

肇庆地区人群华法林相关基因 *CYP2C9\*3* 和 *VKORC1* 的多态性分布研究及指导价值

冯昌文, 蔡肇栩\*, 梁龙清, 吴伟英

肇庆市第一人民医院 药学部, 广东 肇庆 526000

**摘要:** **目的** 探讨广东省肇庆地区人群华法林相关基因细胞色素 P450 复合物亚基 2C9 (*CYP2C9*) 和维生素 K 环氧化酶复合物亚基 1 (*VKORC1*) 多态性分布, 并比较性别和中国西双版纳傣族、北京汉族、南方汉族间差异性的分布, 为临床医生精准使用华法林进行抗凝治疗提供理论基础。**方法** 选取 2019 年 5 月—2022 年 1 月于肇庆市第一人民医院进行华法林相关基因检测的患者 122 例, 所有患者均采用数字荧光分子杂交技术对 *CYP2C9\*3* 和 *VKORC1* 进行基因多态性检测, 比较患者性别间和中国西双版纳傣族、北京地区汉族、南方地区汉族间的基因多态性分布情况, 并对比基于药物基因组学指导下的华法林使用剂量与常规剂量使用华法林治疗后 2~3 d 后国际标准化比值 (INR) 达标率。**结果** 122 例检测样本中, *CYP2C9\*3* 基因位点 AA、AC、CC 基因型所占的比例分别为 95.90%、4.10%、0, C 等位基因和 T 等位基因频率分别为 97.95% 和 2.05%; *VKORC1* 基因位点 GG、GA、AA 基因型分别为 0.82%、19.67%、79.51%, A 等位基因和 C 等位基因频率分别为 10.66% 和 89.34%。不同性别间 *CYP2C9\*3* 与 *VKORC1* 的基因型分布和等位基因分布差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ )。通过已有的数据库进行对比, 肇庆地区的 *CYP2C9\*3* 基因型、等位基因与 1000 Genomes Project (1000 GP) 西双版纳傣族、北京汉族与南方汉族对比无统计学差异 ( $P>0.05$ ); 但与 1000 GP 北京汉族对比, *VKORC1* 的基因型和等位基因频率有统计学差异 ( $P<0.05$ ); 与 1000 GP 西双版纳傣族对比, *VKORC1* 的等位基因频率有统计学差异 ( $P<0.05$ ); 华法林在基因组学指导下的剂量与常规剂量治疗后 INR 达标率差异有统计学意义 ( $P<0.01$ )。**结论** 肇庆地区人群存在 *CYP2C9\*3* 和 *VKORC1* 基因多态性, 其中 *VKORC1* 基因可能存在地域的差异, 进行华法林相关基因检测可以为临床制定个体化华法林抗凝方案提供重要的参考价值。

关键词: 华法林; *CYP2C9\*2*; *VKORC1*; 基因多态性; 肇庆地区

中图分类号: R973 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2022) 10-2061-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.10.017

## Study on polymorphism distribution of warfarin related genes and its guiding value in Zhaoqing area population

FENG Changwen, CAI Zhaoxu, LIANG Longqing, WU Weiyang

Department of Pharmacy, Zhaoqing First People's Hospital, Zhaoqing 526000, China

**Abstract: Objective** To investigate the polymorphism distribution of warfarin-related genes *CYP2C9\*3* and *VKORC1* in Zhaoqing area of Guangdong province, and to compare the distribution of gender differences and differences among Dai nationality in Xishuangbanna, Han nationality in Beijing and Han nationality in southern China, so as to provide a theoretical basis for clinicians to accurately use warfarin for anticoagulant therapy. **Methods** A total of 122 patients who underwent warfarin-related gene detection in Zhaoqing First People's Hospital from May 2019 to January 2022 were selected. All patients were tested for gene polymorphism of *CYP2C9\*3* and *VKORC1* by digital fluorescence molecular hybridization. The distribution of gene polymorphisms between genders and among Dai nationality in Xishuangbanna, Han nationality in Beijing and Han nationality in southern China were compared, and the INR compliance rate of 2—3 days of warfarin treatment guided by pharmacogenomics was compared with that of conventional warfarin treatment. **Results** In 122 samples, the proportions of AA, AC and CC genotype of *CYP2C9\*3* locus were 95.90%, 4.10% and 0, respectively, and the frequencies of C allele and T allele were 97.95% and 2.05%, respectively. GG, GA and

