

VKORC1-3673G>A、CYP2C9*3、CYP4F2 rs2108622 和 CYP2C19*2 基因多态性对中国汉族房颤患者华法林维持剂量的影响

方素君¹, 林玮玮², 林荣芳², 王长连^{2*} (1.莆田市中心医院药剂科, 福建 莆田 351100; 2.福建医科大学附属第一医院药剂科, 福州 350005)

摘要: 目的 探讨 VKORC1-3673G>A、CYP2C9*3、CYP4F2 rs2108622 和 CYP2C19*2 位点基因多态性对中国汉族房颤患者华法林维持剂量的影响。方法 收集 107 例服用华法林维持剂量的汉族房颤患者的血样和临床相关资料, 应用 PCR-RFLP 法检测 VKORC1-3673G>A、CYP2C9*3、CYP4F2 rs2108622 和 CYP2C19*2 基因型, 采用独立样本 *t* 检验分析基因型与华法林维持剂量的相关性。多元线性回归建立给药模型, 探讨基因多态性对华法林维持剂量的影响。结果 VKORC1-3673G>A、CYP2C9*3、CYP4F2 rs2108622 基因多态性和患者年龄、体质量能解释 45.2% 的华法林维持剂量差异。CYP2C19*2 基因多态性对本研究人群华法林维持剂量无影响。结论 VKORC1-3673G>A、CYP2C9*3、CYP4F2 rs2108622 基因多态性显著影响中国汉族房颤患者的华法林维持剂量。

关键词: 华法林; 维持剂量; VKORC1; CYP2C9; CYP2C19*2; CYP4F2 rs2108622

中图分类号: R969.3 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2018)09-1379-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2018.09.024

引用本文: 方素君, 林玮玮, 林荣芳, 等. VKORC1-3673G>A、CYP2C9*3、CYP4F2 rs2108622 和 CYP2C19*2 基因多态性对中国汉族房颤患者华法林维持剂量的影响[J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(9): 1379-1383.

Relationship of VKORC1-3673G>A, CYP2C9*3, CYP4F2 rs2108622 and CYP2C19*2 Genetic Polymorphisms and Maintenance Warfarin Dose Requirement in Han-Chinese Patients with Atrial Fibrillation

FANG Sujun¹, LIN Weiwei², LIN Rongfang², WANG Changlian^{2*} (1.Department of Pharmacy, The First Hospital of Putian City, Putian 351100, China; 2.Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350005, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore the influence of VKORC1-3673G>A, CYP2C9*3, CYP4F2 rs2108622, and CYP2C19*2 genetic polymorphism on maintenance warfarin dose in a Han-Chinese population with atrial fibrillation. **METHODS** Genetic polymorphisms were detected in 107 patients with atrial fibrillation receiving warfarin by the polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism(PCR-RFLP) method. Independent-samples *t*-test was used to investigate the association between VKORC1-3673G>A, CYP2C9*3, CYP4F2 rs2108622, and CYP2C19*2 genetic polymorphisms and maintenance warfarin dose. Multiple linear regression analysis was used to investigate the contribution of genetic polymorphisms to maintenance warfarin dose. **RESULTS** VKORC1-3673G>A, CYP2C9*3, CYP4F2 rs2108622 genotypes and clinical characteristics(age, body weight) could account for 45.2% of the variance in the warfarin maintenance dose in patients with atrial fibrillation. No relationship was found between the maintenance warfarin dose and CYP2C19*2 genotype. **CONCLUSION** VKORC1-3673G>A, CYP2C9*3 and CYP4F2 rs2108622 genetic polymorphism are significantly affect the maintenance warfarin dose in Han-Chinese patients with atrial fibrillation.

