

基于临床参考及基因因素建立华法林稳定维持剂量预测模型

孟海燕, 刘学红*, 管玉瑶, 周国, 寇学俊, 曲鑫, 郑文, 王硕, 张奇志, 张迅英, 徐庆国(山东省立第三医院, 济南 250031)

摘要: **目的** 探讨华法林应用的临床参考因素及基因因素与华法林稳定维持剂量的相关性, 并尝试构建适用于非瓣膜病心房纤颤(non-valvular-disease atrial fibrillation, NVAf)患者华法林稳定维持剂量的预测模型。**方法** 按照纳入标准共纳入 126 例患者, 应用测序反应通用试剂盒及荧光检测仪检测细胞色素 *P450 2C9* 和维生素 K 环氧化物还原酶基因多态性, 同时记录华法林应用的临床参考因素: 年龄、体质量、房颤栓塞风险评分系统(CHA₂DS₂-VASc)评分、房颤出血风险评分系统(HAS-BLED)评分、谷丙转氨酶(glutamic-pyruvic transaminase, ALT)、肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)、左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、二尖瓣环水平左室侧壁组织多普勒 S 波; 采用相关性分析探讨临床参考因素及基因多态性与华法林稳定维持剂量的相关性, 并通过多元线性回归建立了华法林稳定维持剂量预测模型。**结果** 体质量、ALT 水平、二尖瓣环水平左室侧壁组织多普勒 S 波与华法林稳定维持剂量成正相关, 年龄、CHA₂DS₂-VASc 评分、HAS-BLED 评分则成负相关, 而 LVEF、GFR 未显示明显的相关性。建立的预测模型对已有样本验证准确率达 55.6%。**结论** 该模型可用于预测 NVAf 患者华法林稳定维持剂量。

关键词: 华法林; 基因多态性; 临床参考因素; 稳定维持剂量; 非瓣膜病心房纤颤

中图分类号: R969.3 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2018)09-1370-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2018.09.022

引用本文: 孟海燕, 刘学红, 管玉瑶, 等. 基于临床参考及基因因素建立华法林稳定维持剂量预测模型[J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(9): 1370-1374

Establishment of A Prediction Model for The Stable Maintenance Dose of Warfarin Based on the Clinical Reference and Genetic Factors

MENG Haiyan, LIU Xuehong*, GUAN Yuyao, ZHOU Guo, KOU Xuejun, QU Xin, ZHENG Wen, WANG Tian, ZHANG Qizhi, ZHANG Xunying, XU Qingguo(Shandong Provincial Third Hospital, Jinan 250031, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore the correlation of warfarin clinical reference factors and genetic factors and warfarin stable maintenance dose, and try to construct a predictive model for the stable maintenance dose of warfarin in patients with non valvular non-valvular-disease atrial fibrillation(NVAf). **METHODS** The genetic polymorphisms of cytochrome *P450 2C9* and vitamin K epoxide reductase were detected in 126 patients who were selected according to the inclusion criteria, using the sequencing reaction general kit and fluorescence detector. The clinical reference factors of warfarin were recorded at the same time: age, body mass, atrial fibrillation risk scoring system(CHA₂DS₂-VASc) score, atrial fibrillation risk score system (HAS-BLED) score, glutamic-pyruvic transaminase(ALT), glomerular filtration rate(GFR), left ventricular ejection fraction (LVEF), mitral valve ring left ventricular wall tissue doppler S. The correlation analysis was used to investigate the correlation between the clinical reference factors and the stable maintenance dose of warfarin. The warfarin stable maintenance dose prediction model was established by multiple linear regression. **RESULTS** The study showed that body mass, level of ALT, mitral valve ring left ventricular wall tissue doppler S were positively correlated with the stable maintenance dose of warfarin, while the age, CHA₂DS₂-VASc score, HAS-BLED score were negatively correlated, while LVEF and GFR did not show significant correlation. The accuracy rate of the existing samples was 55.6%. **CONCLUSION** The model can be used to predict the stable maintenance dose of warfarin in NVAf patients.

