPKFiT指导的个体化治疗方案可以将患者的年关节出血率从1.012降低至0.845,且为每位患者每年节省了5197英镑。Pasca等^[3]也发现使用myPKFiT指导的个体化治疗可有针对性的调整输注频率和剂量,以减少出血,改善生活质量。此外,Brekkan等^[42]基于群体PK模型对预防治疗数据已发表的成人使用贝叶斯预测10IU/kg每

周3次的小剂量治疗方案比标准剂量方案因子用量降低75%,提示PK指导的预防治疗可显著降低治疗成本。而国内的研究也显示与小剂量预防治疗相比,PK调整的预防治疗,费用每年每公斤体重增加约800IU,年关节出血率由7.8降低至1.4,显著提升治疗效果^[43]。

5 结语

PK参数可以协助临床医生更好的制定个体化治疗方案,改善血友病患者的治疗效果和生活质量。个体化的PK参数必须通过PK检测进行估算,血友病医生需要充分理解PK分析的概念,在临床实践中应用PK指导并结合患者各种因素需求的综合评估,实现血友病治疗的真正个性化。

参与共识讨论的专家(按姓氏笔画排列):王书杰(北京协和医院),王学锋(上海交通大学医学院附属瑞金医院),刘葳(中国医学科学院血液学研究所血液病医院),孙竞(南方医科大学南方医院),杨仁池(中国医学科学院血液学研究所血液病医院),吴竞生(中国科技大学附属第一医院),吴润晖(首都医科大学附属北京儿童医院),张心声(山东省血液中心),张磊(中国医学科学院血液学研究所血液病医院),陈振萍(首都医科大学附属北京儿童医院),赵永强(北京协和医院),蔡力生(深圳市第二人民医院),薛峰(中国医学科学院血液学研究所血液病医院)

参考文献

- [1] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组,中国血友病协作组. 血友病治疗中国指南(2020年版)[J]. 中华血液学杂志, 2020, 41(4): 265-271.
- [2] Carcao M, Srivastava A. Factor VIII/factor IX prophylaxis for severe hemophilia[J]. Semin Hematol 2016, 53(1): 3-9.
- [3] Pasca S, Milan M, Sarolo L, et al. PK-driven prophylaxis versus standard prophylaxis: when a tailored treatment may be a real and achievable cost-saving approach in children with severe hemophilia A [J]. Thromb Res 2017, 157: 58-63.
- [4] Collins PW, Björkman S, Fischer K, et al. Factor VIII requirement to maintain a target plasma level in the prophylactic treatment of severe hemophilia A: influences of variance in pharmacokinetics and treatment regimens [J]. J Thromb Haemost 2010, 8(2): 269-275.
- [5] Björkman S. Prophylactic dosing of factor VIII and factor IX from a clinical pharmacokinetic perspective [J]. Haemophilia 2003, 9: 101-110.
- [6] Ljung R, Auerswald G, Benson G, et al. Novel coagulation factor concentrates: issues relating to their clinical implementation and pharmacokinetic assessment for optimal prophylaxis in haemophilia patients [J]. Haemophilia 2013, 19(4): 481-486.
- [7] Ar MC, Vaide I, Berntorp E, et al. Methods for individualising factor VIII dosing in prophylaxis [J]. Eur J Haematol Suppl, 2014, 76: 16-20.
- [8] Lee M, Morfini M, Negrier C, et al. The pharmacokinetics of coagula-

