

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2018.12.019

· 综述 ·

儿童华法林剂量的影响因素与预测模型研究进展

袁倩倩^{1,2}, 杜雯雯¹ (1. 卫生部中日友好医院, 北京 100029; 2. 北京市通州区妇幼保健院, 北京 101100)

[中图分类号] R969.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2018)12-0060-04

Progress on Influencing Factors and Prediction Models of Warfarin Dose in Children

Yuan Qianqian^{1,2}, Du Wenwen¹ (1. China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China; 2. Tongzhou Maternal & Child Health Hospital of Beijing, Beijing 101100, China)

华法林作为维生素 K 拮抗剂,通过影响维生素 K 代谢酶 VKORC1 的活性,从而影响维生素 K 及其环氧化物的转化,间接抑制凝血因子的活化,产生抗凝效果。自 1954 年获得 FDA 批准以来,华法林已成为世界范围内使用最广泛的口服抗凝剂,每年有 0.5%~1.5% 的患者接受该药物治疗^[1]。尽管华法林主要用于成人,但它也是儿童口服抗凝的主要药物,广泛应用于儿童川崎病、静脉血栓栓塞性疾病、动脉血栓栓塞性疾病、心房颤动、心脏瓣膜置换术等疾病的抗凝治疗。目前,临床使用的华法林是其 S-对映体与 R-对映体组成的消旋体,其 S-对映体的活性是 R-对映体的 3~5 倍,主要经 CYP2C9 酶代谢,华法林的抗凝效果直接受酶活性的影响^[2]。

由于华法林治疗窗窄,剂量过大或过小皆会导致不良反应发生,其个体化精准治疗显得尤为重要。目前,临床上已存在较为成熟的华法林成人的剂量预测模型,其中应用最广泛的为国际华法林药物基因组协会(IWPC)模型与 Gage 模型,这两种模型约分别可以解释 47% 与 53% 的剂量个体差异^[3]。由于儿童与成人之间凝血系统有较大差异(如两种主要的凝血酶生理性灭活因子肝素样因子 II 与抗凝血酶直到出生后 6 个月才可达成人水平;蛋白 S 与蛋白 C 直到青少年时才达到成人水平;产生凝血酶的能力直到 16 岁才能达到成人水平^[4]),且儿童肝肾功能尚未发育完善等原因,使成人的华法林剂量模型并不能很好的适用于儿童。而目前临床关于儿童华法林剂量的使用原则仍主要是基于成人的用药原则制定,美国胸科医师协会临床循证实践指南推荐儿童华法林初始剂量为 0.2 mg/kg^[5]。但该原则并未考虑成人与儿童凝血系统的差异,临床实践意义不大。在这种情况下,一些学者对儿童华法林剂量的影响因素进行了研究,并在此基础上建立了儿童华法林剂量预测模型。本文通过对此类文献进行总结,为今后我国儿童患者的华法林精准治疗提供参考。

在 Pubmed、Uptodate、Cochrane library、中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库检索 2017 年 10 月之前发表的关于儿童患者华法林的剂量影响因素与模型的相关文献。纳入标准:(1)华法林剂量影响因素或华法林模型的研究;(2)研究对象年龄≤19 岁;(3)纳入的研究需

要提供研究对象的种族与平均年龄。排除标准:(1)摘要或个案报道;(2)重复发表的文章;(3)研究内容与华法林剂量影响因素与华法林剂量模型无关。

1 儿童使用华法林剂量的影响因素

目前,基因多态性是华法林剂量影响因素的研究热点,在成人华法林剂量的相关研究中已经发现 CYP2C9、VKORC1、CYP4F2 等酶的基因多态性对成人华法林剂量存在影响^[6-12],其中 CYP2C9、VKORC1 的影响最为显著,两者可以解释约 40% 的华法林剂量个体差异^[13]。除基因因素外,年龄、体质量、身高等非基因因素同样与华法林的剂量密切相关。在成人华法林剂量研究中,非基因因素对剂量的影响小于基因多态性的影响,仅能解释不到 20% 的剂量差异^[6-7]。

在成人华法林剂量的影响因素研究基础上,众多学者对基因型与年龄、身高、体质量等非基因因素对儿童华法林剂量的影响进行了研究^[14-15],结果发现,与成人相比,儿童的年龄、身高、体质量等非基因因素对儿童华法林剂量的影响与基因因素相比更为显著。这与目前了解的成人华法林剂量影响因素稍有差异。