KEY WORDS: warfarin; genetic polymorphisms; clinical reference factors; stable maintenance dose; non-valvular-disease atrial fibrillation(NVAf)

心房纤颤是最常见的心律失常之一, 发病率为 1%~2%。根据 2004 年发表的数据, 我国 30~85 岁居民房颤患病率为 0.77%, 其中 80 岁以上人群

患病率 $\geq 30\%$ ^[1-2]。非瓣膜病心房纤颤(non-valvular-disease atrial fibrillation, NVAf)占心房纤颤患者的绝大多数。血栓栓塞性并发症是心房纤颤致死、

基金项目: 山东省医药卫生科技发展计划(2013WS0376)

作者简介: 孟海燕, 女, 硕士, 副主任医师 Tel: (0531)85953277-6406 E-mail: hy_meng@sohu.com *通信作者: 刘学红, 女, 硕士, 主任药师 Tel: (0531)85953277-6460 E-mail: liuxuehong1968@163.com

致残的主要原因,脑卒中则是最为常见的表现类型。在心房纤颤患者中,缺血性脑卒中的年发生率(约5%)是无房颤患者的2~7倍;并且这种风险随着年龄的增长会进一步增高^[1-2]。

虽然已有确凿研究结果表明,血栓栓塞事件风险高的心房纤颤患者进行规范化华法林抗凝治疗可以显著改善患者预后^[3],然而由于华法林本身特殊的药理特性,如治疗窗较窄、量效关系受遗传和环境等多种因素影响,导致患者个体差异很大。有研究表明,华法林每日稳定剂量在不同个体间可以相差10~20倍^[4],在应用中存在严重的潜在出血风险或抗凝不足等栓塞问题,使得华法林的应用具有局限性及风险性^[5]。FDA在华法林用药说明书中介绍了细胞色素P450 2C9 (cytochrome P450 2C9, CYP2C9)和维生素K环氧化物还原酶(vitamin K epoxide reductase 1, VKORC1)基因对剂量的影响并建议在用药之前做基因检测。为此国内外研究机构基于遗传药理学的研究结果并结合临床数据构建了华法林维持剂量的预测模型并进行推广应用,以期实现华法林的个体化精准用药。

目前国内外临床较为权威的华法林剂量预测模型,分别是Gage模型^[6]、国际华法林药物基因组协会(IWPC)推荐的预测模型以及《中国药物代谢酶和药物作用靶点基因检测技术指南》推荐的模型(简称“指南模型”),它们可以对华法林剂量进行预测。Gage和IWPC模型可通过免费网站<http://www.WarfarinDosing.org>获取预测数据,指南模型通过指南推荐的计算公式获得。有文献报道3种不同华法林剂量预测模型对汉族人群华法林每日维持剂量预测的准确性:Gage模型预测准确率61.6%,而IWPC、指南模型预测准确率分别为48.8%和41.8%^[7]。Gage和IWPC模型是主要基于国外患者的数据而建立的模型,指南模型则是基于中国人群建立的,其华法林用药稳定剂量(D)计算公式如下:

$$D(\text{mg}\cdot\text{d}^{-1})=[1.432+0.338\times(\text{VKORC1-1639AG})+0.579\times(\text{VKORC1-1639GG})-0.263\times(\text{CYP2C9*1*3})-0.852\times(\text{CYP2C9*3*3})-0.004\text{Age}+0.264\times\text{BSA}+0.057\times\text{AVR}+0.065\times\text{Sex}+0.085\times\text{Smoking habit}+0.057\times\text{Atrial fibrillation}+0.132\times\text{Aspirin}-0.0592\times\text{Amiodarone}]^2$$

虽然指南模型是基于中国人数据建立的,但

与本课题组在临床实践中诊治NVAF所考虑的临床参考因素有较多不相符的地方。

本研究旨在考察本课题组在华法林应用中所涉及的临床参考因素[年龄、体质量、房颤栓塞风险评分系统(CHA₂DS₂-VASc)评分、房颤出血风险评分系统(HAS-BLED)评分、谷丙转氨酶(glutamic-pyruvic transaminase, ALT)、肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)、左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、二尖瓣环水平左室侧壁组织多普勒S波以及基因CYP2C9和VKORC1的多态性]与华法林稳定维持剂量的相关性,并通过多元线性回归建立相应的华法林稳定维持剂量预测模型。以期能够指导临床医师帮助患者较为快速地达到稳定维持剂量,实现用药的个体化,有效防治栓塞并发症,同时减少出血事件的发生。并对临床参考因素与本课题组一致的医院提供可借鉴的华法林稳定维持剂量预测模型。