- tion factors [J]. *Haemophilia* 2006, 12(Suppl 3) : 1 – 7.
- [9] Iorio A, Blanchette V, Blatny J, et al. Estimating and interpreting the pharmacokinetic profiles of individual patients with hemophilia A or B using a population pharmacokinetic approach: communication from the SSC of the ISTH [J]. *J Thromb Haemost* 2017, 15(12) : 2461 – 2465.
- [10] Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al. WFH guidelines for the management of hemophilia 3rd edition [J]. *Haemophilia* 2020, 26(Suppl 6) : 1 – 158.
- [11] Collins PW, Fischer K, Morfini M, et al. Implications of coagulation factor VIII and IX pharmacokinetics in the prophylactic treatment of haemophilia [J]. *Haemophilia* 2011, 17(1) : 2 – 10.
- [12] Fijnvandraat K, Peters M, ten Cate JW. Inter-individual variation in half-life of infused recombinant factor VIII is related to pre-infusion von Willebrand factor antigen levels [J]. *Br J Haematol*, 1995, 91(2) : 474 – 476.
- [13] Kapa S, Horvath B, Reitter-Pfoertner S, et al. Parameters influencing FVIII pharmacokinetics in patients with severe and moderate haemophilia A [J]. *Haemophilia* 2015, 21(3) : 343 – 350.
- [14] Chen ZP, Li PJ, Li G, et al. Pharmacokinetic studies of factor VIII in Chinese boys with severe hemophilia A: a single-center study [J]. *Chin Med J (Engl)* 2018, 131(15) : 1780 – 1785.
- [15] Tiede A, Cid AR, Goldmann G, et al. Body mass index best predicts recovery of recombinant factor VIII in underweight to obese patients with severe haemophilia A [J]. *Thromb Haemost* 2020, 120(2) : 277.
- [16] Björkman S, Folkesson A, Berntorp E. In vivo recovery of factor VIII and factor IX: intra- and interindividual variance in a clinical setting [J]. *Haemophilia* 2007, 13(1) : 2 – 8.
- [17] Björkman S, Folkesson A, Jönsson S. Pharmacokinetics and dose requirements of factor VIII over the age range 3–74 years: a population analysis based on 50 patients with long-term prophylactic treatment for haemophilia A [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2009, 65(10) : 989 – 998.
- [18] Valentino LA, Mamonov V, Hellmann A, et al. A randomized comparison of two prophylaxis regimens and a paired comparison of on-demand and prophylaxis treatments in hemophilia A management [J]. *J Thromb Haemost* 2012, 10(3) : 359 – 367.
- [19] Morfini M, Marchesini E, Paladino E, et al. Pharmacokinetics of plasma-derived vs. recombinant FVIII concentrates: a comparative study [J]. *Haemophilia* 2015, 21(2) : 204 – 209.
- [20] Carcao MD, Chelle P, Clarke E, et al. Comparative pharmacokinetics of two extended half-life FVIII concentrates (Eloctate and Adynovate) in adolescents with hemophilia A: is there a difference? [J]. *J Thromb Haemost* 2019, 17(7) : 1085 – 1096.
- [21] 周尔君, 潘雁, 朱敏, 等. 基于最大后验贝叶斯法的个体化用药研究进展 [J]. *药学进展* 2020, 44(6) : 411 – 417.
- [22] Álvarez-Román MT, Fernández-Bello I, de la Corte-Rodríguez H, et al. Experience of tailoring prophylaxis using factor VIII pharmacokinetic parameters estimated with myPKFiT® in patients with severe haemophilia A without inhibitors [J]. *Haemophilia*, 2017, 23(1) : e50 – e54.
- [23] Iorio A, Keepeanasseril A, Foster G, et al. Development of a web-accessible population pharmacokinetic service-hemophilia (WAPPS-hemo) : study protocol [J]. *JMIR Res Protoc* 2016, 5(4) : e239.
- [24] 蔡力生, 杨仁池, 王纓, 等. 药代动力学在 A 型血友病治疗中的作用 [J]. *甘肃医药* 2019, 38(7) : 143 – 147.
- [25] Morfini M. Pharmacokinetic studies: international guidelines for the conduct and interpretation of such studies [J]. *Haemophilia*, 2006, 12: 6 – 11.
- [26] McEneny-King A, Foster G, Iorio A, et al. Data analysis protocol for the development and evaluation of population pharmacokinetic models for incorporation into the web-accessible population pharmacokinetic service – hemophilia (WAPPS-hemo) [J]. *JMIR Res Protoc*, 2016, 5(4) : e232.
- [27] Björkman S, Oh M, Spotts G, et al. Population pharmacokinetics of recombinant factor VIII: the relationships of pharmacokinetics to age and body weight [J]. *Blood* 2012, 119(2) : 612 – 618.
- [28] Hajducek DM, Chelle P, Hermans C, et al. Development and evaluation of the population pharmacokinetic models for FVIII and FIX concentrates of the WAPPS-Hemo project [J]. *Haemophilia*, 2020, 26(3) : 384 – 400.
- [29] Dargaud Y, Delavenne X, Hart DP, et al. Individualized PK-based prophylaxis in severe haemophilia [J]. *Haemophilia* 2018, 24 Suppl 2: 3 – 17.
- [30] Collins PW, Blanchette VS, Fischer K, et al. Break-through bleeding in relation to predicted factor VIII levels in patients receiving prophylactic treatment for severe hemophilia A [J]. *J Thromb Haemost*, 2009, 7(3) : 413 – 420.
- [31] Huang K, Chen ZP, Li G, et al. Bleeds and imaging scoring scales in relation to pharmacokinetics of coagulation factor VIII in Chinese pediatric patients with severe hemophilia A [J]. *Thromb Res* 2020, 193: 83 – 85.
- [32] Franchini M, Mannucci PM. Modifiers of clinical phenotype in severe congenital hemophilia [J]. *Thromb Res* 2017, 156: 60 – 64.
- [33] Hermans C, Dolan G. Pharmacokinetics in routine haemophilia clinical practice: rationale and modalities—a practical review [J]. *Ther Adv Hematol* 2020, 11: 2040620720966888.
- [34] Valentino LA, Pipe SW, Collins PW, et al. Association of peak factor VIII levels and area under the curve with bleeding in patients with haemophilia A on every third day pharmacokinetic-guided prophylaxis [J]. *Haemophilia* 2016, 22(4) : 514 – 520.
- [35] Nordic Hemophilia Guidelines [EB/OL]. (2020-01-01) [2021-04-14]. <http://nordichemophilacouncil.org/>.
- [36] Berntorp E, Björkman S. The pharmacokinetics of clotting factor therapy [J]. *Haemophilia* 2003, 9(4) : 353 – 359.
- [37] Brackmann HH, White GC, Berntorp E, et al. Immune tolerance induction: what have we learned over time? [J]. *Haemophilia* 2018, 24(Suppl 3) : 3 – 14.
- [38] Collins P, Chalmers E, Alamelu J, et al. First-line immune tolerance induction for children with severe haemophilia A: a protocol from the UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation Inhibitor and Paediatric Working Parties [J]. *Haemophilia* 2017, 23(5) : 654 – 659.

