

# 基因多态性对华法林谷浓度及维持剂量的影响

许建文, 刘亦伟, 林荣芳\*, 黄品芳, 林翠鸿, 陈宏, 王长连(福建医科大学附属第一医院药学部, 福州 350001)

**摘要:** 目的 探讨 *VKORC1(-1639G/A)*、*CYP2C9\*3*、*CYP4F2(rs2108622)*和 *CYP2C19\*2* 基因多态性在中国心房颤动群体中的表达, 分析其对房颤患者华法林谷浓度及维持剂量的影响。方法 收集 75 例房颤患者的华法林血样, 采用 HPLC-UV 测定其谷浓度, PCR-RFLP 法检测 *VKORC1(-1639G/A)*、*CYP2C9\*3*、*CYP4F2(rs2108622)*和 *CYP2C19\*2* 基因分型。明确基因多态性对华法林谷浓度及维持剂量的影响。结果 华法林稳态谷浓度在 0.5~<1.0, 1.0~2.0, >2.0  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  时, 其临床有效率分别为 69.23%, 82.6%, 63.41%, 显著高于谷浓度<0.5  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  时的 48.39%( $P<0.05$ ), 且华法林浓度 0.5~<1.0  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  与>2.0  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  的临床有效率相近。*VKORC1(-1639G/A)*、*CYP2C9\*3*、*CYP4F2(rs2108622)*和 *CYP2C19\*2* 等位基因频率分别为 8.65%, 7.35%, 20%, 30%。*VKORC1* 位点 AA 型、*CYP4F2* 位点 CC 型患者华法林稳态谷浓度分别低于 AG/GG 及 CT/TT 型患者( $P<0.01$ ), 而 *CYP2C9\*3*、*CYP2C19\*2* 各基因型间对华法林稳态谷浓度无显著差异。携带 AG/GG、CT/TT 型和野生型(\*1/\*1)的患者, 华法林维持剂量分别高于携带 AA 型、CC 型和杂合型(\*1/\*3)的患者( $P<0.01$ ), 而 *CYP2C19\*2* 各基因型间与华法林维持剂量无显著差异。结论 *VKORC1(-1639G/A)*、*CYP2C9\*3*、*CYP4F2(rs2108622)*基因多态性显著影响房颤患者华法林的维持剂量, 且 *VKORC1(-1639G/A)*、*CYP4F2(rs2108622)*基因多态性与房颤患者华法林谷浓度密切相关。

**关键词:** 华法林; 维持剂量; 谷浓度; 基因多态性; 房颤

中图分类号: R969.1 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2020)19-2378-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.19.014

引用本文: 许建文, 刘亦伟, 林荣芳, 等. 基因多态性对华法林谷浓度及维持剂量的影响[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(19): 2378-2382.