1 资料和方法

1.1 研究对象

本研究纳入了2014年7月—2016年10月就诊于山东省立第三医院心内科住院患者。纳入标准:①年满18岁的NVAF患者。②CHA₂DS₂-VASc评分≥1分;HAS-BLED评分≤2分,或者尽管HAS-BLED评分≥3分,但是卒中风险明显高于出血风险的患者。③无恶性肿瘤及严重肝、肾、血液系统疾病,且血压可控。④非处于妊娠期或哺乳期的患者。⑤口服华法林≥2个月。排除标准:合并急性冠脉综合征给予支架治疗<1年的患者。所有参与研究的患者均签署知情同意书。研究方案经山东省立第三医院伦理委员会批准。

1.2 研究方法

1.2.1 样本采集及资料收集 采集入选受试者的外周静脉血2 mL,加入乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝,用于检测CYP2C9及VKORC1基因型,同时记录患者的年龄、体质量、CHA₂DS₂-VASc评分、HAS-BLED评分、ALT、GFR、LVEF、二尖瓣环水平左室侧壁组织多普勒S波、华法林稳态剂量等临床资料。

1.2.2 基因检测方法 取150 μL全血,加入1 mL 1% NH₄Cl预处理液,静置,离心,去除上清液,沉淀加入1 mL生理盐水彻底重悬白细胞,离心,去除上清液,沉淀加入测序反应通用试剂盒耀金分试剂,随后将样品放入荧光检测仪(TL998A)测定CYP2C9和VKORC1基因型。

1.3 统计学处理

本研究采用 SPSS 19.0 统计学软件进行数据处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 计数资料以频率及百分率表示, 应用 Pearson 相关分析探讨影响华法林剂量的临床因素, 多元逐步线性回归分析构建华法林达标剂量即稳定维持剂量的预测模型, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。本研究采用患者凝血酶原时间国际标准化比值(INR)2.0~3.0 为目标值, 患者连续 2 次检验 INR 达标时所服用的华法林剂量为稳定维持剂量。

2 结果

2.1 一般资料

本研究共纳入 126 例研究对象, 其中男性 64 例, 女性 62 例, 平均年龄(68.89±11.06)岁, 平均体质量(70.46±11.39)kg, CHA₂DS₂-VASc 平均评分为 4.06±1.84, HAS-BLED 平均评分为 2.02±1.11, 日平均达标剂量(3.43±0.87)mg, 其基因型分布见表 1。

表 1 各位点等位基因及基因型分布频率情况

Tab. 1 Frequency of genotypes of all sites

基因	基因型	频率/例(%)	达标剂量/ mg·d ⁻¹
CYP2C9	*1*1	122(96.83)	3.43±0.88
	*1*3	4(3.17)	3.38±0.53
VKORC1-1639	AA	106(84.13)	3.24±0.76
	GA	12(9.52)	4.04±0.60 ¹⁾
	GG	8(6.35)	4.94±0.86 ¹⁾

注: 与 VKORC1-1639 AA 比较, ¹⁾ $P < 0.05$ 。

Note: Compared with VKORC1-1639 AA, ¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.2 临床参考因素与华法林稳定维持剂量相关性分析

对纳入本研究的临床参考因素通过 Pearson 相关分析发现: 年龄、CHA₂DS₂-VASc 评分、HAS-BLED 评分与华法林稳定维持剂量成负相关, 体质量、ALT、二尖瓣环水平左室侧壁组织多普勒 S 波则成正相关, 而 LVEF、GFR 未显示明显的相关性。结果见表 2。