KEY WORDS: warfarin; maintenance warfarin dose; VKORC1; CYP2C9; CYP2C19*2; CYP4F2 rs2108622

华法林是临床常用的口服抗凝药物, 主要用于心脏瓣膜置换术后房颤血栓的预防、静脉血栓栓塞性疾病的一级和二级预防。国内外大量研究表明, VKORC1 和 CYP2C9 基因多态性显著影响华法林维持剂量, 二者介导的给药模型可解释大

约 40% 左右的华法林维持剂量个体差异^[1]。另有研究表明, 还有其他基因位点多态性对华法林剂量有影响^[2]。国外已有关于细胞色素 P450C19 (CYP2C19) 基因多态性对华法林维持剂量影响的研究, 但结果不一致^[2-3]。国内尚未见有关

基金项目: 福建省教育厅中青年教育科研项目(JA14282)

作者简介: 方素君, 女, 硕士, 主管药师 Tel: (0594)6923310
(0591)78891331 E-mail: WCL@medmail.com.cn

E-mail: 472502703@qq.com *通信作者: 王长连, 男, 主任药师 Tel:

CYP2C19 基因多态性与华法林维持剂量关系的研究报道。本实验针对中国汉族房颤患者开展 *VKORC1*、*CYP2C9*、*CYP4F2* 和 *CYP2C19* 基因多态性与华法林维持剂量关系研究, 为优化华法林个体化给药提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

入选标准: 选取福建医科大学附属第一医院接受华法林(芬兰奥立安集团, 规格: 每片 3 mg) 抗凝治疗的房颤患者, 均为汉族人群, 肝肾功能正常。房颤包括阵发性房颤、持续性房颤、永久性房颤, 不包括瓣膜性房颤。患者按医嘱规律服用华法林抗凝治疗 ≥ 1 个月, 所用华法林剂量已经达到维持剂量。本研究经医院医学伦理委员会批准, 且获得患者知情同意。华法林维持剂量定义: 在 ≥ 3 个月的时间内, 连续 3 次测得的 INR 在 2.0~3.0, 且剂量保持稳定。

排除标准: 有明确的出血性疾病或出血倾向, 如活动性溃疡、支气管扩张等; 肝、肾功能不全; 血液病或凝血系统障碍; 心功能 III 级或以上; 严重营养不良、怀孕; 长期合并使用与华法林有相互作用的药物, 如维生素 K 等。

血样采集和收集: 采集患者空腹 12 h 以上的外周静脉血各 2 mL 于 2 个 EDTA 抗凝管, 1 管送至检验科测 INR, 另 1 管 4 °C 冷藏, 24 h 内提取 DNA。

1.2 试剂和仪器

1.2.1 试剂 引物由上海生工生物工程有限公司合成; 限制性内切酶 *MspI*、*NsiI*、*SmaI*、*PvuII* 均由美国 Promega 公司提供; 血液基因组 DNA 提取试剂盒及 Taq DNA 聚合酶、dNTP、50 bp 及 100 bp DNA Ladder 由北京天根生化公司提供; 琼脂糖(英格兰 OXOID 公司); GoodView 核酸染料(赛百胜公司)。

1.2.2 仪器 Thermal cycler T100 PCR 仪(美国 Bio-Rad 公司); DYY-7C 电泳仪、电泳槽、WD-9413B 凝胶成像分析仪(北京六一仪器厂)。

1.3 研究方法

1.3.1 临床资料收集 记录患者临床相关资料, 包括姓名、性别、年龄、身高、体质量、住院号或门诊号、联系方式及家庭住址、临床诊断、肝肾功能状态、华法林服用剂量、平时服药时间、

末次服药时间、采血时间及合并用药等。

1.3.2 基因型检测 采用试剂盒提取 DNA 样品, 采用 PCR-RFLP 法检测患者 *VKORC1*-3673G>A、*CYP2C9**3、*CYP4F2* rs2108622 和 *CYP2C19**2 基因型^[4-7]。

1.4 统计学分析

采用独立样本 *t* 检验分析各基因型间华法林维持剂量是否存在显著性差异。统计数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。采用多元线性回归(Stepwise)分析各基因多态性对华法林维持剂量的贡献率。