收稿日期: 2022-02-20

基金项目: 广东省医学科学技术研究基金(B2020133); 肇庆市科技创新指导类项目(2021040314010)

第一作者: 冯昌文, 副主任药师, 研究方向为临床药学与药事管理。E-mail: qizuzhi@163.com

\*通信作者: 蔡肇栩 E-mail: 404951912@qq.com

AA genotypes of *VKORC1* were 0.82%, 19.67% and 79.51%, respectively. The frequencies of A allele and C allele were 10.66% and 89.34%, respectively. There were no significant differences in genotype and allele distribution of *CYP2C9\*3* and *VKORC1* between different genders ( $P > 0.05$ ). There was no significant difference in *CYP2C9\*3* genotype and allele between Zhaoqing and 1000 GP Dai nationality of Xishuangbanna, Han nationality of Beijing and Han nationality of south China ( $P > 0.05$ ). However, there were significant differences in genotype and allele frequency of *VKORC1* compared with 1000 GP Beijing Han ( $P < 0.05$ ). And there was significant differences in allele frequency of *VKORC1* compared with 1000 GP Dai nationality of Xishuangbanna ( $P < 0.05$ ). The INR compliance rate of warfarin under the guidance of genomics was significantly different from that of conventional treatment ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** *CYP2C9\*3* and *VKORC1* gene polymorphisms exist in Zhaoqing population, among which *VKORC1* gene may have regional differences, and warfarin-related gene detection can provide important reference value for clinical development of individual warfarin anticoagulation program.

**Key words:** warfarin; *CYP2C9\*2*; *VKORC1*; gene polymorphism; Zhaoqing area

华法林是香豆素类抗凝剂的一种,通过干扰维生素K参与的凝血因子在肝脏的合成而起到抗凝作用,是目前临床上使用最早,也是使用最广泛的抗凝剂<sup>[1]</sup>,而且成本相对较低。华法林不仅是风湿性二尖瓣疾病和人工机械心脏瓣膜房颤患者的首选药品<sup>[2]</sup>,同时也可用于全身血栓栓塞、血管内或心内血症治疗、慢性心房颤动、川崎病以及扩张心肌病等相关疾病。然而,华法林的治疗指数狭窄,个体间的剂量差异大,有着较高的出血风险,至今为止仍困扰着众多临床医生。华法林剂量差异通常受遗传因素影响,同时受性别、年龄、体质指数(BMI)、药物相互作用、食物、维生素K吸收或代谢障碍等非遗传因素的影响<sup>[3-5]</sup>。

近年来,随着医学的不断进步以及药物基因组学(pharmacogenomics)的日益完善,基础医学对于药物吸收、代谢的探索逐渐走向了精准化,同时越来越多的药物作用和代谢机制可以通过药物基因组学进行解释<sup>[6]</sup>。迄今为止,科学家已发现30余种可影响华法林药动学与药效学的相关基因,其中细胞色素P450复合物亚基2C9(*CYP2C9*)和维生素K环氧还原酶复合物亚基1(*VKORC1*)是两个主要影响华法林代谢的基因<sup>[7-9]</sup>。现今大多的药物基因组学研究数据基本来源于国外,与中国人群的基因多态性数据有着地区和人种的差异,在广东省肇庆地区更是鲜有研究。因此,本研究针对肇庆地区对*CYP2C9\*3*(rs1057910)和*VKORC1*(rs9923231)基因多态性进行检测,分析其基因频率的分布,并比较基于药物基因组学指导下的华法林使用剂量与常规剂量使用华法林治疗2~3 d后国际标准化比值(INR)达标率,为个体化应用华法林抗凝治疗提供遗传学依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选取2019年5月—2022年1月于肇庆市第一人