表 2 相关性分析结果

Tab. 2 The results of correlation analysis

影响因素	R	P 值
年龄	-0.300	0.017
体质量	0.310	0.013
CHA ₂ DS ₂ -VASc 评分	-0.312	0.013
HAS-BLED 评分	-0.321	0.010
ALT	0.256	0.043
GFR	0.072	0.574
LVEF	0.111	0.405
二尖瓣环水平左室侧壁组织多普勒 S 波	0.293	0.020

2.3 构建华法林稳定维持剂量预测模型

将纳入本研究的 126 例 NVAF 患者的影响因素与华法林稳定维持剂量进行多元逐步回归分析, 参照国际华法林药物基因组协会(IWPC)的公式, 将 VKORC1-1639 GA、AA 以及 CYP2C9 *1/*3 赋值为 1, 余赋值为 0, 得出 NVAF 患者稳定维持剂量的预测模型, 结果见表 3。

表 3 多元线性回归结果

Tab. 3 The results of multiple stepwise linear regression

模型	非标准化系数		标准化系数		t 值	P 值
	B 偏回归系数	标准误差	试用版			
常量	3.985	0.702			5.672	0.000
体质量	0.017	0.008	0.224		2.185	0.330
ALT	0.013	0.004	0.283		2.917	0.005
VKORC1-1639 AA ¹⁾	-1.818	0.339	-0.769		-5.369	0.000
VKORC1-1639 GA	-1.291	0.428	-0.439		-3.012	0.004
CHA ₂ DS ₂ -VASc 评分	-0.108	0.049	-0.229		-2.235	0.029

注: ¹⁾VKORC1-1639 GA、AA=1, VKORC1-1639 GG=0。

Note: ¹⁾VKORC1-1639 GA, AA=1, VKORC1-1639 GG=0。

本研究通过多元逐步线性回归建立剂量模型, SPSS 19.0 自动筛选去除不适宜模型, 共剩余 5 个模型供选择(R^2 为可决系数):

$$\textcircled{1} R^2=0.240 \quad \text{Dose}(\text{mg} \cdot \text{d}^{-1})=4.400-1.157 \times \text{VKORC1-1639 AA}$$

$$\textcircled{2} R^2=0.322 \quad \text{Dose}(\text{mg} \cdot \text{d}^{-1})=2.825+0.022 \times \text{体质量}(\text{kg})-1.125 \times \text{VKORC1-1639 AA}$$

$$\textcircled{3} R^2=0.379 \quad \text{Dose}(\text{mg} \cdot \text{d}^{-1})=3.304+0.024 \times \text{体质量}(\text{kg})-1.761 \times \text{VKORC1-1639 AA}-1.065 \times \text{VKORC1-1639 GA}$$

$$\textcircled{4} R^2=0.444 \quad \text{Dose}(\text{mg} \cdot \text{d}^{-1})=3.143+0.023 \times \text{体质量}(\text{kg})+0.012 \times \text{ALT}(\text{U} \cdot \text{L}^{-1})-1.842 \times \text{VKORC1-1639 AA}-1.262 \times \text{VKORC1-1639 GA}$$

$$\textcircled{5} R^2=0.489 \quad \text{Dose}(\text{mg} \cdot \text{d}^{-1})=3.985+0.017 \times \text{体质量}(\text{kg})+0.013 \times \text{ALT}(\text{U} \cdot \text{L}^{-1})-1.818 \times \text{VKORC1-1639 AA}-1.291 \times \text{VKORC1-1639 GA}-0.108 \times \text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$$

从 SPSS 19.0 提供的模型中选择了 R^2 最高的模型 5 为建议华法林剂量模型。因此, 对于 NVAF 患者最优的华法林剂量预测模型为: $\text{Dose}(\text{mg} \cdot \text{d}^{-1})=3.985+0.017 \times \text{体质量}(\text{kg})+0.013 \times \text{ALT}(\text{U} \cdot \text{L}^{-1})-1.818 \times \text{VKORC1-1639 AA}-1.291 \times \text{VKORC1-1639 GA}-0.108 \times \text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ 。