## Effects of Gene Polymorphisms on Warfarin Trough Concentration and Maintenance Dose

XU Jianwen, LIU Yiwei, LIN Rongfang\*, HUANG Pinfang, LIN Cuihong, CHEN Hong, WANG Changlian (Department of Pharmacy, First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350001, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To investigate the distribution of *VKORC1(-1639G/A)*, *CYP2C9\*3*, *CYP4F2(rs2108622)* and *CYP2C19\*2* gene polymorphism in China population with atrial fibrillation, and then clarify its effect on Trough concentration and maintenance dose of warfarin. **METHODS** Warfarin blood samples were collected from 75 patients with atrial fibrillation, the trough concentrations were detected by HPLC-UV and genotypes were measured by PCR-RFLP method. The association between different genotypes on concentration and maintenance dose of warfarin were analyzed. **RESULTS** Warfarin with trough concentrations of 0.5~<1.0  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ , 1.0~2.0  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  and >2.0  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  showed higher curative effect(69.23%, 82.6%, 63.41%) than that with 0.5  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ (48.39%) ( $P<0.05$ ), while between 0.5~<1.0  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  and >2.0  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  showed similar curative effect. The allele frequency of *VKORC1(-1639G/A)*, *CYP2C9\*3*, *CYP4F2(rs2108622)* and *CYP2C19\*2* were 8.65%, 7.35%, 20%, 30%, respectively. Significant difference of warfarin trough concentrations were observed between *VKORC1(-1639G/A)* AA and AG/GG as well as *CYP4F2(rs2108622)* CC and CT/TT genotype( $P<0.01$ ), while not among those with *CYP2C9\*3* and *CYP2C19\*2* genotypes. Maintenance dose of warfarin in patients with *VKORC1(-1639G/A)* AG/GG, *CYP2C9\*3* \*1/\*1 and *CYP4F2(rs2108622)* CT/TT were significantly higher than those with *VKORC1(-1639G/A)* AA, *CYP2C9\*3* \*1/\*3 and *CYP4F2(rs2108622)* CC genotype( $P<0.01$ ), respectively. However, there was no statistical significance in those with *CYP2C19\*2* genotypes. **CONCLUSION** *VKORC1(-1639G/A)*, *CYP2C9\*3* and *CYP4F2(rs2108622)* gene polymorphism significantly affect the maintenance warfarin dose of patients with atrial fibrillation. Furthermore, *VKORC1(-1639G/A)* and *CYP4F2(rs2108622)* gene polymorphism have a close effect on warfarin trough concentration.

**KEYWORDS:** warfarin; maintenance dose; trough concentrations; gene polymorphisms; atrial fibrillation

华法林为双香豆素类口服抗凝药,通过抑制维生素 K 依赖性凝血因子(II、VII、IX、X)的活化来

介导抗凝作用。华法林主要用于预防与治疗心房颤动、瓣膜病、人工瓣膜置换术和静脉血栓等疾

基金项目: 福建省卫生计生科研人才培养项目(2018-ZQN-53)

作者简介: 许建文, 男, 硕士, 药师 Tel: (0591)87981246  
Tel: (0591)87981331 E-mail: 33015631@qq.com

E-mail: 409550585@qq.com

\*通信作者: 林荣芳, 女, 硕士, 副主任药师

病。华法林治疗窗窄、治疗剂量个体化差异大,遗传因素(基因多态性)及非遗传因素(药物、病理状态、饮食)等均可影响其抗凝效果,给临床使用带来极大的不便与用药风险。早期用药常需要监测国际标准化比值(international normalized ratio, INR)与血药浓度,根据检测结果谨慎调整剂量。

影响华法林药动学个体化差异主要是其代谢相关的酶基因 *CYP2C9* 与 *VKORC1*。*S*-华法林代谢主要受 *CYP2C9* 影响,*CYP2C9* 基因突变可以降低华法林的代谢活性<sup>[1]</sup>,而 *VKORC1* 通过促进无活性的凝血因子前体转化成有活性的凝血因子,影响 *R*-华法林的代谢<sup>[2]</sup>。已有的研究发现 *CYP2C9*(*1061A/C*)位点存在 *AA/AC/CC* 3 种分型, *VKORC1*(*-1639G/A*)位点有 *AA/GA/GG* 3 种分型<sup>[2-3]</sup>,且 *CYP2C9*(*1061A/C*)位点 *CC* 基因型及 *VKORC1*(*-1639G/A*)位点的 *AA* 基因型患者出血不良反应发生率较明显,但大部分针对其单个基因及单个基因中单个位点的研究<sup>[4]</sup>。当前国内外已有 *CYP4F2*、*CYP2C19* 基因多态性对华法林临床治疗剂量调整的相关研究,但结果不一致<sup>[5-6]</sup>。本研究旨在验证上述结果的同时,进一步探讨 *VKORC1*(*-1639G/A*)、*CYP2C9*\*3、*CYP4F2*(*rs2108622*)和 *CYP2C19*\*2 位点基因多态性在心房颤动群体中的表达情况,分析其对房颤患者华法林谷浓度及维持剂量的影响,为华法林临床个体化治疗方案的制定提供遗传学依据。

