·综述·

华法林个体化用药影响因素的研究进展

单广东[1],顾翔[2]*

([1]大连医科大学第一临床学院,辽宁 大连 116000;[2]苏北人民医院心血管内科,江苏 扬州 225001)

【摘 要】 华法林等维生素K拮抗剂是目前临床上应用最广泛的抗凝药物,主要用于预防心脏瓣膜置换、心房颤动等疾病血栓事件的发生。但影响其临床疗效的因素较多,不同个体的华法林有效剂量差异较大。随着对华法林的药物基因组学的深入研究,华法林个体化用药逐渐成为可能,但目前基因指导华法林用药的有效性仍存在争议。本文拟对影响华法林剂量的非遗传因素和遗传因素进行综述,旨为实现华法林临床精准治疗提供参考。

【关键词】 华法林;个体化用药;基因检测;遗传因素;非遗传因素

【中图分类号】 R541.7 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2021.07.114

Research progress in influencing factors for warfarin individualized medication

SHAN Guang-Dong[1], GU Xiang[2]*

([1]First Clinical College, Dalian Medical University, Dalian 116000, Liaoning Province, China; [2]Department of Cardiology, Northern Jiangsu People's Hospital, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China)

【Abstract】 Warfarin, as well as other vitamin K antagonists, is the most widely used anticoagulant drug currently in clinical practice, and is mainly used to prevent thrombotic events due to heart valve replacement, atrial fibrillation and other diseases. However, there are many factors affecting its clinical efficacy, and the effective dose of warfarin varies greatly among individuals. With the in-depth study of warfarin pharmacogenomics, individualized warfarin medicine has gradually become possible. At present, the use of warfarin under genetic guidance is still controversial. This article reviewed the non-genetic factors and genetic factors that affect warfarin dose variation in order to provide a reference for disease precision treatment.

【Key words】 warfarin; personalized medication; gene detection; genetic factors; non-genetic factors

This work was supported by the Major Clinical Projects of Department of Science and Technology of Jiangsu Province (BL2013022).

Corresponding author: GU Xiang, E-mail: guxiang@yzu.edu.cn

华法林属于香豆素类抗凝剂,是全世界使用最广泛的抗凝剂,他能有效降低中风率,且成本相对较低。但由于华法林维持剂量的个体差异很大,因此一定要做到剂量个体化,过度抗凝会使患者面临潜在的致命性出血的风险,从而无法从药物中获益。华法林剂量受年龄、体质量指数、药物相互作用、食物及吸烟饮酒等非遗传因素影响,同时也受遗传因素的影响。随着对华法林代谢过程的深入了解以及基因检测方法的高速发展,基于基因检测的个体化用药已在临床展开应用。但基因检测用于指导个体用药的有效性仍存在较大的争议。临床药物遗传学实施联合会(Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium,CPIC)指南[1]提出,对于非非洲血统的成年患者,强烈建议使用细胞色素P450 2C9(Cytochrome P450 2C9,*CYP2C9*)*2、*CYP2C9*3和维生素K环氧化物还原酶亚单位1(vitamin K epoxide reductase complex 1,*VKORC1*)-1639G>A基因型进行基于药物遗传算法的剂量计算,建议携带*CYP2C9*5、*CYP2C9*6、*CYP2C9*8和*CYP2C9*11基因型的非洲人后裔和携带*CYP2C* rs12777823基因型的非裔美国人减少计算剂量。而美国胸科医师学会(American College of Chest Physicians,ACCP)[2]及2018版中国《肺血栓栓塞症诊治与预防指南》[3]均不提倡常规药物基因检测指导华法林剂量调节,基因检测只能部分解释华法林剂量变异。因此,本文通过对影响华法林剂量的非遗传因素及遗传因素进行综述,以期为临床实现华法林精准治疗提供参考。

收稿日期:2020-07-15;**接受日期**:2020-11-02

基金项目:江苏省科技厅重大临床专项(BL2013022)