根据建立的模型对纳入本研究的 126 例 NVAF 患者预测其稳定剂量, 与实际稳定剂量相符的例数有 70 例, 准确率达到 55.6%。

为进一步验证该模型的准确性,选择2017年1月—3月就诊于笔者所在医院心内科符合纳入标准的住院患者30例,测定其体重、ALT、*VKORC1*,计算CHA₂DS₂-VASc评分;应用该模型给出华法林推荐剂量。结果显示,2周内共有18例患者INR连续2次达标。该模型用于笔者所在医院NVAF患者的华法林抗凝治疗推荐剂量的准确率为60%。

3 讨论

尽管新型口服抗凝药物发展迅速,华法林仍是目前应用最为广泛的口服抗凝药物,但在临床中的应用饱受治疗窗窄,个体差异,药物与药物、食物相互影响等因素的干扰。

目前国内外较为权威的华法林临床剂量预测模型是Gage模型、IWPC模型和指南模型。Gage和IWPC模型是主要基于国外患者的数据而建立的模型,指南模型是基于中国人数据建立的模型,但与本课题组在临床实践中诊治NVAF所考虑的临床参考因素有较多不相符的地方。

国内外研究发现,在肺栓塞、心脏机械瓣膜置换术后以及NVAF患者抗凝治疗中,基因的多态性是影响华法林稳定维持剂量的重要因素^[8-12]。在汉族人群6种基因多态性等多个研究中发现,*CYP2C9*和*VKORC1*可以解释>50%华法林稳定维持剂量的个体差异,是中国汉族人群华法林稳定维持剂量的主要遗传因素^[13-15]。其中*CYP2C9*负责清除药理作用强的S型华法林,直接影响华法林的抗凝效果;而*VKORC1*编码的维生素K环氧化物还原酶能够催化维生素K的环氧化物转化为还原型维生素K,后者是γ-谷氨酰胺羧化酶必要辅助因子,从而影响凝血因子的活化。本研究对这2种基因进行进一步的分析,*CYP2C9* *1*1的患者例数占总例数的96.83%,*CYP2C9* *1*3的例数仅占3.17%;*VKORC1-1639 AA*、*VKORC1-1639 GA*以及*VKORC1-1639 GG*所占比例分别为84.13%,9.52%和6.35%,这与国内其他报道基本一致^[15-16];而且*VKORC1-1639 GA*和*GG*华法林的稳定维持剂量明显高于*VKORC1-1639 AA*($P<0.05$)。通过对遗传因素的相关性分析发现,*VKORC1-1639 AA*与华法林的稳定维持剂量呈明显的负相关性,而*VKORC1-1639 AA*和*VKORC1-1639 GA*参与构成华法林稳定维持剂量预测模型。本研究*CYP2C9* *1*3的例数较少,提示该基因可能在汉族人群中分布稀少,未能参与本预测模型的构建。该基因分型

是否与华法林稳定维持剂量密切相关,有待更大样本的研究。

在基因组学影响华法林稳定维持剂量影响的同时,非基因组学如临床因素和代谢性因素等对华法林稳定维持剂量也有一定的影响。年龄、体重、身高与华法林稳定维持剂量表现出良好的相关性,而且参与Huang等模型以及IWPC模型的构建^[16-18]。而在Kudzi等^[8]对141例加纳人研究中发现年龄、性别、诊断、不良反应及其他药物与华法林剂量无明显的相关性。Wallace等^[19]研究发现肥胖和重度肥胖的患者对华法林的初始反应不敏感,需要更长的时间达到华法林稳定维持剂量。刘佳等^[20]对427例首次接受华法林抗凝治疗并达到稳定抗凝的患者进行分析得出体质指数(body mass index, BMI)与华法林稳定维持剂量成正相关,且不受*CYP2C9*和*VKORC1*基因型分布的影响,BMI每增加1个单位,华法林周剂量增加0.40 mg, BMI与基因型共同影响华法林的稳定治疗剂量。本研究也证实了体质与华法林稳定维持剂量呈正相关,而年龄与稳定维持剂量呈负相关,并且体质因素参与模型的构建。