1.1 年龄

在德国的一项研究中,Nowak-göttl U 等^[16]检测了年龄、CYP2C9、VKORC1 对 55 例儿童(1~19 岁)使用维生素 K 抗凝剂剂量的影响,结果表明年龄与维生素 K 抗凝剂的剂量呈负相关,在三者之中影响最为显著,可以解释 28.3% 的剂量个体差异(CYP2C9:0.4%; VKORC1:3.7%)。Kato Y 等^[17]对日本患儿(0.42~19.25 岁)进行研究时亦发现,6.6 岁以下的儿童在口服相同华法林剂量下所得的凝血酶原时间-国际标准化比值(PT-INR)低于 6.6 岁以上的儿童;进行多元回归分析后发现,日本儿童患者年龄每增长 1 岁,华法林的抗凝效果升高 10.5%。2014 年 Vear S I 等^[18]在美国对服用华法林的 100 名儿童的剂量影响因素进行了研究,试验中选择年龄、CYP2C9、VKORC1 为研究对象,结果发现年龄可以解释约 31% 的剂量差异,远大于基因多态性的影响(CYP2C9:6%; VKORC1:13%)。Hawcutt D B 等^[19]对欧

洲白种人也进行了类似的研究,结果发现年龄与 INR 可以解释约 29.2% 的剂量差异。Kamal El-Din M A 等^[20]在 2014 年通过对 41 例服用华法林的埃及儿童(年龄 ≤ 18 岁)采用单变量分析法进行研究时发现,年龄、体质量、身高对华法林的剂量差异均有显著影响($P < 0.01$),而采用多变量分析法时仅有年龄的影响依然显著($P < 0.05$)。

1.2 身高

除年龄因素外,亦有一些学者认为身高才是决定儿童华法林剂量最为显著的影响因素。与年龄不同,身高与华法林剂量呈正相关。

Moreau C 等^[21]在法国心脏病儿童患者使用华法林的剂量影响因素研究过程中,纳入了儿童身高、年龄、体质量对剂量的影响,结果表明身高对儿童华法林剂量的影响最显著,可以解释约 48.1% 的剂量个体差异。Biss T T 等^[22]对服用华法林的 120 例不同种族的心脏病患儿的研究也表明,与基因型相比,儿童身高对华法林的剂量个体差异影响更大,可以解释 29.8% 的剂量个体差异。由于身高、体质量之间存在高度相关性,该研究将与身高、体质量同时相关的体表面积也进行了考察,结果发现,在模型中纳入身高因素后,体表面积的加入并没有显著提高模型的预测效果。Wakamiya T 等^[23]对服用华法林的日本儿童患者的剂量影响因素进行多元线性回归分析时发现,身高与 VKORC1 基因型对华法林的剂量差异影响较大,身高越高所需华法林剂量越大。

1.3 体质量

Shaw K 等^[24]选择 93 例平均年龄 4.8 岁的服用华法林的儿童患者进行研究,试验中考察了体质量、适应证、CYP2C9、VKORC1、CYP4F2 对华法林剂量的影响,并建立了相应模型,最终显示该模型可以解释约 76.3% 的华法林剂量差异,其中体质量可以解释约 52.8% 的个体差异。而 Kamal El-Din M A 等^[20]对埃及儿童的研究也表明,在单变量分析中体质量越大,需要的华法林剂量越高。Hamberg A K 等^[25]研究亦发现,儿童体质量虽与华法林剂量呈非线性关系,但影响显著。

1.4 基因

Taskin B D 等^[26]对来自不同国家医院的 58 例心脏病儿童患者的研究发现,CYP2C9 及 VKORC1 基因型与华法林剂量密切相关。2017 年,Zhang J H 等^[27]对目前国内外发表的有关 CYP2C9 对儿童华法林剂量影响的若干文献进行 Meta 分析得知,携带 CYP2C9 至少一种变异等位基因(2 或 3)的儿童患者比野生型等位基因的儿童患者(CYP2C9 * 1/* 1)所需华法林的剂量约低 15% ~ 41%。田丽红^[28]对 VKORC1 基因多态性对儿童患者华法林维持剂量的影响进行了 Meta 分析,研究中共纳入了 6 篇文献共 484 例儿童,结果发现与 VKORC1-1639GC 型比较,GA 型、AA 型和 A 型携带者平均每日华法林剂量分别减少 26% [95% CI (-0.31, -0.22)]、50% [95% CI (-0.65, -0.34)] 和 35% [95% CI (-0.40, -0.30)];该研究同时考察了 VKORC1 1173 基因多态性对儿童华法林剂量的影响,VKORC1 1173C 携带者与 TT 型的比较结果