民医院进行华法林相关基因检测(*CYP2C9\*3*和*VKORC1*)的患者为研究对象,均为汉族人群,共122例。其中男69例,占56.56%;女53例,占43.44%;平均年龄(67.11±12.19)岁。在122例患者中根据有进行INR检测并且服用华法林抗凝以及其他病历资料完整筛选出患者共64例,根据是否依据基因检测结果调整华法林剂量分为对照组(未调整剂量)和试验组(调整剂量)。

### 1.2 纳入标准

(1)年龄≥18周岁;(2)曾进行华法林抗凝治疗并进行INR检测的患者;(3)因静脉血栓栓塞性疾病、肺栓塞、心房颤动、人工瓣膜置换术后等原因需接受抗凝治疗的患者。

### 1.3 排除标准

(1)年龄<18周岁;(2)拒绝服用华法林或过渡至其他抗凝药的患者;(3)肝肾功能不全的患者;(4)凝血功能障碍或合并严重疾病的患者,如恶性肿瘤、活动性消化溃疡等。

### 1.3 研究方法

**1.3.1 基因多态性检测** 用乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝管采集患者外周静脉血2 mL,混匀后取200 μL加入1 mL稀释后的NH<sub>4</sub>Cl溶液裂解红细胞,静置5 min后,将其置于H1650高速离心机(湖南湘仪实验室仪器开发有限公司),在3 000 r·min<sup>-1</sup>下离心5 min,离心完成后弃上清,然后加入耀金保核酸纯化试剂(北京华夏时代基因科技发展有限公司)与下层白细胞混匀,静置至少20 min后加入相应的耀金分测序反应通用试剂(北京华夏时代基因科技发展有限公司),按指定标号位置放进Fluotec 48E微量荧光检测仪(西安天隆科技有限公司),并在电脑系统软件记录保存,最后采用荧光染色原位杂交法对患者DNA样本进行*CYP2C9\*3*(rs1057910)和*VKORC1*(rs9923231)基因多态性检测,并统计基因

型、等位基因以及突变位点数。

**1.3.2 基于药物基因组学指导下的华法林使用剂量与常规剂量使用华法林治疗效果比较** 参考《华法林抗凝治疗的中国专家共识》<sup>[10]</sup>,住院患者口服华法林2~3 d后每日或者隔日监测INR,直到INR达标。同时有文献指出,根据既往研究结果,以INR 1.5~2.5作为判定依据更为合适<sup>[11-13]</sup>。本研究观察基于药物基因组学指导下的华法林使用剂量与常规剂量使用华法林治疗2~3 d后INR达标率是否有显著差异。

#### 1.4 统计学方法

应用SPSS 22.0统计学软件对数据进行处理,所有计数资料用例数或率(%)表示。正态分布计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 描述,两组间比较采用 $t$ 检验。计数资料采用 $\chi^2$ 检验,计算患者基因位点的等位基因及基因型频率后并使用 $\chi^2$ 检验判断研究对象是否符合Hardy-Weinberg平衡,采用 $\chi^2$ 检验比较不同地区、不同性别间的CYP2C9\*3和VKORC1等位基因型差异,基于药物基因组学指导下的华法林使用剂量与常规剂量使用华法林治疗2~3 d后INR达标率差异,检验水准为 $\alpha = 0.05, P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 基因多态性检测结果

**2.1.1 Hardy-Weinberg平衡检验** 本研究针对122例广东省肇庆地区进行华法林相关基因检测的人群,对CYP2C9\*3和VKORC1基因多态性进行了检测与分析,检测到CYP2C9\*3和VKORC1基因多态性结果符合Hardy-Weinberg平衡定律( $P > 0.05$ ),表明研究对象来自同一群体,群体基因遗传平衡,代表性较好。

