

DOI:10.16781/j.0258-879x.2016.05.0640

CYP2C9 和 VKORC1 基因多态性对华法林抗凝强度的影响

薛乾¹, 李伟¹, 张宇峰¹, 康波¹, 肖健¹, 陈万生², 王志农^{1*}

1. 第二军医大学长征医院胸心外科, 上海 200003

2. 第二军医大学长征医院药材科, 上海 200003

[摘要] **目的** 探讨上海地区汉族人群中细胞色素氧化酶 P450 2C9 (CYP2C9)、维生素 K 环氧化物还原酶复合体 1 (VKORC1) 基因多态性对华法林稳定剂量及华法林血浆浓度的影响。**方法** 纳入在体外循环下行瓣膜置换术且术后需服用华法林抗凝的患者 226 例, 采用焦磷酸测序及 UPLC/MS-MS 法分别检测其 CYP2C9 和 VKORC1 基因型及其华法林血浆总浓度及游离浓度, 分别以基因型、性别、年龄进行分组, 比较不同组别患者华法林维持剂量和血浆浓度, 并计算基因多态性及血药浓度、性别、年龄对华法林稳定剂量的贡献率。**结果** CYP2C9(1061A/C) 基因型中, AA 型患者华法林维持量高于 AC 型 ($P < 0.05$); VKORC1(-1639G/A) 基因型中, AG 型患者华法林维持量高于 AA 型患者 ($P < 0.01$); VKORC1(1173C/T) 基因型中, CT 型患者华法林维持量高于 TT 型患者 ($P < 0.01$)。CYP2C9(1061A/C) 不同基因型间其华法林血浆浓度差异无统计学意义, VKORC1(-1639G/A) 不同基因型间及 VKORC1(1173C/T) 不同基因型间华法林血浆浓度差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。男性患者所需华法林维持量高于女性患者 ($P < 0.05$), 60 岁以上患者所需华法林维持量低于 60 岁以下患者 ($P < 0.05$)。CYP2C9(1061A/C)、VKORC1(-1639G/A)、VKORC1(1173C/T) 基因多态性及华法林血药浓度、年龄、性别分别解释了 7.2%、29.1%、30.4%、6.7%、1.6% 和 1.4% 的华法林个体剂量差异, 多因素联合可解释 47.2% 的华法林个体剂量差异。**结论** CYP2C9 基因多态性与华法林抗凝药物剂量的个体间差异有关; VKORC1 基因多态性与华法林抗凝药物剂量的个体间差异有关, 且与其血药浓度密切相关。年龄和性别是影响华法林维持量的重要非基因因素。

[关键词] 华法林; 基因多态性; VKORC1; CYP2C9; 血药浓度

[中图分类号] R 973.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2016)05-0640-05

Effect of CYP2C9 and VKORC1 gene polymorphisms on warfarin anticoagulation

XUE Qian¹, LI Wei¹, ZHANG Yu-feng¹, KANG Bo¹, XIAO Jian¹, CHEN Wan-sheng², WANG Zhi-nong^{1*}

1. Department of Cardiothoracic Surgery, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

2. Department of Pharmacy, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

[Abstract] **Objective** To evaluate the effect of gene polymorphisms in cytochrome P450 2C9 (CYP2C9) and vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 (VKORC1) on warfarin maintenance dose and plasma concentration in Chinese Han population in Shanghai. **Methods** A total of 226 patients who underwent oral warfarin anticoagulation therapy after valve replacement under cardiopulmonary bypass were enrolled in this study. The CYP2C9 1061A/C and VKORC1 -1639 G/A and 1173C/T genotypes were determined by pyrosequencing. The plasma level of warfarin was determined by the UPLC/MS-MS method. The patients were divided into different groups based on genotypes, sex and age. The average daily dose of warfarin and plasma concentration of warfarin were compared between different groups, and the contributions of genotype, plasma concentration, sex and age to warfarin daily dose were calculated. **Results** Maintenance dose of warfarin in patients with CYP2C9 1061A/C AA type was significantly higher than those with CYP2C9 1061A/C AC type ($P < 0.05$). Maintenance dose of warfarin in patients with VKORC1 -1639G/A AG type was significantly higher than those with VKORC1 -1639G/A AA type ($P < 0.01$). Maintenance dose of warfarin in patients with VKORC1 1173C/T CT type was significantly higher than those with VKORC1 1173C/T TT type ($P < 0.01$). Significant differences of plasma warfarin concentration were also

[收稿日期] 2015-09-07 **[接受日期]** 2015-12-10

[基金项目] 上海市优秀学科带头人计划 (12XD1400300), 上海市卫生与计划生育委员会青年项目 (2012Y137). Supported by Leading Scientist Plan of Shanghai (12XD1400300) and Project of Shanghai Municipal Health and Family Planning Commission for Young Scholars (2012Y137).