2 结果

2.1 基本资料

研究对象基本资料见表 1, 共入组 107 例患者, 并全部完成试验。

表 1 患者基本资料

Tab. 1 Baseline of patients

基本资料	值
年龄/岁	57.9±10.4 (38~78)
性别(男/女)	56/51
身高/cm	163.0±8.1(140~183)
体质量/kg	61.0±11.31(35~83)
华法林维持剂量/mg·d ⁻¹	2.93±0.95(0.75~5.625)
INR 值	2.31±0.23(2.0~3.0)
CHADS2-VASC 值	2.38±0.62(2~5)
胺碘酮合并用药/例(%)	9(8.11)
房颤类型	
阵发性/例(%)	47(43.93)
持续性/例(%)	38(35.51)
永久性/例(%)	22(20.56)
<i>VKORC1</i> 基因型	
AA/例(%)	90(84.11)
AG/例(%)	16(14.95)
GG/例(%)	1(0.94)
<i>CYP2C9</i> 基因型	
*1/*1/例(%)	97(90.65)
*1/*3/例(%)	10(9.35)
<i>CYP4F2</i> 基因型	
CC/例(%)	65(60.75)
CT/例(%)	37(34.58)
TT/例(%)	5(4.67)
<i>CYP2C19</i> 基因型	
*1/*1/例(%)	43(40.19)
*1/*2/例(%)	51(47.66)
*2/*2/例(%)	13(12.15)

2.2 基因多态性对华法林维持剂量的影响

基因分型结果表明 *VKORC1*、*CYP2C9*、*CYP4F2*和 *CYP2C19*各基因型频率分布经检验均符合 Hardy-weinberg 平衡定律。本研究人群 *VKORC1*、*CYP2C9*、*CYP4F2*和 *CYP2C19*基因等位基因频次分别为8.41%，4.67%，21.96%，35.98%。见表2。

表2 房颤患者4个基因位点等位基因频率和基因型频率分布

Tab. 2 Allelic frequency and genotype frequency distribution of the four studied SNPs in atrial fibrillation patients

基因	基因型	频率/例(%)	等位基因	频率/例(%)
<i>VKORC1</i>	<i>AA</i>	90(84.11)	<i>A</i>	196(91.59)
	<i>AG</i>	16(14.95)	<i>G</i>	18(8.41)
	<i>GG</i>	1(0.94)		
<i>CYP2C9</i>	<i>*1/*1</i>	97(90.65)	<i>*1</i>	204(95.33)
	<i>*1/*3</i>	10(9.35)	<i>*3</i>	10(4.67)
<i>CYP4F2</i>	<i>CC</i>	65(60.75)	<i>C</i>	167(78.04)
	<i>CT</i>	37(34.58)	<i>T</i>	47(21.96)
	<i>TT</i>	5(4.67)		
<i>CYP2C19</i>	<i>*1/*1</i>	43(40.19)	<i>*1</i>	13 (64.02)
	<i>*1/*2</i>	51(47.66)	<i>*2</i>	77(35.98)
	<i>*2/*2</i>	13(12.15)		

VKORC1、*CYP2C9*、*CYP4F2*和 *CYP2C19*基因多态性对华法林剂量的影响见表3。由于只有少数患者携带 *VKORC1* *GG*、*CYP4F2* *TT*和 *CYP2C19* **2/*2*基因型，因此分别都归类到 *VKORC1* *AG*、*CYP2C9* **1/*3*、*CYP4F2* *CT*和 *CYP2C19* **1/*2*组。未发现患者携带 *CYP2C9* **3/*3*基因型。分别对 *VKORC1*和 *CYP4F2*基因多态性与华法林维持剂量的关系进行分析，发现携带 *AG/GG*和 *CT/TT*基因型的患者，华法林维持剂量均高于携带 *AA*和 *CC*基因型患者 ($P<0.05$)。另外对 *CYP2C9*基因多态性与华法林维持剂量的关系进行分析，发现携带 **1/*3*基因型的患者华法林维持剂量低于野生型 (**1/*1*)患者 ($P<0.05$)。对 *CYP2C19*基因多态性分析发现，各基因型间华法林维持剂量无显著差异 ($P=0.142$)。

采用多元线性回归(Stepwise)分析各基因多态性对华法林维持剂量(y 值)的贡献率，结果见表4。结果显示 *VKORC1*、*CYP2C9*、*CYP4F2*基因多态性、年龄和体质量能解释45.2%的华法林维持剂量差异。*VKORC1*、*CYP4F2*、*CYP2C9*、年龄和体质量的贡献率分别为28.8%，6.1%，4.9%，2.5%和2.9%。

由于合用胺碘酮组和未合用胺碘酮组之间华法林维持无显著差异 ($P=0.524$)，故未把胺碘酮纳入回归方程分析。

表3 房颤患者4个基因位点华法林维持剂量差异比较

Tab. 3 Comparison of mean warfarin maintenance doses for the four studied SNPs in atrial fibrillation patients