亚组分析提示携带 AA 基因型的个体更易发生痛风石,增加早发性痛风(<40岁)发病风险。因此 rs2231142 可以作为川东北汉族人群痛风筛查的重要候选基因,不论是对高危人群的预防,痛风病因的寻找,还是诊治方案的制定,慢病管理的实施都具有重要的参考价值。

参考文献

- [1] Richette P, Bardin T. Gout [J]. *Lancet*, 2010, 375(9711): 318-328.
- [2] 李雅超, 杨彦立, 安蕾, 等. 不同性别尿酸水平与冠心病及冠状动脉狭窄程度的关系 [J]. *中国医药导报*, 2020, 17(11): 128-131.
- [3] Cheetham T, Nichols G, Harrold L, et al. The association between serum uric acid levels and acute myocardial infarction in incident gout patients [J]. *Value Heal* 2016, 19(3): A227-A228.
- [4] Abeles AM. Hyperuricemia, gout, and cardiovascular disease: an update [J]. *Curr Rheumatol Rep* 2015, 17(3): 13.
- [5] Sharma R, Kumar R. Role of increased serum uric acid in stroke [J]. *Jemds* 2015, 4(34): 5883-5891.
- [6] 王靖宇, 常宝成. 高尿酸血症/痛风流行病学特点及危险因素 [J]. *国际内分泌代谢杂志* 2016, 36(2): 78-81, 88.
- [7] Zhu YY, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008 [J]. *Arthritis Rheum* 2011, 63(10): 3136-3141.
- [8] Maiuolo J, Oppedisano F, Gratteri S, et al. Regulation of uric acid metabolism and excretion [J]. *Int J Cardiol* 2016, 213: 8-14.
- [9] Kasza I, Váraday G, Andrikovics H, et al. Expression levels of the ABCG2 multidrug transporter in human erythrocytes correspond to pharmacologically relevant genetic variations [J]. *PLoS One* 2012, 7

(11): e48423.