[作者简介] 薛乾, 博士. E-mail: xueq212@aliyun.com

* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-81885905, E-mail: wangzn007@163.com

observed between *VKORC1* -1639 G/A AA and AG as well as 1173C/T TT and CT genotypes ($P < 0.01$), but not in those with *CYP2C9* 1061A/C genotypes. The average daily dose of warfarin was significantly higher in male patients than in females ($P < 0.05$). The maintenance dose of warfarin was also significantly higher in patients under 60 years old than those aged above 60 years ($P < 0.05$). *CYP2C9* 1061A/C, *VKORC1* -1639G/A, and *VKORC1* 1173C/T gene polymorphisms, plasma concentration, age and gender accounted for 7.2%, 29.1%, 30.4%, 6.7%, 1.6% and 1.4% of warfarin dose variance, respectively; and multi-factor combination accounted for totally 47.2% of warfarin dose variance. **Conclusion** *CYP2C9* 1061A/C, *VKORC1* -1639 G/A and *VKORC1* 1173C/T genotypes are associated with lower levels of warfarin dose. *VKORC1* -1639G/A and 1173C/T genotypes also have a close relationship with warfarin plasma concentration. Sex and age are the important non-genetic influencing factors on warfarin daily dose.

[Key words] warfarin; gene polymorphism; *VKORC1*; *CYP2C9*; plasma concentration

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2016, 37(5): 640-644]

华法林(warfarin)是常用的口服抗凝药,多用于人工瓣膜置换、血栓栓塞性疾病及房颤等的抗凝治疗^[1]。由于华法林的治疗窗较窄,在临床使用过程中不同个体间的稳定治疗剂量有着较大的差异,若剂量不足将导致血栓栓塞,而剂量过大则有出血风险,甚至危及生命。因此,针对不同个体选择合适的抗凝方案,已成为影响心脏术后患者远期疗效的重要因素。

近年来随着华法林药物基因组学研究的深入,人们发现华法林药代动力学和药效学通路上的某些基因的遗传变异可能是造成个体间华法林剂量差异的主要原因之一。在药代动力学方面,华法林是 *R*-和 *S*-对映异构物外消旋混合物, *S*-对映体在肝脏中经细胞色素氧化酶 P450 2C9(*CYP2C9*)酶催化代谢为非活性产物,而 *R*-对映体则由 *CYP1A1*、*CYP1A2* 和 *CYP3A4* 酶代谢。其中 *S*-华法林拮抗维生素 K 的能力是 *R*-华法林的 3~5 倍,并主要经 *CYP2C9* 酶代谢。在药效学方面,华法林通过抑制维生素 K 环氧化物还原酶复合物 1(*VKORC1*)的活性,阻碍维生素 K 由环氧化物转化成氢醌,从而阻断凝血因子 II、VII、IX、X 及抗凝蛋白 C 和 S 的活化达到抗凝的目的。目前已发现 *CYP2C9*(1061A/C)位点存在 AA、AC 及 CC 3 种分型, *VKORC1*(-1639G/A)位点有 GG、AG 及 AA 3 种分型, *VKORC1*(1173C/T)位点有 TT、CT 及 CC 3 种分型^[2-3]。既往有研究表明, *CYP2C9*(1061A/C)位点 CC 基因型、*VKORC1*(-1639G/A)位点 AA 基因型及 *VKORC1*(1173C/T)位点 TT 基因型患者出血发生率较高,但大部分为针对其单个基因及单个基因中单个位点的研究^[4-5]。本研究在验证上述研究结果的同时,希望通过多个基因及多个影响因素的分析,并结合其对