### 2.1.2 CYP2C9\*3和VKORC1基因型和等位基因的

分布情况 本研究收集的122份检测样本中,CYP2C9\*3基因位点野生AA型117例(95.90%),突变杂合AC型5例(4.10%),突变纯合CC型0例;A等位基因频率为97.95%,C等位基因频率为2.05%,见表1。VKORC1基因位点野生GG型1例(0.82%),突变杂合GA型24例(19.67%),突变纯合AA型97例(79.51%);G等位基因频率为10.66%,A等位基因频率为89.34%,见表2。

**2.1.3 不同性别华法林相关基因型的差别** 本研究将进行华法林相关基因检测的患者分为男、女两组,结果显示,男、女患者CYP2C9\*3基因型和等位基因分布差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。男、女患者VKORC1基因型和等位基因分布差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

**2.1.4 肇庆地区人群华法林相关基因多态性与其他地区人群的比较** 本研究将肇庆地区进行华法林相关基因检测的人群的基因多态性分布与数据库1000 Genomes Project(1000 GP)的中国西双版纳傣族、北京汉族和南方汉族进行比较。肇庆地区的CYP2C9\*3基因型与1000 GP西双版纳傣族、北京汉族、南方汉族对比无统计学差异( $P > 0.05$ ),等位基因频率亦无统计学差异( $P > 0.05$ ),见表3;肇庆地区与1000 GP西双版纳傣族、南方汉族对比,VKORC1的基因型均无统计学差异( $P > 0.05$ ),但与西双版纳傣族的等位基因频率对比有统计学差异( $\chi^2 = 4.477, P < 0.05$ ),见表4;另外发现与1000 GP北京汉族对比,VKORC1的基因型和等位基因频率有统计学差异(基因型 $\chi^2 = 6.306, P < 0.05$ ;等位基因频率 $\chi^2 = 6.155, P < 0.05$ ),说明VKORC1的基因突变频率可能存在地域的差异性。

表1 肇庆地区CYP2C9\*3基因型和等位基因分布

Table 1 Genotype and allele distribution of CYP2C9\*3 in Zhaoqing area

性别	n/例	CYP2C9*3基因型频次(占比/%)			等位基因频次(占比/%)	
		AA	AC	CC	A	C
男	69	66(54.10)	3(2.46)	0	135(55.33)	3(1.23)
女	53	51(41.80)	2(1.64)	0	104(42.62)	2(0.82)
合计	122	117(95.90)	5(4.10)	0	239(97.95)	5(2.05)

表2 肇庆地区VKORC1基因型和等位基因分布

Table 2 Genotype and allele distribution of VKORC1 in Zhaoqing area

性别	n/例	VKORC1基因型频次(占比/%)			等位基因频次(占比/%)	
		GG	GA	AA	G	A
男	69	0	12(9.84)	57(46.72)	12(4.92)	126(51.64)
女	53	1	12(9.84)	40(32.79)	14(5.74)	92(37.70)
合计	122	1(0.82)	24(19.67)	97(79.51)	26(10.66)	218(89.34)

表 3 肇庆地区 *CYP2C9\*3* 与 1000 GP 数据库中国地区人群基因型和等位基因频率对比

Table 3 Comparison of genotype and allele frequencies of *CYP2C9\*3* between Zhaoqing area and 1000 GP databases in China

来源	n/例	<i>CYP2C9*3</i> 基因型频次(占比/%)				等位基因频次(占比/%)		
		AA	AC	CC	P	A	C	P
肇庆地区	122	117(95.90)	5(4.10)	0	—	239(97.95)	5(2.05)	—
1000 GP 西双版纳傣族	93	88(94.62)	5(5.38)	0	0.659	181(97.31)	5(2.68)	0.663
1000 GP 北京汉族	103	95(92.23)	8(7.77)	0	0.240	198(96.12)	8(3.88)	0.247
1000 GP 南方汉族	105	96(91.43)	8(7.62)	1(0.95)	0.286	200(95.24)	10(4.76)	0.107

表 4 肇庆地区 *VKORC1* 与 1000 GP 数据库中国地区人群基因型和等位基因频率对比

Table 4 Comparison of genotype and allele frequencies of *VKORC1* between Zhaoqing area and 1000 GP databases in China