表明 VKORC1 1173C 携带者有华法林剂量更大的倾向。

除了 CYP2C9 及 VKORC1 外,部分学者对 CYP4F2 基因型对华法林剂量的影响也进行了研究。日本的一项研究表明,按照 CYP4F2 基因型的不同将儿童患者分为 2 组(C/C、C/T 或 T/T),结果发现携带 CYP4F2 C/T 或 T/T 基因型的患儿比携带 CYP4F2 C/C 的患儿华法林敏感指数低 25.4%^[29]。但另一项日本的研究则认为,CYP4F2 的基因型对华法林剂量没有显著影响^[23]。法国与英国的两项实验也得到了类似结论,认为 CYP4F2 基因型对华法林剂量没有显著影响^[21-22]。各项研究结论不同可能是由于人种差异与纳入样本量有限造成的。

1.5 INR 与用药指征

在研究儿童华法林剂量的实验过程中,一些学者对 INR 值也进行了考察,结果发现 INR 值可以解释约 4.4% 的华法林剂量差异^[21]。除此外,华法林用于不同抗凝指征时,所需华法林剂量也会有所差异。研究发现 Fonton 术后治疗的儿童,其所需华法林剂量比其他抗凝指征患儿所需剂量低,用药指征可以解释约 3.2% 的剂量个体差异^[22,24]。

1.6 性别与其他

Moreau C 等^[21]在研究儿童华法林剂量的试验过程中,对性别进行了考察,结果发现女性患儿的华法林剂量 [(19.3 $\pm$ 1.9) mg] 远低于男性患儿 [(27.1 $\pm$ 2.5) mg]。Nguyen N^[30]与 Nowak-göttl U 等^[16]却认为,华法林剂量与儿童性别无显著相关性。除此之外,其他联用药物及患儿本身的生理病理状态与华法林的剂量也密切相关。美国 Johnson M C 等^[31]的研究表明,抗生素对华法林的应用剂量也会产生影响。

2 儿童华法林剂量预测模型

通过以上分析可以看出,儿童华法林剂量受到诸多因素影响。如何选择最适于某个儿童的合适剂量,以使疗效最大化的同时避免不良事件的发生是临床最为关注的问题。儿童作为特殊人群,精准治疗显得更为重要。为了满足临床儿童患者的需求,部分学者对儿童华法林剂量预测模型进行了研究。由表 1、表 2 可见,目前已发表的华法林剂量预测模型多以白种人为主,涉及到亚洲人的数据较少,已发表的模型是否能够很好地应用于我国患者,还有待研究。除此外,在建立模型的过程中,虽纳入的非基因因素有差异,但纳入的基因因素却相同(CYP2C9 及 VKORC1),这也从侧面表明了基于药物基因组学的剂量预测准确率更高^[34]。

3 讨论

华法林成本低、抗凝效果好且存在有效逆转药物(维生素 K)等优点,使其被广泛应用于临床抗凝治疗。通过对儿童华法林剂量影响因素及剂量预测模型的总结可以看出,儿童患者的华法林剂量主要受非基因因素(年龄、身高和体质量)影响,同时与 CYP2C9 及 VKORC1 密切相关。这为今后我国儿童患者华法林剂量的调整提供了参考。