华法林血浆浓度的影响,找出更多干扰华法林维持量的因素,为华法林的个体化治疗提供进一步的药物遗传学依据。

1 资料和方法

1.1 研究对象 选择 2011 年 6 月至 2013 年 12 月于第二军医大学长征医院胸心外科择期行瓣膜置换手术且门诊复查心脏手术后需应用华法林抗凝的患者。入选标准:汉族,18 周岁以上,国际标准化比值(INR)控制在 2.0~3.0,未应用阿司匹林、胺碘酮等影响华法林药代动力学效果的药物。排除标准:存在使用华法林禁忌,服用阿司匹林等影响华法林药物代谢及药效的药物,感染性心内膜炎、恶性肿瘤、肝功能障碍、血液系统疾病及妊娠期。所有研究对象均签署知情同意书。最终入选患者 226 例,其中男性 104 例、女性 122 例,平均年龄(59.82 ± 11.75)岁,平均体质量男性(67.67 ± 7.80) kg、女性(59.83 ± 6.18) kg,体质量指数(21.86 ± 3.26) kg/m²,体表面积(1.66 ± 0.36) m²,吸烟 24 例,饮酒 6 例,伴糖尿病 5 例,风湿性心脏病 208 例、非风湿性病变 18 例,主动脉置换术 25 例、左房室瓣置换术 133 例、双瓣膜置换术 68 例。

1.2 研究方法 采集肘正中静脉血 5 mL。其中 2 mL 置于柠檬酸钠真空采血管,采用凝血活酶试剂检测法测定凝血酶原时间(PT)及 INR 值。另外 3 mL 置于 EDTA 抗凝管,用 Centrifuge 5804 台式离心机 $2\ 200 \times g$ 离心 15 min,吸取上层血浆,分装, -80℃ 冻存;采用 UPLC/MS-MS 法测定华法林血药浓度,采用焦磷酸测序方法检测 *CYP2C9* 及 *VKORC1* 基因。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 13.0 软件进行统计

分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料以频数表示;研究对象 Hardy-Weiberg 遗传平衡的符合程度和组间基因型的频率比较用 χ^2 检验,不同基因型分组间华法林口服剂量及华法林游离浓度的比较采用独立样本 t 检验或方差分析,基因多态性及其血药浓度、年龄和性别与华法林稳定剂量的相关性采用多元线性回归分析,各基因联合临床特征对华法林稳定剂量的影响采用逐步回归分析。检验水准 (α) 为 0.05。

2 结果

2.1 各基因型的分布频率 由表 1 可见,在 226 例换瓣术后患者中,CYP2C9(1061A/C)位点共检测到 AA 型 212 例(93.8%),AC 型 14 例(6.2%),未发现 CC 型;VKORC1(-1639G/A)位点 AA 型 192 例(85.0%),AG 型 34 例(15.0%),未发现 GG 型;VKORC1(1173C/T)位点 TT 型 183 例(81.0%),CT 型 43 例(19.0%),未发现 CC 型。以上各基因型分布均符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律。不同性别各基因型的分布频率差异均无统计学意义。

表 1 CYP2C9(1061A/C)、VKORC1(-1639G/A)、VKORC1(1173C/T)的基因型分布频率

基因	基因型	例数 N=226	n(%)	
			男 N=104	女 N=122
CYP2C9(1061A/C)	AA	212(93.8)	95(91.3)	117(95.9)
	AC	14(6.2)	9(8.7)	5(4.1)
	CC	0(0)	0(0)	0(0)
VKORC1(-1639G/A)	AA	192(85.0)	90(86.5)	102(83.6)
	AG	34(15.0)	14(13.5)	20(16.4)
	GG	0(0)	0(0)	0(0)
VKORC1(1173C/T)	TT	183(81.0)	86(82.7)	97(79.5)
	CT	43(19.0)	18(17.3)	25(20.5)
	CC	0(0)	0(0)	0(0)

2.2 各基因多态性与华法林剂量的关系 由表 2 可见,CYP2C9(1061A/C)位点 AA 型的患者平均华法林维持剂量高于 AC 型,差异有统计学意义($P < 0.05$);VKORC1(-1639G/A)位点 AG 型患者平均华法林维持剂量高于 AA 型,差异有统计学意义($P < 0.01$);VKORC1(1173C/T)位点 CT 型患者平均华法林维持剂量高于 TT 型,差异有统计学意义($P < 0.01$)。