## 1 材料、对象与方法

### 1.1 研究对象

纳入 2016 年 6 月—2018 年 8 月就诊于福建医科大学附属第一医院心内科,诊断为心房颤动的患者 75 例,收集患者的华法林血样 465 份及 263 个 INR 值。本研究经福建医科大学附属第一医院医学伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。纳入标准:①接受华法林钠片(每片 3 mg,芬兰奥立安集团)抗凝治疗的住院患者;②年龄 $\geq 18$  岁。排除标准:①依从性差,未规律服药;②发生严重感染、出血等药物不良反应;③重要信息缺失;④非稳态浓度。疗效判定:依据 2013 年《华法林抗凝治疗的中国专家共识》<sup>[7]</sup>分为有效和无效。

### 1.2 给药方法

本研究纳入的患者,华法林钠片(每片 3 mg,芬兰奥立安集团)口服第 1~3 天 3~4 mg·d<sup>-1</sup>,3 d 后给予维持剂量 2.5~5 mg。定期监测谷浓度、INR 值、肝肾功能等病理生理指标变化,并及时根据

谷浓度及 INR 值(2~3)调整给药剂量。

### 1.3 血药浓度检测

采用 HPLC-UV 测定华法林的稳态谷浓度<sup>[8]</sup>。精密吸取 250  $\mu$ L 华法林血浆样品于试管中,依次加入 80.0  $\mu$ g·mL<sup>-1</sup>的地西洋内标储备液 12  $\mu$ L、1 mol·L<sup>-1</sup> 盐酸缓冲液 100  $\mu$ L、有机溶剂(环己烷:二氯甲烷=9:1) 3 mL,涡旋振荡 2 min,离心 5 min(4 000 r·min<sup>-1</sup>),再取上层有机相 2 mL,40  $^{\circ}$ C 水浴氮气挥干,用 200  $\mu$ L 流动相复溶残渣后离心 3 min(10 000 r·min<sup>-1</sup>),取 20  $\mu$ L 进样,进行色谱分析。色谱条件: Nova-pak C<sub>18</sub> 色谱柱(3.9 mm $\times$ 150 mm, 4  $\mu$ m);流动相为甲醇-0.5%醋酸(60:30);流速 0.9 mL·min<sup>-1</sup>;检测波长 305 nm;柱温 30  $^{\circ}$ C。血浆华法林标准曲线回归方程为  $Y=0.1444X+1.0264$ ( $r=0.9994$ ,  $n=7$ ),线性范围为 0.048~2.500  $\mu$ g·mL<sup>-1</sup>,最低检测限为 0.016  $\mu$ g·mL<sup>-1</sup>。对提取回收率、方法回收率、精密度进行验证(RSD<2%),均符合生物样品分析要求。

### 1.4 基因型检测

采集空腹 12 h 以上的外周静脉血 2 mL 置 EDTA-Na<sub>2</sub> 抗凝管中,4  $^{\circ}$ C 冷藏,24 h 内提取 DNA,采用 PCR-RFLP 法测定 *VKORC1*(*-1639G/A*)、*CYP2C9*\*3、*CYP4F2*(*rs2108622*)和 *CYP2C19*\*2 基因型<sup>[9-10]</sup>(限制性内切酶 Nsi I、Msp I,美国赛默飞世尔科技公司)。

### 1.5 患者资料采集

制定华法林用药交接单,准确记录患者性别、年龄、体质量、服药时间、服药剂量、采血时间、血药浓度、基因型、INR 等信息。

### 1.6 统计学处理

应用 SPSS 21.0 软件进行统计分析。使用 Shapiro-Wilk 法进行计量资料正态性检验,采用 Levene 检验对正态分布的变量进行方差齐性检验。符合正态分布且方差齐的计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,计数资料用率表示。非正态分布资料用中位数 P<sub>25</sub> 以及四分位数 P<sub>75</sub> 表示,组间比较采用 Kruskal-Wallis *H* 检验或 MANN-Whitney *U* 检验。 $\chi^2$  检验等位基因频率是否符合 Hardy-Weinberg 平衡。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