华法林进入体内后可以被迅速吸收,并且有良好的生物利用度,几乎全部通过肝脏清除,主要通过肾脏排泄,其代谢产物抗凝作用微弱^[21-22]。但是最近研究表明,中度或重度肾脏损伤的患者华法林服药剂量降低^[23]。肝功能异常(包括心源性肝损害)患者凝血因子合成减少,华法林作用加强。本课题组临床医师在华法林临床应用中参考ALT以及GFR这2个因素。通过线性回归分析进一步研究发现ALT与华法林稳定维持剂量呈正相关,ALT参与构建预测模型,进一步证实肝功能影响华法林稳定维持剂量。GFR与华法林稳定维持剂量无明显的相关性,从侧面体现出肾功能可能不影响华法林的抗凝效果,肾功能不全患者无需调整华法林剂量。

在临床诊疗中,本课题组临床医师对于NVAF患者的病情评估还会参考LVEF以及二尖瓣环水平左室侧壁组织多普勒S波。本研究结果证实了LVEF与华法林稳定维持剂量无明显的相关性,因此也未参与华法林预测模型的构建。而二尖瓣环水平左室侧壁组织多普勒S波与华法林稳定维持剂量呈正相关,但因其相关系数与本研究构建的模型曲线相差较远,也不是本研究构成预测模型的成员,因此其与华法林稳定维持剂量的相关性仍需进一步探讨。

此外,本课题组临床医师对于 NVAF 患者的卒中风险以及出血风险均采用相应的 CHA₂DS₂-VASc 评分以及 HAS-BLED 评分来评估。本研究进一步分析了 CHA₂DS₂-VASc 评分以及 HAS-BLED 评分对于稳定维持剂量的影响,发现二者均与剂量呈负相关性,进一步反映出疾病因素对于 NVAF 患者华法林稳定维持剂量存在相互影响。评分越高,病情越复杂,患者所需的华法林的剂量就会越小,剂量调整需要愈加谨慎。因此,在临床应用华法林抗凝治疗过程中,应充分考虑患者所患疾病对华法林抗凝效果的影响,及时准确地调整华法林的应用剂量,有效预防出血事件发生。HAS-BLED 评分的相关系数与构建的模型曲线相差也较远,在本研究中未能参与预测模型的构建。目前有待于更大样本量的研究、更多的临床数据来进一步评价其对于 NVAF 患者华法林稳定维持剂量的影响。

本研究发现,华法林应用临床参考因素中的年龄、体质量、CHA₂DS₂-VASc 评分、HAS-BLED 评分、ALT、二尖瓣环水平左室侧壁组织多普勒 S 波以及基因因素 *VKORC1-1639 AA* 与 NVAF 患者的华法林稳定维持剂量相关,并综合上述遗传及非遗传因素进一步通过多元线性回归,建立了相应的华法林剂量预测模型,以期指导 NVAF 患者安全有效的抗凝治疗,预防栓塞并发症的发生,并尽可能降低出血风险。对已有样本的验证准确率达 55.6%,并选取 30 例外部样本进行了验证,准确率达 60%,尽管本研究样本量较小,但与作为华法林个体化治疗依据的基因检测相结合,对临床医师精准用药具有很好的指导意义。