表 2 CYP2C9(1061A/C)、VKORC1(-1639G/A)、VKORC1(1173C/T)不同基因型患者华法林日均服用剂量及血浆浓度

基因	基因型	例数 n	日均服用剂量($\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$)	血浆总浓度 $\rho_B/(\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1})$	血浆游离浓度 $\rho_B/(\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1})$
CYP2C9(1061A/C)	AA	212	2.76 ± 0.82	660.3 ± 312.9	1.08 ± 0.87
	AC	14	$1.60 \pm 1.29^*$	589.7 ± 281.8	0.84 ± 0.43
VKORC1(-1639G/A)	AA	192	1.76 ± 0.57	596.1 ± 249.6	0.95 ± 0.74
	AG	34	$2.72 \pm 1.02^{\Delta\Delta}$	$951.4 \pm 411.4^{\Delta\Delta}$	$1.59 \pm 1.11^{\Delta\Delta}$
VKORC1(1173C/T)	TT	183	1.81 ± 0.63	605.8 ± 269.1	1.00 ± 0.85
	CT	43	$2.73 \pm 1.04^{\blacktriangle\blacktriangle}$	$963.0 \pm 378.4^{\blacktriangle}$	$1.44 \pm 0.69^{\blacktriangle}$

* $P < 0.05$ 与 CYP2C9(1061A/C)位点 AA 基因型比较; $\Delta\Delta P < 0.01$ 与 VKORC1(-1639G/A)位点 AA 基因型比较; $\blacktriangle P < 0.05$, $\blacktriangle\blacktriangle P < 0.01$ 与 VKORC1(1173C/T)位点 TT 基因型比较

2.3 各基因多态性与华法林血浆浓度的关系 由表 2 可见,在达到理想抗凝强度的 226 例患者中,CYP2C9(1061A/C)位点 AA 型的患者平均华法林总浓度和游离浓度与 AC 型患者比较差异均无统计学意义($P > 0.05$);VKORC1(-1639G/A)位点 AA 型患者平均华法林总浓度和游离浓度均低于 AG 型患者,差异有统计学意义($P < 0.01$);VKORC1(1173C/T)位点 TT 型患者平均华法林总浓度和游离浓度均低于 CT 型患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.4 性别和年龄与华法林剂量及血药浓度的关系 由表 3 可见,男性患者口服华法林用药剂量高于女性患者,差异有统计学意义($P < 0.05$);不同性别间华法林血药浓度差异无统计学意义($P > 0.05$)。按年龄分组后,60~69 岁组和 70 岁以上组华法林维持剂量低于 60 岁以下各年龄组,差异有统计学意义($P < 0.05$);不同年龄组间的血药浓度差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.5 基因及临床特征对华法林稳定剂量的贡献率 采用多元线性回归统计分析得到 CYP2C9

(1061A/C)、VKORC1(-1639G/A)、VKORC1(1173C/T)基因多态性及华法林血药浓度、年龄和性别与华法林稳定剂量有相关性,并分别能够解释7.2%、29.1%、30.4%、6.7%、1.6%和1.4%的华法林个体剂量差异。各基因联合临床特征对华法林稳定剂量的贡献率见表4。

表3 不同性别和年龄间患者华法林日均服用剂量及其血药浓度分布情况

指标	n	日均服用剂量 (mg·d ⁻¹)	$\bar{x} \pm s$
			血浆总浓度 $\rho_B / (\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1})$
性别			
男性	104	2.72±0.69	895.35±390.22
女性	122	2.13±1.11*	729.11±363.36
年龄(岁)			
≥70	17	2.11±0.32 [△]	551.95±183.41
60~69	23	2.14±0.60 [△]	561.59±158.51
50~59	45	2.69±0.77	647.10±187.16
40~49	59	2.29±0.25	892.09±289.60
30~39	49	2.64±0.18	819.84±326.96
20~29	16	2.58±0.59	762.44±310.44
≤19	17	2.75±0.71	732.17±142.51

* $P < 0.05$ 与男性比较; [△] $P < 0.05$ 与 60 岁以下各年龄组比较

表4 基因及临床特征对华法林稳定剂量的贡献率

基因联合临床特征	R^2
CYP2C9(1061A/C)	0.072
CYP2C9(1061A/C)+VKORC1(-1639G/A)	0.322
CYP2C9(1061A/C)+VKORC1(-1639G/A)+VKORC1(1173C/T)	0.390
CYP2C9(1061A/C)+VKORC1(-1639G/A)+VKORC1(1173C/T)+血药浓度	0.442
CYP2C9(1061A/C)+VKORC1(-1639G/A)+VKORC1(1173C/T)+血药浓度+年龄	0.461
CYP2C9(1061A/C)+VKORC1(-1639G/A)+VKORC1(1173C/T)+血药浓度+年龄+性别	0.472