基因	基因型	例数	华法林维持剂量/ $\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$	P 值
<i>VKORC1</i>	<i>AA</i>	90	2.72±0.74	0.000
	<i>AG/GG</i>	17	4.06±1.05	
<i>CYP2C9</i>	<i>*1/*1</i>	97	3.02±0.92	0.004
	<i>*1/*3</i>	10	2.17±0.73	
<i>CYP4F2</i>	<i>CC</i>	65	2.75±0.89	0.013
	<i>CT/TT</i>	42	3.21±0.92	
<i>CYP2C19</i>	<i>*1/*1</i>	43	2.76±0.87	0.142
	<i>*1/*2</i> 或 <i>*2/*2</i>	64	3.04±0.97	

表4 多元线性回归预测华法林给药剂量

Tab. 4 Multiple linear regression model predicted the stable dose of difference of warfarin

模型 x 值	回归方程	P	R^2
<i>VKORC1</i>	$y=1.45+1.267 VKORC1$	0.000	0.288
<i>CYP4F2</i>	$y=0.862+1.265 VKORC1+0.410 CYP4F2$	0.000	0.349
<i>CYP2C9</i>	$y=1.707+1.230 VKORC1+0.394 CYP4F2-0.708 CYP2C9$	0.000	0.398
年龄	$y=2.339+1.215 VKORC1+0.406 CYP4F2-0.630 CYP2C9-0.015 \text{ age}$	0.000	0.423
体质量	$y=1.546+1.193 VKORC1+0.358 CYP4F2-0.632 CYP2C9-0.015 \text{ age}+0.015 \text{ weight}$	0.000	0.452

3 讨论

参考相关文献^[4-7]，采用 PCR-RFLP 法检测患者 *VKORC1*、*CYP2C9*、*CYP4F2* 和 *CYP2C19* 基因型时，发现 *VKORC1*、*CYP2C9*、*CYP4F2* 基因型均能按参考文献方法检测出来。但对 *CYP2C19* 基因型的酶切条件进行了调整，考虑 *SmaI* 酶最适的酶切温度是 25 °C，调整为 25 °C 酶切 3 h，电泳结果表明酶切完全(采用文献报道的酶切条件 37 °C 酶切 3 h^[4]，发现野生型酶切不完全，延长酶切时间和增加内切酶用量效果均不理想)。

本实验结果显示，对于 *VKORC1*，携带 *AG/GG* 基因型的患者，华法林维持剂量显著高于携带 *AA* 基因型的患者 ($P<0.05$)。现有研究表明，对于国人，*CYP2C9* **2* 突变频率大约只有 0.6%，*CYP2C9* **3* 突变频率约 4.6%^[8]，因此本研究只探讨 *CYP2C9* **3* 等位基因突变对华法林维持剂量的影响。结果显示携带 **1/*3* 的患者华法林维持剂量显著低于 *CYP2C9* **1/*1* 的患者 ($P<0.05$)。此外，本研究还建

立了基于基因多态性与年龄、体质量的华法林给药模型, 试图预测华法林给药剂量。结果显示, *VKORC1* 基因多态性能解释 28.8% 的华法林个体剂量差异, 与现有的大部分研究结果相似^[9-13]。本研究显示 *CYP2C9* 基因多态性能解释大约 4.9% 的华法林个体剂量差异, 然而现有的大部分研究表明, *CYP2C9* 基因多态性能解释大约 10%~15% 的华法林个体剂量差异^[9-11]。原因可能是本研究病例数偏少, 导致结果与现有的研究结果有偏差; 另外本研究人群是房颤患者, 既往的大部分研究人群包括了瓣膜置换患者、房颤患者及静脉血栓栓塞患者, 目标 INR 的不同, 从而华法林需求剂量不同, 也可能导致结果不同。

本研究显示国人 *CYP4F2* 基因突变率较高, 约为 21.96%, 与国内大部分研究一致^[5,14]。*CYP4F2* 基因突变使华法林维持剂量增加, 多元线性回归表明 *CYP4F2* 基因多态性可解释 6.1% 个体剂量差异, 略高于国内相关研究的 3.9%^[14], 与国外相关研究^[15-16]的 *CYP4F2* 基因多态性可解释 2%~7% 个体剂量差异相似。其可能的机制是 *CYP4F2* 参与维生素 K₁ 代谢, 突变导致酶活性下降, 维生素 K₁ 浓度增加, 从而使华法林剂量需求增加^[17]。基于 *VKORC1*、*CYP4F2*、*CYP2C9*、年龄和体质量的给药模型能解释大约 45.2% 的华法林个体剂量差异。