来源	n/例	<i>VKORC1</i> 基因型频次(占比/%)				等位基因频次(占比/%)		
		GG	GA	AA	P	G	A	P
肇庆地区	122	1(0.82)	24(19.67)	97(79.51)	—	26(10.66)	218(89.34)	—
1000 GP 西双版纳傣族	93	3(3.23)	27(29.03)	63(67.74)	0.102	33(17.74)	153(82.26)	0.034
1000 GP 北京汉族	103	0	9(8.74)	94(91.26)	0.043	9(4.37)	197(95.63)	0.013
1000 GP 南方汉族	105	1(0.95)	21(20.00)	83(79.05)	0.992	23(10.95)	187(89.05)	0.919

## 2.2 基于药物基因组学指导下的华法林使用剂量与常规剂量使用华法林治疗效果比较

**2.2.1 两组患者基线资料** 如表 5 所示,本研究纳入使用华法林抗凝治疗的患者共 64 例,根据是否依据基因检测结果进行指导用药分为对照组和试验组,其中对照组 36 例,男性 20 例,女性 16 例,平均年龄(66.17±13.98)岁,BMI 值为(22.28±3.63)kg·m<sup>-2</sup>;试验组 28 例,男性 15 例,女性 13 例,平均年龄(66.21±12.13)岁,BMI 值为(23.19±2.62)kgm<sup>-2</sup>。两组间性别、BMI 值、年龄、吸烟、饮酒、抗凝指征等临床资料差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

**2.2.2 对照组与试验组的 INR 达标率比较** 试验组患者进行基因多态性和 INR 检测的共 28

例,根据国家华法林药物遗传学协会(the international warfarin pharmacogenetics, IWPC)计算公式<sup>[14]</sup>结合患者年龄、身高、体质量、种族、*CYP2C9\*3*(rs1057910)、*VKORC1*(rs9923231)基因型等临床信息计算出华法林的每周推荐剂量,然后使用华法林治疗 2~3 d 后 INR 达标(1.5~2.5)有 15 例。对照组按临床经验使用华法林后进行 INR 检测的患者 36 例,INR 达标的有 6 例,见表 6。结果显示,华法林在基因组学指导下的剂量与常规剂量治疗后 INR 达标率差异有统计学意义( $\chi^2=9.730, P<0.01$ )。

表 6 华法林在基因组学指导下的剂量与常规剂量治疗后 INR 达标率比较

Table 6 Comparison of INR compliance rate of warfarin under guidance of genomics and conventional dose treatment

组别	n/例	INR 达标/例	INR 不达标/例	P
对照	36	6	30	—
试验	28	15	13	0.002

表 5 两组住院患者的基线资料

Table 5 Baseline data of patients in two groups

基线资料	对照组 (n=36)	试验组 (n=28)	P
男性/例(占比/%)	20(55.56)	15(53.57)	0.874
平均年龄/岁	66.17±13.98	66.21±12.13	0.812
BMI 值	22.28±3.63	23.19±2.62	0.083
吸烟/例(占比/%)	10(27.78)	3(10.71)	0.092
饮酒/例(占比/%)	4(11.11)	1(3.57)	0.265
抗凝指征			
肺栓塞/例	1	0	0.374
脑梗死/例	6	8	0.253
心房颤动/例	20	12	0.313
瓣膜置换手术后/例	1	3	0.193
下肢深静脉血栓形成/例	0	0	
其他/例	8	5	0.667

## 3 讨论

华法林是等量消旋异构体 R 和 S 的混合物,主要在肝脏中由肝微粒体酶代谢<sup>[15-16]</sup>。S-华法林对映体 >85% 经由 *CYP2C9* 代谢,R-华法林主要由 *CYP1A2*、*CYP3A4* 和 *CYP2C19* 代谢<sup>[17-18]</sup>;其中 S-华法林拮抗维生素 K 的能力是 R-华法林的 3~5 倍,发挥着 60%~70% 的抗凝作用,并主要经 *CYP2C9* 酶代谢<sup>[19]</sup>。*VKORC1* 的 1639G/A 位点启动子区,可以调控 *VKORC1* 的表达<sup>[20]</sup>。华法林通过抑制