3 讨论

目前临床使用的华法林是由S-华法林和R-华法林组成的消旋异构体,其中,S-华法林抗凝活性是R-华法林的3~5倍,两种对映体在体内被不同的细胞色素P450(cytochrome P450,CYP)同工酶通过羧基化代谢成为非活性产物。S-华法林85%以上由CYP2C9代谢为无活性的6-和7-羟化产物;而R-华法林主要经CYP3A4、1A1、1A2代谢^[6]。故在上述几个代谢酶中,CYP2C9基因多态性对华法林剂量影响较大。Higashi等^[7]首先报道了CYP2C9的基

因型与华法林抗凝疗效及出血之间的联系,发现携带CYP2C9*2型和CYP2C9*3型患者接受华法林治疗容易发生出血并发症。Margaglione等^[8]研究了CYP2C9基因变异与华法林剂量以及出血并发症的关系,结果表明带有CYP2C9*1型单倍体的个体所需剂量高于携带有CYP2C9*2型和CYP2C9*3型单倍体的个体,其出血并发症也明显低于后二者。上述结果表明,携带突变等位基因的患者需要较低的平均华法林日剂量且具有较大的出血风险,CYP2C9基因多态性影响了酶的活性,导致了个体差异。本研究将226例服用华法林的患者按CYP2C9(1061A/C)基因型进行分组,观察华法林剂量的差异,结果发现AA型患者华法林维持量高于AC型患者($P < 0.05$)。说明CYP2C9(1061A/C)基因多态性是影响上海地区汉族人华法林使用剂量的重要因素之一。我们还发现CYP2C9(1061A/C)AA基因型与AC基因型之间华法林总浓度及游离浓度比较差异无统计学意义,推断AA基因型所编码酶的活性高于AC基因型所编码酶的活性,从而使作用在靶点的华法林代谢增多,最终导致两种基因型患者血浆华法林游离浓度无明显差异。

VKORC1是维生素K循环中的关键酶,华法林因抑制该酶而阻断维生素K以辅因子形式参与羧化酶的催化反应,抑制了依赖维生素K的凝血因子II、VII、IX、X的功能活性,从而产生抗凝作用。VKORC1编码区和非编码区存在大量的多态性位点。VKORC1(-1639G/A)位于启动子区。中国台湾学者报道,VKORC1(-1639G/A)变异可导致启动子活性不同,使得华法林维持剂量具有个体差异,GG+GA型患者的华法林日平均剂量高于AA型患者^[9];Obayashi等^[10]研究了日本缺血性中风患者VKORC1(-1639G/A)多态性与华法林抗凝疗效的关系,也发现GA基因型患者所需华法林维持量高于AA基因型患者,且利用VKORC1基因多态性可解释16.5%华法林维持剂量个体间差异。VKORC1(1173C/T)位于第1内含子区,其基因多态性与香豆素类药物剂量有关,CC型所需华法林剂量比CT型和TT型高^[11-12]。本研究对226例使用华法林的患者按VKORC1(-1639G/A)AG和AA基因型进行分组观察,结果发现AA基因型患者所需的平均华法林维持剂量较AG基因型的患者少($P < 0.05$);同时我们还对VKORC1(1173C/T)CT和TT基因型进行分组观察其华法林维持量的差

异,结果发现 TT 基因型患者所需的平均华法林稳定维持剂量较 CT 型患者少($P < 0.05$)。该结果表明上海地区汉族人 *VKORC1*(-1639G/A) 和 *VKORC1*(1173C/T) 基因突变是影响患者华法林维持剂量的主要原因之一。通过测定华法林血药浓度发现 *VKORC1*(-1639G/A) AA 基因型患者与 AG 基因型患者相比华法林血浆总浓度及游离浓度均较低,同时还发现 *VKORC1*(1173C/T) TT 基因型患者与 CT 基因型患者相比华法林血浆总浓度及游离浓度均较低,这与其所需华法林维持量一致。