表 1 华法林儿童剂量预测模型基本资料

研究	求导方式	样本量/例	年龄/岁	纳入因素	人种
Nowak-göttl U 等 ^[16]	线性回归	59(其中 34 人服用华法林)	15(1~19)	年龄, VKORC1, CYP2C9	白种人
Vear S I 等 ^[18]	线性回归	100	12.4(1.0~19.8)	年龄, VKORC1, CYP2C9	85% 白种人, 8% 非裔美国人, 7% 其他
Moreau C 等 ^[21]	线性回归	118(其中 83 人服用华法林)	8.4(0.25~18.0)	身高, VKORC1, CYP2C9, INR	>90% 白种人
Biss T T 等 ^[22]	线性回归	120	11(1~18)	身高, VKORC1, CYP2C9, Indication	76% 白种人, 24% 其他
Shaw K 等 ^[24]	线性回归	93	4.8(0.17~17.8)	体质量, VKORC1, CYP2C9, Indication	66% 欧洲人, 17% 亚洲人, 17% 其他
Nguyen N 等 ^[30]	线性回归	37	9.6(1.80~18.6)	年龄, VKORC1, CYP2C9, INR	73% 白种人, 19% 非裔美国人, 8% 亚洲人
Hamberg A K 等 ^[32]	PK/PD	163	6.3(0.06~18.9)	体质量, 年龄, VKORC1, CYP2C9, INR	77% 白种人, 7% 亚洲人, 16% 其他
Lala M 等 ^[33]	PK/PD	26	4.4(0.33~18.0)	体质量, 年龄, VKORC1, CYP2C9	61% 西班牙人, 27% 白种人, 8% 非裔美国人, 4% 混合

表 2 华法林儿童剂量预测模型公式

模型	模型公式
Nowak-göttl U 等 ^[16]	Dose [mg/(kg·day)] = 0.49 - 0.013 * Age (years) - 0.08 (if VKORC1 A/A) + 0.01 (if VKORC1 A/G) - 0.02 (if not CYP2C9 wild-type)
Vear S I 等 ^[18]	LogDose (mg/day) = 1.098 + 0.027 * Age (years) - 1.124 (VKORC1 A/A) - 0.733 (VKORC1 G/A) + 0.345 (CYP2C9 * 1/*) + 0.031 (Age * VKORC1 A/A) + 0.037 (Age * VKORC1 G/A)
Moreau C 等 ^[21]	Dose (mg/week) = -10.77 + 0.28 * Height (cm) - 5.44 * VKORC1 (0 for G/G, 1 for A/G, 2 for A/A) + 7.83 (if target INR 2.5) + 11.52 (if target INR 3.3) - 3.29 * N (N = number of CYP2C9 * 2 or * 3 variant alleles)
Biss T T 等 ^[22]	Dose (mg/day) = -0.009 + 0.011 * Height (cm) + 0.357 * VKORC1 (0 for A/A, 1 for A/G, 2 for G/G) - 0.478 * M (M = number of CYP2C9 * 3 alleles) - 0.277 * N (N = number of CYP2C9 * 2 alleles) + 0.186 * Indication (0 for Fontan procedure, 1 for all other indications)
Shaw K 等 ^[24]	Dose (mg/day) = 1.711 + 0.014 * Weight (kg) - 0.257 * VKORC1 (0 for G/G, 1 for A/G, 2 for A/A) - 0.127 * CYP2C9 * 2 (number of variant alleles) - 0.463 * CYP2C9 * 3 (number of variant alleles) - 0.161 * indication (1 for Fontan procedure, 0 for other)
Nguyen N 等 ^[30]	Dose [mg/(kg·day)] = -0.09 - 0.0006 * age (years) + 0.11 (if VKORC1 C/C) + 0.043 (if VKORC1 C/T) + 0.045 (if CYP2C9 * 1/*) + 0.039 (if CYP2C9 * 1*2) + 0.073 * Target INR
Hamberg A K 等 ^[32]	PK/PD
Lala M 等 ^[33]	PK/PD

儿童使用华法林的相关研究虽逐渐增多但仍然存在问题。由于不同年龄段儿童体内各系统处于不断成熟变化的过程,临床上关于儿童常采用分年龄段管理,但不同年龄段儿童对华法林剂量影响的研究仍处于空白状态。除此外,目前所发表的文章多以白种人为主,纳入文献中仅有 3 篇涉及亚洲人(日本人),其中 2 篇关于 CYP4F2 对华法林剂量影响的研究结果却相反。由于儿童出现心血管疾病概率较小,服用华法林患儿较少,样本难以收集,使得目前发表的研究中样本量较小,这就需要对目前发表的文章进行高质量的 Meta 分析从而得到更有说服力、临床适用性更强的研究结果。不仅如此,由于年龄、身高、体质量之间存在相关性,在建立剂量模型的过程中究竟应纳入哪一个因素还有待进一步探讨。华法林作为临床常见抗凝药,其合理应用将直接影响临床疗效,研究范围更广,样本量更大,结果更具说服力的儿童剂量预测模型的出现显得尤为迫切。

参考文献:

- [1] 彭昭娟, 黄萍, 张玉明, 等. 华法林在儿童心血管疾病中的应用与管理[J]. 中华儿科杂志, 2017, 55(9): 713-716.
- [2] REDMAN A R. Implications of cytochrome P4502C9 polymorphism on warfarin metabolism and dosing [J]. Pharmacotherapy, 2001, 21(2): 235-242.
- [3] 林美钦, 张晶, 余靓平, 等. 基于遗传药理学的华法林个体化给药模型研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2014, 19(11): 1299-1305.
- [4] ANDREW M, VZEGH P, JOHNSTON M, et al. Maturation of the hemostatic system during childhood [J]. Blood, 1992, 80

(8): 1998-2005.

- [5] MONAGLE P, CHAN A K, GOLDENBERG N A, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed; American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines [J]. Chest, 2012, 141(2): e737S-e801S.
- [6] BOURGEOIS S, JORGENSE A, EUNLCE J, et al. A multi-factorial analysis of response to warfarin in a UK prospective cohort [J]. Genome Med, 2016, 8(1): 2.
- [7] WATTANACHAI N, KAEWMOONKUN S, PUSSADAMMA B, et al. The impact of non-genetic and genetic factors on a stable warfarin dose in Thai patients [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2017, 73(8): 973-980.
- [8] LIU R, CAO J, ZHANG Q, et al. Clinical and genetic factors associated with warfarin maintenance dose in northern Chinese patients with mechanical heart valve replacement [J]. Medicine, 2017, 96(2): e5658.
- [9] CAVALLARI L H, MOMARY K M, PATEL S R, et al. Pharmacogenomics of warfarin dose requirements in Hispanics [J]. Blood Cells Mol Dis, 2011, 46(2): 147-150.
- [10] BORGIANI P, CICCACCI C, SIRIANNI V F, et al. CYP4F2 genetic variant (rs2108622) significantly contributes to warfarin dosing variability in the Italian population [J]. Pharmacogenomics, 2009, 10: 261-266.
- [11] LIANG R, WANG C, ZHAO H, et al. Influence of CYP4F2 genotype on warfarin dose requirement a systematic review and Meta-analysis [J]. Thromb Res, 2012, 130(1): 38-44.
- [12] JOHNSON J A, CAUDLE K E, GONG L, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium (cpic) guideline for pharmacogenetics-guided warfarin dosing: 2017 update [J]. American society for clinical pharmacology and therapeutics, 2017, 102(3): 397-404.