VKORC1 活性,阻碍维生素 K 由环氧化物转化成氢醌,对凝血因子 II、VII、IX、X 和抗凝血蛋白 C、S 的活化进行阻断作用,从而达到抗凝目的<sup>[21]</sup>。CYP2C9 和 VKORC1 作为影响华法林药效最常见的基因,分别影响着华法林在体内的药动学和药效学。所以,华法林的剂量与 CYP2C9 和 VKORC1 基因功能密切相关,根据上述 2 个基因的突变基因型以及反映出来的蛋白功能来确定华法林的用药剂量是现今研究的重要方向。

本研究对广东肇庆地区华法林相关基因进行多态性检测,结果显示,CYP2C9\*3 基因位点野生 AA 型为 95.90%,突变杂合 AC 型为 4.10%,突变纯合 CC 型为 0,A 等位基因频率为 97.95%,C 等位基因频率为 2.05%;VKORC1 基因位点野生 GG 型为 0.82%,突变杂合 GA 型为 19.67%,突变纯合 AA 型为 79.51%,G 等位基因频率为 10.66%,A 等位基因频率为 89.34%。肇庆地区的 CYP2C9\*3 基因型与 1000 GP 西双版纳傣族、北京汉族与南方汉族对比无统计学差异 ( $P > 0.05$ ),等位基因频率亦无统计学差异 ( $P > 0.05$ );然而与 1000 GP 北京汉族对比,VKORC1 的基因型和等位基因频率有统计学差异 ( $P < 0.05$ ),与 1000 GP 西双版纳傣族对比,VKORC1 等位基因频率有统计学差异 ( $P < 0.05$ ),说明 VKORC1 的基因突变频率可能存在地域的差异性。上述可见,CYP2C9\*3 基因的野生 AA 型比例高,说明突变频率低,更是没有出现纯合突变的基因型。另外 VKORC1 突变纯合基因 AA 型占据大部分比例,野生 GG 型仅为 1 例,与 Yan 等<sup>[22]</sup>报道结果基本一致。

CYP2C9\*3(rs1057910)基因大多以野生型为主(95.90%),其突变频率低,仅为 4.10%。有研究表明<sup>[23-25]</sup>,携带 CYP2C9\*3 突变型等位基因患者的酶活性显著低于野生型等位基因的患者,即与正常代谢者对比,携带\*1/\*3 或\*3/\*3 基因型的人群对华法林更加敏感,更容易导致过度抗凝以及出血风险增加,严重威胁着患者的生命健康,所以给予患者的华法林剂量应该随之降低。而对于 VKORC1(rs9923231)基因<sup>[26]</sup>,携带 GA 和 GG 型的患者,每日所需华法林的剂量明显高于 AA 型携带者,即 GG 型 > GA 型 > AA 型。同时也揭示了 VKORC1-1639 AG 型和 GG 型的患者会导致 INR 达标时间延长。国内 1 项

研究结果指出,CYP2C9 和 VKORC1 基因多态性能解释超过 50% 的中国汉族患者华法林稳定剂量的个体差异,其影响程度甚至大于人口学特征以及合并用药等因素<sup>[27]</sup>。

目前,IWPC<sup>[14]</sup>利用 4 043 名患者的数据开发的算法,并在 1 009 名受试者中得到验证,为其提供指导华法林的精准用药方案。此外,华法林的个体化用药方案的设计还应考虑性别、年龄、BMI 值、合并用药以及吸烟饮酒史等非遗传因素对其抗凝疗效的影响。Tao 等<sup>[12]</sup>选取中国 15 个省份 21 863 例心脏瓣膜置换术后接受华法林治疗的患者作为研究对象,通过人工智能自适应神经模糊推理系统(ANFIS)预测与国际推荐的 INR(2.5~3.5)相比,证实中国人需要更低的抗凝强度(INR 为 1.5~2.5)。本研究将进行 CYP2C9\*3、VKORC1 基因多态性检测后并参考 IWPC 计算的服用剂量为患者提供个体化服务,对比常规经验剂量使用华法林治疗后的 INR 达标率(INR 为 1.5~2.5)差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。本研究结果表明进行 CYP2C9\*3、VKORC1 基因多态性检测后推荐华法林用药剂量可提高华法林的抗凝作用以及用药合理性。