共收集 75 例心房颤动患者,其性别、体质量、年龄、INR 值、华法林日剂量和稳态谷浓度等方

面的一般资料见表 1。

表 1 患者一般资料

Tab. 1 Demographic data of the patients

变量	值(范围)
病例数/例	75
谷浓度样本数/份	465
INR 样本数/份	263
性别(男/女)/例	40/35
年龄/岁	51.5±17.2
体质量/kg	60.3±19.8
华法林日剂量/mg·d <sup>-1</sup>	2.74±3.82
血药浓度/μg·mL <sup>-1</sup>	0.815±1.235
INR 值	1.96±3.16

## 2.2 患者血药谷浓度

75 例患者中,共测得华法林稳态谷浓度 465 份,其中在临床应用指南推荐的 INR(2.0~3.0)范围内的谷浓度 340 份(73.1%)。谷浓度<0.5 μg·mL<sup>-1</sup>的患者占 6.67%; 0.5~<1.0 μg·mL<sup>-1</sup>的患者占 25.16%; >2.0 μg·mL<sup>-1</sup>的患者占 17.63%; 1.0~2.0 μg·mL<sup>-1</sup>的患者最多,为 235 份(50.54%)。

## 2.3 谷浓度与临床疗效的关联性

依据 2013 年《华法林抗凝治疗的中国专家共识》<sup>[7]</sup>,房颤患者抗凝治疗过程中,INR 在 2.0~3.0 内,且临床未出现出血、栓塞及其他影响治疗效果的严重并发症判定为临床有效。研究发现华法林稳态谷浓度在 0.5~<1.0, 1.0~2.0, >2.0 μg·mL<sup>-1</sup> 时,其临床有效率分别为 69.23%, 82.6%, 63.41%, 均显著高于谷浓度<0.5 μg·mL<sup>-1</sup> 时的 48.39%( $P<0.05$ ),且华法林浓度在 0.5~<1.0 μg·mL<sup>-1</sup> 与 >2.0 μg·mL<sup>-1</sup> 时临床有效率相近,结果见表 2。

表 2 华法林谷浓度与临床疗效的关联性

Tab. 2 Relationship between the curative effect and trough concentration of warfarin

疗效	<0.5 μg·mL <sup>-1</sup> (n=31)	0.5~<1.0 μg·mL <sup>-1</sup> (n=117)	1.0~2.0 μg·mL <sup>-1</sup> (n=235)	>2.0 μg·mL <sup>-1</sup> (n=82)
有效	15(48.39)	81(69.23) <sup>1)</sup>	192(82.6) <sup>1)</sup>	52(63.41) <sup>1)</sup>
无效	16(51.61)	36(30.77)	43(17.4)	30(36.59)

注: 与<0.5 μg·mL<sup>-1</sup> 组比较, <sup>1)</sup> $P<0.05$ 。

Note: Compare with <0.5 μg·mL<sup>-1</sup> group, <sup>1)</sup> $P<0.05$ 。

## 2.4 基因型与华法林谷浓度和剂量的相关性

本研究仅有少数患者携带 *VKORC1* GG、*CYP4F2* TT 和 *CYP2C19*\*2/\*2 基因型,因此将其纳入到 *VKORC1* AG、*CYP4F2* CT 和 *CYP2C19*\*1/\*2 组。基因检测结果显示, *VKORC1*、*CYP2C9*、*CYP4F2*、*CYP2C19* 基因型频率分布均符合 Hardy-Weinberg 平衡定律,无显著性差异。*VKORC1*(-1639G/A)、*CYP2C9*\*3、*CYP4F2*(rs2108622)和 *CYP2C19*\*2 等位基因频率分别为 8.65%, 7.35%, 20%, 30%。分别对 *VKORC1*(-1639G/A)、*CYP2C9*\*3、*CYP4F2*(rs2108622)和 *CYP2C19*\*2 基因多态性与华法林稳态谷浓度的关系进行分析,发现 *VKORC1* 位点 AA 型、*CYP4F2* 位点 CC 型患者华法林稳态谷浓度分别低于 AG/GG 及 CT/TT 型患者( $P<0.01$ ),而 *CYP2C9*\*3、*CYP2C19*\*2 各基因型间对华法林稳态谷浓度无显著差异。分别对 *VKORC1*(-1639G/A)、*CYP2C9*\*3、*CYP4F2*(rs2108622)和 *CYP2C19*\*2 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、CT/TT 和野生型(\*1/\*1)基因型的患者,华法林维持剂量分别高于携带 AA 型、CC 型和杂合型(\*1/\*3)的患者( $P<0.01$ );而 *CYP2C19*\*2 各基因型间与华法林维持剂量无显著差异。结果见表 3。