- [10] Stiburkova B, Miyata H, Závada J, et al. Novel dysfunctional variant in ABCG2 as a cause of severe tophaceous gout: biochemical, molecular genetics and functional analysis [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2016, 55(1): 191-194.
- [11] 余家会, 何霞, 张蓓, 等. 新疆地区维吾尔族和汉族人群 ABCG2 基因 rs2231142 位点多态性与高尿酸血症的相关性 [J]. *临床检验杂志* 2015, 33(2): 142-146.
- [12] Kim YS, Kim Y, Park G, et al. Genetic analysis of ABCG2 and SLC2A9 gene polymorphisms in gouty arthritis in a Korean population [J]. *Korean J Intern Med* 2015, 30(6): 913-920.
- [13] Dong Z, Guo SC, Yang YJ, et al. Association between ABCG2 Q141K polymorphism and gout risk affected by ethnicity and gender: a systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Rheum Dis*, 2015, 18(4): 382-391.
- [14] Aati O, Taylor WJ, Horne A, et al. Toward development of a Tophus Impact Questionnaire: a qualitative study exploring the experience of people with tophaceous gout [J]. *J Clin Rheumatol* 2014, 20(5): 251-255.
- [15] Yamanaka H. Gout and hyperuricemia in young people [J]. *Curr Opin Rheumatol* 2011, 23(2): 156-160.
- [16] Matsuo H, Ichida K, Takada T, et al. Common dysfunctional variants in ABCG2 are a major cause of early-onset gout [J]. *Sci Rep* 2013, 3: 2014.
- [17] Matsuo H, Tomiyama H, Satake W, et al. ABCG2 variant has opposing effects on onset ages of Parkinson's disease and gout [J]. *Ann Clin Transl Neurol* 2015, 2(3): 302-306.
- [18] Zhang BQ, Fang WG, Zeng XJ, et al. Clinical characteristics of early- and late-onset gout: a cross-sectional observational study from a Chinese gout clinic [J]. *Medicine (Baltimore)* 2016, 95(47): e5425.

收稿日期: 2021-01-20 修回日期: 2021-02-21 编辑: 李方

(上接第 581 页)

- [39] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组, 中国血友病协作组. 凝血因子 VIII/IX 抑制物诊断与治疗中国指南(2018 年版) [J]. *中华血液学杂志* 2018, 39(10): 793-799.
- [40] Carlsson M, Berntorp E, Björkman S, et al. Improved cost-effectiveness by pharmacokinetic dosing of factor VIII in prophylactic treatment of haemophilia A [J]. *Haemophilia* 1997, 3(2): 96-101.
- [41] Iannazzo S, Cortesi PA, Crea R, et al. Cost-effectiveness analysis of pharmacokinetic-driven prophylaxis vs. standard prophylaxis in patients with severe haemophilia A [J]. *Blood Coagulation Fibrinolysis* 2017, 28(6): 425-430.

sis 2017, 28(6): 425-430.

- [42] Brekkan A, Degerman J, Jönsson S. Model-based evaluation of low-dose factor VIII prophylaxis in haemophilia A [J]. *Haemophilia*, 2019, 25(3): 408-415.
- [43] Li PJ, Chen ZP, Cheng XL, et al. PK-tailored tertiary prophylaxis in patients with severe hemophilia A at Beijing Children's Hospital [J]. *Pediatr Investig* 2019, 3(1): 45-49.

收稿日期: 2021-04-14 编辑: 李方