- [13] WADELIUS M, CHEN L Y, LINDH J D, et al. The largest prospective warfarin-treated cohort supports genetic forecasting [J]. *Blood*, 2009, 113(4): 784-792.
- [14] HAMBERG A K, WADELIUS M. Pharmacogenetics-based warfarin dosing in children [J]. *Pharmacogenomics*, 2014, 15(3): 361-374.
- [15] VEAR S I. Warfarin pharmacogenomics in children [J]. *Pediatr blood cancer*, 2013, 60(9): 1402-1407.
- [16] NOWAK-GÖTTL U, DIETRICH K, SCHAFFRANEK D, et al. In pediatric patients, age has more impact on dosing of vitamin K antagonists than VKORC1 or CYP2C9 genotypes [J]. *Blood*, 2010, 116(26): 6101-6105.
- [17] KATO Y, ICHIDA F, SAITO K, et al. Effect of the VKORC1 genotype on warfarin dose requirements in Japanese pediatric patients [J]. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2011, 26(3): 295-299.
- [18] VEAR S I, AYEARS G D, DRIEST S L. et al. The impact of age and CYP2C9 and VKORC1 variants on stable warfarin dose in the paediatric population [J]. *British journal of haematology*, 2014, 165(6): 832-835.
- [19] HAWCUTT D B, GHANI A A, SUTTON L, et al. Pharmacogenetics of warfarin in a paediatric population: time in therapeutic range, initial and stable dosing and adverse effects [J]. *The pharmacogenomics journal*, 2014, 14(6): 542-548.
- [20] KAMAL EL-DIN M A, FARHAN M S, EL SHIHA R I, et al. Frequency of CYP2C9 and VKORC1 gene polymorphisms and their influence on warfarin dose in Egyptian pediatric patients [J]. *Pediatr Drugs*, 2014, 16(4): 337-341.
- [21] MOREAU C, BAJOLLE F, SIGURET V, et al. Vitamin K antagonists in children with heart disease: height and VKORC1 genotype are the main determinants of the warfarin dose requirement [J]. *Blood*, 2012, 119(3): 861-867.
- [22] BISS T T, AVERY P J, BRANDÃO L R, et al. VKORC1 and CYP2C9 genotype and patient characteristics explain a large proportion of the variability in warfarin dose requirement among children [J]. *Blood*, 2012, 119(3): 868-873.
- [23] WAKAMIYA T, HOKOSAKI T, TSUJIMOTO S. et al. Effect of VKORC1, CYP2C9, CYP4F2, and GGCX Gene polymorphisms on warfarin dose in Japanese pediatric patients [J]. *Mol Diagn*, 2016, 20(4): 393-400.
- [24] SHAW K, AMSTUTZ U, HILDEBRAND C, et al. VKORC1 and CYP2C9 genotypes are predictors of warfarin-related outcomes in children [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2014, 61(6): 1055-1062.
- [25] HAMBERG A K, WADELIUS M, FRIBERG L E, et al. Characterizing variability in warfarin dose requirements in children using modeling and simulation [J]. *British journal of clinical pharmacology*, 2013, 78(1): 158-169.
- [26] TASKIN B D, KULA S, ERGUN M A, et al. The effect of CYP2C9 and VKORC1 genetic polymorphisms on warfarin dose requirements in a pediatric population [J]. *Antol J Cardiol*, 2016, 16(10): 791-796.
- [27] ZHANG J H, TIAN L H, HUANG J L, et al. Cytochrome P450 2C9 gene polymorphism and warfarin maintenance dosage in pediatric patients: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Cardiovascular Therapeutics*, 2017, 35(1): 26-32.
- [28] 田丽红. VKORC1 基因多态性对儿童患者华法林维持剂量影响的 Meta 分析[D]. 福建医科大学硕士学位论文, 2016, 6.
- [29] HIRAK K, HAYASHI H, ONO Y, et al. Influence of CYP4F2 polymorphisms and plasma vitamin K levels on warfarin sensitivity in Japanese pediatric patients [J]. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2013, 28(2): 132-137.
- [30] NGUYEN N, ANLEY P, YU M Y, et al. Genetic and clinical determinants influencing warfarin dosing in children with heart disease [J]. *Pediatr Cardiol*, 2013, 34(4): 984-990.
- [31] JOHNSON M C, WOOD M, VAUGHN V, et al. Interaction of antibiotics and warfarin in pediatric cardiology patients [J]. *Pediatric Cardiology*, 2005, 26(5): 589-592.
- [32] HAMBERG A K, FRIBERG L E, HANSÉN K, et al. Warfarin dose prediction in children using pharmacometric bridging-comparison with published pharmacogenetic dosing algorithms [J]. *Eur J Pharmacol*, 2013, 69(6): 1275-1283.
- [33] LALA M, BURCKART G J, TAKAO C M, et al. Genetics-based pediatric warfarin dosage regimen derived using pharmacometric bridging [J]. *J Pediatr Pharmacol Ther*, 2013, 18(3): 209-219.
- [34] MAREK E, JEREMIAH D, HINES R N, et al. Prediction of warfarin dose in pediatric patients: an evaluation of the predictive performance of several models [J]. *J Pediatr Pharmacol Ther*, 2016, 21(3): 224-232.

(编辑:王乐乐)

(收稿日期:2017-11-24 修回日期:2017-12-28)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2018.11.020

• 经验交流 •

先天性斑痣周围白癜风 1 例

彭子湖,任发亮,曹国秀,陈安薇,王华 (重庆医科大学附属儿童医院,儿童发育疾病研究教育部重点实验室,儿科学重庆市重点实验室,重庆 400014)

[中图分类号]R729

[文献标识码]B

[文章编号]1672-108X(2018)11-0063-02

白癜风和晕痣均是色素减少性皮肤病,二者病因不明确,但有着类似的临床表现和组织病理特征。目前关

于晕痣和白癜风之间的关系存在争议,有人认为晕痣就是白癜风的一型,也有人认为晕痣是一个独立的疾病。

作者简介:彭子湖(1994.04-),男,硕士,主要从事皮肤病研究,E-mail: qinghuawong@foxmail.com。

通讯作者:王华(1963-),男,博士,教授,主要从事儿童疑难危重皮肤病研究,E-mail: huawang63@hotmail.com。