表 3 房颤患者 4 个基因位点华法林谷浓度和维持剂量差异比较

Tab. 3 Comparison on trough concentration and maintenance dose for the four studied SNPs of warfarin

基因位点	基因型	基因型频率/n(%)	等位基因频率/(n, %)	血药谷浓度/μg·mL <sup>-1</sup>	<i>P</i>	维持剂量/mg·d <sup>-1</sup>	<i>P</i>
<i>VKORC1</i>	AA	63(84)	A(138, 91.35)	1.08±0.72	0.004	2.72±0.82	0.000
	AG/GG	12(16)	G(13, 8.65)	1.41±0.56		3.51±1.58	
<i>CYP2C9</i>	*1/*1	64(85.3)	*1(139, 92.65)	1.37±0.69	0.093	2.9±0.99	0.003
	*1/*3	11(14.7)	*3(11, 7.35)	1.46±0.81		2.45±0.82	
<i>CYP4F2</i>	CC	45(60)	C(120, 80)	1.05±0.69	0.007	2.61±0.92	0.000
	CT/TT	30(40)	T(30, 20)	1.44±0.57		3.49±1.05	
<i>CYP2C19</i>	*1/*1	31(41.33)	*1(105, 70)	1.57±0.29	0.108	2.56±0.89	0.089
	*1/*2 或 *2/*2	44(58.67)	*2(45,30)	1.56±0.61		2.47±0.92	

## 2.5 基因多态性与部分临床指标的相关性

75 例患者中, 男性患者的华法林平均剂量为  $2.85 \text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ , 女性的平均剂量为  $2.78 \text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ , 两者无显著差异( $P=0.343$ )。不同基因型组患者的临床指标比较均无显著差异。结果见表 4。

## 3 讨论

华法林是临床常用的口服抗凝药物, 不同个体间的稳定治疗剂量存在较大差异, 超剂量引起的出血可能危及生命, 而剂量不足则可能导致血栓栓塞。因此, 尽早确定华法林剂量、缩短调整周期, 避免或减少出血、栓塞等严重并发症, 一直是安全、合理使用华法林的重点和难点。随着基因组学的发展, 已经发现超过 30 多种基因可能影响高加索人群及亚洲人群华法林的代谢和药效学<sup>[11-12]</sup>。虽然针对 *VKORC1(-1639G/A)*、*CYP2C9\*3*、*CYP4F2(rs2108622)*和 *CYP2C19\*2* 基因多态性与华法林剂量相关性的研究已有报道, 但各地区的结论不尽相同。种族差异、生活习惯、饮食差异和遗传因素均可影响华法林代谢及药理效应<sup>[13-14]</sup>。本研究综合考量 *VKORC1(-1639G/A)*、*CYP2C9\*3*、*CYP4F2(rs2108622)*和 *CYP2C19\*2* 基因多态性对心房颤动患者华法林剂量及谷浓度、INR 的作用, 以期为该群体合理使用华法林提供遗传学依据。