本研究还通过 2 例病例验证了本研究建立的模型的准确性和安全性, 结果初步表明, 本研究建立的模型安全有效。

病例 1: 门诊患者, 中老年女性, 51 岁, 体质量 56 kg。既往有高血压、糖尿病、房颤病史。平素服用氨氯地平降压, 阿卡波糖、二甲双胍降糖。2 周之前复诊, 医师建议加用华法林预防血栓形成, 药师建议医师留取血样监测 DNA, 取得医师同意, 同时告知患者。基因检测结果为 *VKORC1-AA*、*CYP2C9 *1/*3*、*CYP4F2 CC*、*CYP2C19 *1/*1*。药师根据已建立的模型, 预测该患者所需华法林日剂量为 1.962 mg, 建议医师给予患者 2 mg·d⁻¹ 的剂量, 医师采纳, 并对患者进行用药教育, 嘱 3 d 后监测 INR, 3 d 之后测 INR 值为 2.56, 在正常范围内。此后多次复诊测的 INR 均保持在 2.3~2.7。病例 2: 住院患者, 老年女性, 65 岁, 体质量 65 kg。既往有高血压、房颤病史。平素服用缬沙坦降压、阿司匹林预防血栓形成。此次因行房颤射频消融住心内科。药师与医师沟

通, 住院当天采血监测 DNA, 并取得医师同意, 同时告知患者。监测结果为 *VKORC1 AG*、*CYP2C9 *1/*1*、*CYP4F2 CC*、*CYP2C19 *1/*2*。药师根据实验室已建立的模型, 预测该患者所需华法林日剂量为 3.658 mg, 建议医师给予患者 3.75 mg·d⁻¹ 的剂量, 医师采纳, 射频消融术后当天给予华法林 3.75 mg·d⁻¹, 术后第 3 天测 INR 为 2.64, 此后多次复诊测的 INR 均保持在 2.5~2.8。

验证组 2 个病例均采用模型计算出的维持剂量替代初始剂量。

国内尚未见 *CYP2C19* 基因多态性与华法林维持剂量的关系。本研究检测的 *CYP2C19*2* 基因突变频率为 35.98%, 与国内大部分研究相似^[18-19]。结果表明 *CYP2C19*2* 基因多态性对华法林维持剂量无显著影响, 多元线性回归显示该基因多态性只能解释 0.7% 华法林维持剂量个体差异, 与国外文献^[3]报道的可解释 2.2% 个体剂量差异不同。可能原因是其研究对象为墨西哥人群, 研究对象存在种族差异, 且基因突变频率也不同, 其突变频率为 15.7%。

本研究结果中, *CYP2C19* 基因多态性对华法林维持剂量无明显影响的原因可能是 *CYP2C19* 主要参与 *R*-华法林代谢, 而 *S*-华法林活性是 *R*-华法林的 3~5 倍, 因此 *CYP2C19* 基因多态性可能对华法林抗凝结果的影响不显著^[20]。本研究虽未对 *CYP2C19*3* 突变进行考察, 但由于国人 *CYP2C19* 基因突变主要以 *2 为主, *3 突变率很低, 约为 5.5%^[18]。因此, 目前无证据表明 *CYP2C19* 基因多态性对国人华法林维持剂量的影响有显著意义。

4 结论

本研究结果显示, *VKORC1-3673G>A*、*CYP2C9*3*、*CYP4F2 rs2108622* 显著影响华法林维持剂量, 并通过 2 个病例验证模型的准确性和安全性, 可用于指导中国汉族房颤患者的华法林个体化给药。*CYP2C19* 基因多态性对华法林维持剂量无影响。鉴于本研究病例数较少, 且验证组例数只有 2 例, 因此未来还需要大样本的研究来验证。

REFERENCES

- [1] 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.
- [2] WADELIUS M, CHEN L Y, ERIKSSON N, et al. Association of warfarin dose with genes involved in its action and metabolism [J]. *Hum Genet*, 2007, 121(1): 23-34.