综上所述,基因多态性可以显著影响个体对华法林的反应,导致抗凝治疗的不可预测性,增大了华法林用药风险。目前,关于华法林的药物基因组学指导剂量的调整在国外研究较多,在我国人群报道较少,而且我国地域辽阔,种族差异大,也增加了华法林精准用药方案设计的难度。本研究纳入的样本量较小,还应继续扩大检测样本量,同时探讨华法林相关基因型与中国人群用药最佳剂量的关系,为实现治疗学上按基因选药的个体化用药提供依据和参考。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Lee M T, Klein T E. Pharmacogenetics of warfarin: challenges and opportunities [J]. J Hum Genet. 2013, 58 (6): 334-338.
- [2] Eikelboom J W, Connolly S J, Brueckmann M, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves [J]. N Engl J Med, 2013, 369(13): 1206-1214.
- [3] Gage B F, Lesko L J. Pharmacogenetics of warfarin: Regulatory, scientific, and clinical issues [J]. J Thromb

- Thrombolysis, 2008, 25(1): 45-51.
- [4] Consortium T G P. An integrated map of genetic variation from 1 092 human genomes [J]. Nature, 2012, 491(7422): 56-65.
- [5] Glasheen J J, Fugit R V, Prochazka A V. The risk of overanticoagulation with antibiotic use in outpatients on stable warfarin regimens [J]. J Gen Intern Med, 2005, 20(7): 653-656.
- [6] Luo Z Y, Liu R, Sun B, et al. Identification of gene modules associated with warfarin dosage by a genome-wide DNA methylation study [J]. Pharmazie, 2018, 73(5): 288-293.
- [7] Kaye J B, Schultz L E, Steiner H E, et al. Warfarin pharmacogenomics in diverse populations [J]. Pharmacotherapy, 2017, 37(9): 1150-1163.
- [8] Jiang H H, Liu J, Wang Y C, et al. The impact of gene polymorphisms on anticoagulation control with warfarin [J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2018, 24(4): 640-646.
- [9] Mandic D, Bozina N, Mandic S, et al. *VKORC1* gene polymorphisms and adverse events in Croatian patients on warfarin therapy [J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2015, 53(11): 905-913.
- [10] 中华医学会心血管病学分会, 中国老年学学会心脑血管病专业委员会. 华法林抗凝治疗的中国专家共识 [J]. 中华内科杂志, 2013, 52(1): 76-82.
- Cardiovascular Branch of Chinese Medical Association, Professional Committee of Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases of Chinese Gerontology Society. Consensus of Chinese experts on warfarin anticoagulant therapy [J]. Chin J Intern Med, 2013, 52(1): 76-82.
- [11] 顾蓉, 邹焱, 惠杰, 等. 东亚地区非瓣膜性心房颤动患者低强度华法林抗凝治疗有效性与安全性的Meta分析 [J]. 临床心血管病杂志, 2017, 33(10): 971-976.
- Gu R, Zou Y, Hui J, et al. Efficacy and safety of low intensity warfarin anticoagulation therapy in patients with nonvalvular atrial fibrillation in East Asia: A Meta analysis [J]. J Clin Cardiol, 2017, 33(10): 971-976.
- [12] 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.
- [13] 李德名. 低强度华法林抗凝治疗高卒中风险、高出血风险房颤的抗栓疗效和安全性研究 [J]. 北方药学, 2017, 14(10): 163-164.
- Li D M. Antithrombotic efficacy and safety of low-intensity warfarin anticoagulation in the treatment of atrial fibrillation with high stroke risk and high bleeding risk [J]. J North Pharm, 2017, 14(10): 163-164.
- [14] Consortium I W P, Klein T E, Altman R B, et al. Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data [J]. N Engl J Med, 2009, 360(8): 753-764.