本研究结果显示, 华法林在中国房颤治疗指南推荐的 INR(2.0~3.0)范围内的谷浓度仅 340 份(73.1%)。然而, 通过比较不同浓度范围华法林的疗效, 发现华法林稳态谷浓度在  $0.5\sim<1.0$ ,  $1.0\sim 2.0$ ,  $>2.0 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  时, 其临床有效率分别为 69.23%, 82.6%, 63.41%, 显著高于谷浓度 $<0.5 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  时的 48.39%( $P<0.05$ ), 且华法林浓度  $0.5\sim<1.0 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  与 $>2.0 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  的临床有效率相近。因此, 对心房颤动患者进行华法林谷浓度监测, 并根据患者病情调整用药剂量, 不仅可以确保治疗效果, 还可延缓药物耐受性的产生, 提升合理用药水平。

本研究发现携带 *VKORC1-1639GA* 的房颤患者, 华法林维持剂量较高, 因此与 *VKORC1-1639AA* 基因携带者相比, 需要增加华法林的用药剂量, 与先前的研究结果相似<sup>[15-16]</sup>。究其原因, *VKORC1(-1639G/A)*等位基因中, 碱基 G 可以提高该基因启动子近 50%的活性, 从而提高 *VKORC1* mRNA 的表达, 使 *VKORC1* 活性增强, 生成更多的凝血因子<sup>[16]</sup>。此外, *VKORC1(-1639G/A)*基因型分型结果显示, *VKORC1 AA* 型患者占 84%, 而野生 *GG* 型仅检出 1 例, 未能定量考察野生 *GG* 型对华法林谷浓度及维持剂量的影响。本研究病例中未检测到含突变纯合子的 *CYP2C9\*3/\*3* 型, 可能因为国人 *CYP2C9\*3* 基因型分布比例太小, 仅约 0.6%<sup>[17]</sup>。*CYP2C9\*3* 型基因 1075 位碱基序列由 A 突变成 C 是其突变方式, 由于突变型基因影响相应的酶结构, 降低了相应酶的催化能力。所以, 在携带 *CYP2C9* 突变基因的个体中, 华法林总清除率降低, 使得华法林的剂量减少或出血不良反应发生率增加。这也解释了本研究中携带野生型(*\*1/\*1*)基因型的心房颤动患者, 华法林维持剂量比携带杂合型(*\*1/\*3*)基因型的患者高( $P<0.01$ )。

本研究结果显示国人 *CYP4F2* 基因突变率较高, 大约占 20%, 与国内大部分研究结果相似<sup>[18-19]</sup>。*CYP4F2* 基因突变导致华法林维持剂量增加, 原因可能是 *CYP4F2* 为肝脏维生素 K 氧化酶, 催化羟基维生素 K1 的维生素 K 代谢, 对抗 *VKORC1* 的作用, 消除维生素 K 循环中的维生素 K, 突变降低了酶活性, 使维生素 K1 浓度增加, 进而华法林维持剂量增多<sup>[20]</sup>。然而, *CYP2C19\*2* 基因多态性对华法林维持剂量研究结果显示无统计学差异, 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<sup>[21]</sup>。

表 4 不同基因型组患者的临床指标差异比较

Tab. 4 Clinical characteristics of patients by genotypes

变量	<i>VKORC1</i>		<i>CYP2C9</i>		<i>CYP4F2</i>		<i>CYP2C19</i>	
	<i>AA</i> (63)	<i>AG/GG</i> (12)	<i>*1/*1</i> (64)	<i>*1/*3</i> (11)	<i>CC</i> (45)	<i>CT/TT</i> (30)	<i>*1/*1</i> (31)	<i>*1/*2</i> 或 <i>*2/*2</i> (44)
年龄/岁	53.2±13.4	52.9±12.7	52.8±12.1	52.1±13.9	51.2±12.1	53.7±11.7	51.8±12.5	53.1±12.9
体质量/kg	58.3±14.3	56.8±13.9	57.9±12.8	58.5±13.5	57.6±13.9	55.9±14.2	56.9±13.1	57.6±12.5
ALB/g·L <sup>-1</sup>	38.89±5.45	39.87±4.65	38.23±5.71	38.98±4.55	39.89±4.95	39.88±4.5	38.13±5.01	39.3±4.81
Scr/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	72.12±29.33	73.23±30.01	75.65±28.87	74.13±29.67	73.22±28.5	74.13±31.01	74.85±29.8	74.93±27.7
INR	2.25±0.38	2.09±0.27	2.15±0.34	2.18±0.31	2.08±0.28	2.09±0.27	2.15±0.34	2.08±0.52