REFERENCES

- [1] ZHOU Z Q, HU D Y, CHEN J. An epidemiological survey of atrial fibrillation in China [J]. *Chin J Intern Med(中华内科杂志)*, 2004, 43(7): 491-494.
- [2] SHEN L, SUN W H, ZHANG D W, et al. Safety and efficacy of different doses of warfarin anticoagulation therapy in non-valvular atrial fibrillation and risk factors associated with ischemic stroke [J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学)*, 2016, 33(6): 818-822.
- [3] WANG Y Q, GUO S Y, CHEN K N, et al. Applied worth study of rapid anticoagulation protocol in ischemic stroke with atrial fibrillation [J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学)*, 2017, 34(10): 1470-1473.
- [4] EZEKOWITZ M D, BRIDGERS S L, JAMES K E, et al. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators [J]. *N Engl J Med*, 1992, 327(20): 1406-1412.
- [5] ZHANG H Y, FANG H R, YANG X Q, et al. Association of PROC genetic polymorphism with warfarin dose [J]. *Chin Pharm J(中国药理学杂志)*, 2012, 47(21): 1741-1745.
- [6] 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.
- [7] ZHANG Y, LI J F. A correlation evaluation of three warfarin dosing algorithms models with maintenance dosage for the Han population [J]. *Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志)*, 2017, 37(13): 1285-1287.
- [8] KUDZI W, AHORHORLU SY, DZUDZOR B, et al. Genetic polymorphisms of patients on stable warfarin maintenance therapy in a Ghanaian population [J]. *BMC Res Notes*, 2016, 9(1): 507.
- [9] ZHANG J, CHEN Z, CHEN C. Impact of *CYP2C9*, *VKORC1* and *CYP4F2* genetic polymorphisms on maintenance warfarin dosage in Han-Chinese patients: A systematic review and meta-analysis [J]. *Meta Gene*, 2016(9): 197-209.
- [10] WENG J, JIN H, CHAI Y F, et al. Clinical study of warfarin individualized anticoagulation based on *CYP2C9* and *VKORC1* genotypes for acute pulmonary thromboembolism patients [J]. *Chin J Crit Care Med (Elec Ed)(中华危重症医学杂志: 电子版)*, 2016, 9(2): 91-95.
- [11] YU L P, SONG H T, ZENG Z Y, et al. Validation and comparison of pharmacogenetics-based warfarin dosing algorithms in Han Chinese patient [J]. *Chin J Cardiol(中华心血管病杂志)*, 2012, 40(7): 614-619.
- [12] KHALIGHI K, CHENG G, MIRABBASI S, et al. Linkage disequilibrium between the *CYP2C19*2*, **17* and *CYP2C9*1* alleles and impact of *VKORC1*, *CYP2C9*, *CYP2C19* gene polymorphisms and gene-gene interactions on warfarin therapy [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2017, 43(1): 124-129.
- [13] HUANG T S, ZHANG L, HE Q, et al. DNA sensors to assess the effect of *VKORC1* and *CYP2C9* gene polymorphisms on warfarin dose requirement in Chinese patients with atrial fibrillation [J]. *Australas Phys Eng Sci Med*, 2017, 40(1): 249-258.
- [14] WU W, LI Y, DONG Y Q, et al. Clinical application of detection of warfarin-related gene polymorphisms by DNA sequencing [J]. *Chin J Lab Med(中华检验医学杂志)*, 2012, 35(11): 1016-1020.
- [15] HUANG S W, XIANG D K, WU H L, et al. Impact of genetic polymorphisms on inter-individual in warfarin maintenance dose [J]. *Chin J Med Genet(中华医学遗传学杂志)*, 2011, 28(6): 661-665.
- [16] KLEIN T E, ALTMAN R B. Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data [J]. *N Engl J Med*, 2009, 60(8): 753-764.
- [17] 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.
- [18] PENG J, TAN S L, ZHOU H H, et al. Physiological and pathophysiological significance of T-type calcium channels and the molecular modulation mechanisms [J]. *Chin Pharmacol Bull(中国药理学通报)*, 2013, 29(2): 169-172.
- [19] WALLACE J L, REAVES A B, TOLLEY E A, et al. Comparison of initial warfarin response in obese patients versus non-obese patients [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2013, 6(1): 96-101.
- [20] LIU J, LI X Q, WANG X Y, et al. Interaction between body mass index and genotype affects stable dose of warfarin: a prospective study of 427 cases [J]. *Chin J Mult Organ Dis Elderly(中华老年多器官疾病杂志)*, 2016, 15(1): 1-5.
- [21] LAM M P, CHEUNG B M. The pharmacogenetics of the response to warfarin in Chinese [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2012, 73(3): 340-347.
- [22] LIU Y P, YANG X, XU H Q, et al. Research progress in *CYP2C9* and *VKORC1* gene polymorphism and individualized warfarin therapeutic regimen [J]. *Med J Chin PLA(解放军医学杂志)*, 2015, 40(2): 163-168.
- [23] LIMDI N A, BEASLEY T M, BAIRD M F, et al. Kidney function influences warfarin responsiveness and hemorrhagic complications [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20(4): 912-921.

收稿日期: 2018-01-05

(本文责编: 曹粤锋)