- [15] Elango K, Javaid A, Khetarpal B K, et al. The effects of warfarin and direct oral anticoagulants on systemic vascular calcification: A review [J]. Cells, 2021, 10(4): 773.
- [16] Wu A H B. Use of genetic and nongenetic factors in warfarin dosing algorithms [J]. Pharmacogenomics, 2007, 8(7): 851-861.
- [17] Flora D R, Rettie A E, Brundage R C, et al. *CYP2C9* genotype-dependent warfarin pharmacokinetics: Impact of *CYP2C9* genotype on *R*- and *S*-warfarin and their oxidative metabolites [J]. J Clin Pharmacol, 2017, 57(3): 382-393.
- [18] Johnson J A, Gong L, Whirl-Carrillo M, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for *CYP2C9* and *VKORC1* genotypes and warfarin dosing [J]. Clin Pharmacol Ther, 2011, 90(4): 625-629.
- [19] Rad F, Hamidpour M, Dorgalaleh A, et al. The effect of demographic factors and *VKORC1* 1639 G>A genotypes on estimated warfarin maintenance dose in Iranian patients under warfarin therapy [J]. Indian J Hematol Blood Transfus, 2019, 35(1): 167-171.
- [20] Yu Z, Ding Y L, Lu F, et al. Warfarin dosage adjustment strategy in Chinese population [J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(6): 9904-9910.
- [21] Wen M S, Chang K C, Lee T H, et al. Pharmacogenetic dosing of warfarin in the Han-Chinese population: A randomized trial [J]. Pharmacogenomics, 2017, 18(3): 245-253.
- [22] Yan X J, Yang F, Zhou H Y, et al. Effects of *VKORC1* genetic polymorphisms on warfarin maintenance dose requirement in a Chinese Han population [J]. Med Sci Monit, 2015, 21: 3577-3584.
- [23] 娄莹, 韩璐璐, 李彦, 等. 六种基因多态性对中国汉族人群华法林稳定剂量的影响 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2014, 31(3): 367-371.
- Lou Y, Han L L, Li Y, et al. Impact of six genetic polymorphisms on Warfarin maintenance dose variation in Chinese Han population [J]. Chin J Med Genet, 2014(3): 367-371.
- [24] da Silveira M M B M, Melo L A, Gomes F M F, et al. Polymorphisms of *CYP2C9\*2*, *CYP2C9\*3* and *VKORC1* genes related to time in therapeutic range in patients with atrial fibrillation using warfarin [J]. Appl Clin Genet, 2019, 12: 151-159.
- [25] Chen W R, Wu L H, Liu X, et al. Warfarin dose

- requirements with different genotypes of *CYP2C9* and *VKORC1* for patients with atrial fibrillation and valve replacement [J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2017, 55(2): 126-132.
- [26] Al-Eitan L N, Almasri A Y, Khasawneh R H. Effects of *CYP2C9* and *VKORC1* polymorphisms on warfarin sensitivity and responsiveness during the stabilization phase of therapy [J]. *Saudi Pharm J*, 2019, 27(4): 484-490.
- [27] 努尔巴哈尔·热木图拉, 阿曼姑·阿不都沙拉木, 杨和银. 不同民族心房颤动患者 *CYP2C9\*3* 和 *VKORC1* 基因多态性与华法林用量关联性研究 [J]. *社区医学杂志*, 2021, 19(17): 1039-1042.
- Remutula·Nuerbahaer, Abudusalamu·Amangu, Yang H Y. Association of *CYP2C9\*3* and *VKORC1* gene polymorphisms with warfarin dosage in patients with atrial fibrillation of different nationalities [J]. *J Community Med*, 2021, 19(17): 1039-1042.

[责任编辑 刘东博]