综上, *VKORC1(-1639G/A)*和 *CYP4F2(rs2108622)* 基因多态性对国内房颤患者华法林的谷浓度有显著影响, 而 *CYP2C9\*3* 和 *CYP2C19\*2* 各基因型则无显著差异。 *VKORC1(-1639G/A)*、 *CYP2C9\*3*、 *CYP4F2(rs2108622)* 和 *CYP2C19\*2* 基因多态性与华法林维持剂量相关性分析, 发现携带 *AG/GG*、 *CT/TT* 和野生型(*\*1/\*1*)基因型的患者, 华法林维持剂量分别高于携带 *AA* 型、 *CC* 型和杂合型(*\*1/\*3*)基因型的患者, 而 *CYP2C19\*2* 各基因型间与华法林维持剂量无显著差异。由于本研究纳入的样本量有限, 故无法定量考察携带 *VKORC1 GG*、 *CYP4F2 TT* 和 *CYP2C19\*2/\*2* 基因型是否能直接影响房颤患者的华法林谷浓度及维持剂量, 仍需增加样本量、纳入更多评价指标进一步确证, 以为成人房颤群体华法林个体化给药方案的制定提供参考。

## REFERENCES

- [1] KOU H J, DENG J, ZHU C Z, et al. Effect of CYP2C9 and VKORC1 gene polymorphism on warfarin steady-state therapeutic dose and individual anticoagulation efficacy [J]. J Shanxi Med Univ(山西医科大学学报), 2017, 48(11): 1102-1107.
- [2] REDMAN A R. Implications of cytochrome P450 2C9 polymorphism on warfarin metabolism and dosing [J]. Pharmacotherapy, 2001, 21(2): 235-242.
- [3] GAIKWAD T, GHOSH K, SHETTY S. VKORC1 and CYP2C9 genotype distribution in Asian countries [J]. Thromb Res, 2014, 134(3): 537-544.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] NASTASI-CATANESE J A, PADILLA-GUTIÉRREZ 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.
- [7] 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.
- [8] HU M H, PAN F, SUN W, et al. Determination of warfarin in plasma after cardiac valve replacement by HPLC [J]. J Third Mil Med Univ(第三军医大学学报), 2011, 33(15): 1651-1652.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] CHA P C, MUSHIRODA T, TAKAHASHI A, et al. Genome-wide association study identifies genetic determinants of warfarin responsiveness for Japanese [J]. Hum Mol Genet, 2010, 19(23): 4735-4744.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] TOPKARA V K, KNOTTS R J, JENNINGS D L, et al. Effect of CYP2C9 and VKORC1 gene variants on warfarin response in patients with continuous-flow left ventricular assist devices [J]. Asaio J, 2016, 62(5): 558-564.
- [15] HAMBERG A K, DAHL M L, BARBAN M, et al. a PK-PD model for predicting the impact of age, CYP2C9, and VKORC1 genotype on individualization of warfarin therapy [J]. Clin Pharmacol Ther, 2007, 81(4): 529-538.
- [16] YANG L, GE W, YU F, et al. Impact of VKORC1 gene polymorphism on interindividual and interethnic warfarin dosage requirement: A systematic review and meta analysis [J]. Thromb Res, 2010, 125(4): e159-e166.
- [17] 赵树进, 袁进. CYP2C9 基因多态性的分子学机制、基因型检测及对药物代谢的影响[J]. 广东医学, 2006, 27(8): 1268-1270.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] 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: 2019-07-03

(本文责编: 曹粤锋)