- [3] NASTASI-CATANESE J A, PADILLA-GUTIERREZ J R, Valle Y, et al. genetic contribution of *CYP2C9*, *CYP2C19*, and apoe variants in acenocoumarol response [J]. *Genet Mol Res*, 2013, 12(4): 4413-4421.
- [4] GOLDSTEIN J A, BLAISDELL J. Genetic tests which identify the principal defects in *CYP2C19* responsible for the polymorphism in mephenytoin metabolism [J]. *Methods Enzymol*, 1996(272): 210-218.
- [5] CEN H J, ZENG W T, LENG X Y, et al. *CYP4F2 rs2108622*: a minor significant genetic factor of warfarin dose in Han Chinese patients with mechanical heart valve replacement [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2010, 70(2): 234-240.
- [6] OZER N, CAM N, TANGUREK B, et al. The impact of *CYP2C9* and *VKORC1* genetic polymorphism and patient characteristics upon warfarin dose requirements in an adult Turkish population [J]. *Heart Vessels*, 2010, 25(2): 155-162.
- [7] JIANG N X, JU H N, JIANG B, et al. Effects of *CYP2C9*, *CYP4F2*, *GGCX* and *VKORC1* polymorphisms on warfarin dose in patients with atrial fibrillation [J]. *Chin J Hosp Pharm*(中国医院药学杂志), 2016,36(7): 574-577.
- [8] XIONG Y, WANG M, FANG K, et al. A systematic genetic polymorphism analysis of the *CYP2C9* gene in four different geographical Han populations in mainland China [J]. *Genomics*, 2011, 97(5): 277-281.
- [9] MIAO L, YANG J, HUANG C, et al. Contribution of age, body weight, and *CYP2C9* and *VKORC1* genotype to the anticoagulant response to warfarin: proposal for a new dosing regimen in Chinese patients [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2007, 63(12): 1135-1141.
- [10] LEI Z J, ZHANG R L, LI Z D. Influence of various genotypic combinations of *CYP2C9* and *VKORC1-1639G>A* on mean daily dose of warfarin: a meta-analysis [J]. *Chin J New Drugs*(中国新药杂志), 2014, 23(10): 1154-1162.
- [11] CARLQUIST J F, HORNE B D, MUHLESTEIN J B, et al. genotypes of the cytochrome p450 isoform, *CYP2C9*, and the vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 conjointly determine stable warfarin dose: a prospective study [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2006, 22(3): 191-197.
- [12] CALDWELL M D, BERG RL, ZHANG K Q, et al. Evaluation of genetic factors for warfarin dose prediction [J]. *Clin Med Res*, 2007, 5(1): 8-16.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] BORGIANI P, CICCACCI C, FORTE V, et al. *CYP4F2* genetic variant (*rs2108622*) significantly contributes to warfarin dosing variability in the Italian population [J]. *Pharmacogenomics*, 2009, 10(2): 261-266.
- [16] TAKEUCHI F, MCGINNIS R, BOURGEOIS S, et al. A genome-wide association study confirms *VKORC1*, *CYP2C9*, and *CYP4F2* as principal genetic determinants of warfarin dose [J]. *PLoS Genet*, 2009, 5(3): e1000433.
- [17] MCDONALD M G, RIEDER M J, NAKANO M, et al. *CYP4F2* is a vitamin K1 oxidase: An explanation for altered warfarin dose in carriers of the V433M variant [J]. *Mol Pharmacol*, 2009, 75(6): 1337-1346.
- [18] GOLDSTEIN J A, ISHIZAKI T, CHIBA K, et al. Frequencies of the defective *CYP2C19* alleles responsible for the mephenytoin poor metabolizer phenotype in various Oriental, Caucasian, Saudi Arabian and American black populations [J]. *Pharmacogenetics*, 1997, 7(1): 59-64.
- [19] NIU C Y, LUO J Y, HAO Z M. Genetic polymorphism analysis of cytochrome *P450C19* in Chinese Uigur and Han populations [J]. *Chin J Dig Dis*(中国消化疾病杂志), 2004, 5(2): 76-80.
- [20] RUSDIANA T, ARAKI T, NAKAMURA T, et al. Responsiveness to low-dose warfarin associated with genetic variants of *VKORC1*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, and *CYP4F2* in an Indonesian population [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2013, 69(3): 395-405.

收稿日期: 2017-10-21
(本文责编: 曹粤锋)