本研究结果还显示,患者的年龄、性别差异与华法林口服维持剂量有一定的相关性,年龄 ≥ 60 岁的患者平均服药量要少于 60 岁以下的患者,而男性患者服药量要多于女性患者,故年龄和性别作为重要的非基因因素,对华法林剂量的个体差异的贡献因素是不可忽视的。本研究对年龄、性别、血药浓度以及 *VKORC1* 和 *CYP2C9* 基因多态性等因素对个体差异的贡献率进行计算,结果发现 *VKORC1*(1173C/T) 可解释 30.4% 的华法林剂量差异, *VKORC1*(-1639A/G) 可解释 29.1%, 该基因型的两个位点被证实对华法林的影响最大。联合以上基因和年龄、性别大约可解释 47.2% 的剂量差异。此外,由逐步回归结果得到血药浓度排在年龄以及性别前面,因此认为血药浓度对华法林剂量的影响大于年龄和性别。但相对于 *CYP2C9*(1061A/C) 基因型其影响仍较小。

综上所述,为了获得最佳的治疗效果并承受最低的治疗风险,有必要将 *CYP2C9*(1061A/C)、*VKORC1*(-1639G/A) 及 *VKORC1*(1173C/T) 基因多态性的检测共同作为华法林给药剂量和维持剂量的指导依据。本研究的不足在于样本量较小,只讨论了上海地区的部分人群,观察随访时间较短,基因检测相对较少,故下一步还需扩大样本量,延长对患者的随访时间,研究更多基因型的多态性对华法林剂量和不良反应是否有影响,并将基因型、体质量、年龄、身高等因素综合考虑,进行前瞻性研究,为华法林的个体化治疗提供重要依据。

[参考文献]

[1] Ansell J, Hollowell J, Pengo V, Martinez-Brotons F, Caro J, Drouet L. Descriptive analysis of the process and quality of oral anticoagulation management in real-life practice in patients with chronic non-valvular atrial fibrillation; the international study of anticoagulation

management (ISAM) [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2007, 23: 83-91.

- [2] Redman A R. Implications of cytochrome P450 2C9 polymorphism on warfarin metabolism and dosing [J]. *Pharmacotherapy*, 2001, 21: 235-242.
- [3] Breckenridge A, Orme M, Wesseling H, Lewis R J, Gibbons R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the enantiomers of warfarin in man [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1974, 15: 424-430.
- [4] 张延博,葛卫红,印晓星,张婷,高杏. 我国汉族华法令抗凝治疗患者维生素 K 环氧化物还原酶复合体亚单位 1 基因多态性的研究 [J]. *中国全科医学*, 2010, 13: 3987-3989.
- [5] 马量,余国伟,叶丁生,徐鹤云,邬志勇,姚航平. 细胞色素 P4502C9-Leu359 基因变异与华法林抗凝治疗研究 [J]. *心脑血管病防治*, 2001, 1: 21-23.
- [6] Takahashi H, Echizen H. Pharmacogenetics of warfarin elimination and its clinical implications [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2001, 40: 587-603.
- [7] Higashi M K, Veenstra D L, Kondo L M, Wittkowsky A K, Srinouanprachanh S L, Farin F M, et al. Association between *CYP2C9* genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy [J]. *JAMA*, 2002, 287: 1690-1698.
- [8] Margaglione M, Colaizzo D, D'Andrea G, Brancaccio V, Ciampa A, Grandone E, et al. Genetic modulation of oral anticoagulation with warfarin [J]. *Thromb Haemost*, 2000, 84: 775-778.
- [9] Miao L, Yang J, Huang C, Shen Z. 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: 1135-1141.
- [10] Obayashi K, Nakamura K, Kawana J, Ogata H, Hanada K, Kurabayashi M, et al. *VKORC1* gene variations are the major contributors of variation in warfarin dose in Japanese patients [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2006, 80: 169-178.
- [11] Yuan H Y, Chen J J, Lee M T, Wung J C, Chen Y F, Chang M J, et al. A novel functional *VKORC1* promoter polymorphism is associated with inter-individual and inter-ethnic differences in warfarin sensitivity [J]. *Hum Mol Genet*, 2005, 14: 1745-1751.
- [12] D'Andrea G, D'Ambrosio R L, Di Perna P, Chetta M, Santacroce R, Brancaccio V, et al. A polymorphism in the *VKORC1* gene is associated with an inter-individual variability in the dose-anticoagulant effect of warfarin [J]. *Blood*, 2005, 105: 645-649.