通信作者:顾翔,E-mail:guxiang@yzu.edu.cn

1 非遗传因素

1.1 患者因素

对华法林剂量有影响的患者因素包括年龄、身高、体质量等,其中年龄对其影响最大。华法林是一种口服抗凝药,通过抑制依赖维生素 K 的凝血因子发挥抗凝作用。一项队列研究[4]发现儿童年龄与维生素 K 拮抗剂(vitamin K antagonists, VKAs)剂量呈负相关($P<0.001$),年龄可解释 28.3% 的 VKAs 剂量变化,而 *VKORC*1 和 *CYP*2*C*9 基因型仅解释约 4% 的差异,在儿童中使用基于成人人群建立的回归模型将低估 VKAs 的每日剂量。与成人相比,维生素 K 依赖性凝血因子和抑制剂水平在出生时显著降低,在儿童时期持续降低[5]。但目前针对儿童的研究较少,且需要更多的研究评估 VKAs 剂量与不同种族儿童群体多态性的相关性,开发适用于儿童的剂量预测模型。年龄对成人华法林剂量影响相对较小,但老年人的华法林剂量应予以重视。≥60 岁患者需要的华法林稳定剂量显著降低,且随着年龄的增加逐渐减少[6]。因此,在条件允许的情况下,临床上更倾向于对成人进行基因检测。此外,体质量也是影响华法林剂量的一个重要因素[6-8],研究[6]发现,Ⅰ级和Ⅱ级肥胖患者(30~39.9 kg/m^2)的华法林稳定剂量显著高于正常体质量患者,但体质量不足(<18.5 kg/m^2)、超重(25~29.9 kg/m^2)和三级肥胖(病态肥胖,>40 kg/m^2)患者的华法林稳定剂量与正常体质量患者比较,差异无统计学意义。针对使用华法林的肥胖患者,应进一步评估患者肥胖程度,加强对Ⅰ级和Ⅱ级肥胖患者华法林抗凝有效性指标国际标准化比值(international normalized ratio, INR)的监测。

1.2 药物相互作用

胺碘酮是华法林最常见的联合用药之一,胺碘酮与华法林联用可加强华法林的抗凝作用,引起 INR 升高或出血。其机制在于胺碘酮可竞争抑制华法林的代谢酶及 *CYP*2*C*9 的活性,从而减少华法林的代谢[9]。华法林与调血脂药物联用时,可增加消化道出血或颅内出血风险。其中与贝特类降血脂药物联用的出血风险显著高于他汀类降血脂药物[10],而与氟伐他汀、瑞舒伐他汀联用的出血风险又显著高于其他他汀类药物[10,11]。对乙酰氨基酚是治疗感冒发热、消炎止痛的常见药物,治疗剂量的对乙酰氨基酚产生的一些代谢物可抑制维生素 K 依赖性羧化酶(维生素 K 循环中的一种关键酶)活性,导致维生素 K 循环的中断,INR 值急剧上升[12]。虽然非甾体抗炎药不能直接抑制或诱导华法林代谢,但由于其可引起胃黏膜损伤,即使是在 INR 目标范围内,出血的风险仍会增加。中药种类繁多且成分较复杂,部分中药通过抑制华法林的重要代谢酶或维生素 K 的氧化还原酶影响其疗效[13]。常见的可增强华法林抗凝的中药成分和中药制剂有丹参、红花、银杏叶、枸杞、水飞蓟、全蝎、鸡血藤、甘草、丹参、葛根、刺五加注射液、生脉饮、新癀片、复方丹参滴丸及舒脑欣,可减弱华法林抗凝作用的中药成分有人参、贯叶金丝桃及贯叶连翘等[13,14]。因此,当有服用华法林史的患者联用、加用以及停用以上药物尤其中药时,应加强对其 INR 的监测。

1.3 生活方式

华法林同样受饮食、吸烟及饮酒等生活习惯的影响。华法林是一种 VKAs,因此,大量食用富含维生素 K 的食物如深绿色蔬菜西兰花、菠菜及香菜等,会降低华法林的药效。考虑到富含维生素 K 的食物种类多样、含量各异,且大部分患者对食物所含营养成分相关知识了解甚少,因此部分患者常被建议避免摄入此类食物[15]。但最新研究表明,对于有华法林服用史的患者来说,每日维持 150 μg 的维生素 K 摄入能更好地保持稳定的抗凝作用,提高抗凝达标率[16]。有研究发现服用华法林的同时摄入高剂量维生素 E 补充剂(≥300 mg/d)会导致凝血功能降低,出血风险增加[17]。常见的可增强华法林抗凝作用的食物有核桃仁、鱼油、芒果、蒜头、木瓜、西柚及生姜,可降低华法林抗凝作用的食物有大豆及绿茶等。其他非遗传因素如吸烟(每天>20 支)可能通过诱导 *CYP*1*A*2 增加华法林清除率,从而降低华法林抗凝作用,戒烟则可能会增强以前慢性吸烟者的华法林抗凝作用[18]。大量饮酒可加速华法林代谢,降低其抗凝作用[19]。因此,临床医师应在患者开始服用华法林时建议其保持合理饮食结构,控制吸烟量,避免饮酒,培养健康的生活方式。

2 遗传因素

2.1 *CYP*2*C*9 和 *VKORC*1 基因多态性

目前药物基因组学的研究主要集中在 *CYP*2*C*9 和 *VKORC*1 基因多态性上。*CYP*2*C*9 和 *VKORC*1 基因多态性与华法林治疗初期过度抗凝和出血事件的风险密切相关[20]。Liu 等[8]对我国 226 例长期服用华法林的北方汉族成年患者行多元线性回归分析,发现 *CYP*2*C*9*3 和 *VKORC*1 rs9923231 是华法林剂量变异的最强预测因子,分别可解释 14.2% 和 9.6% 的华法林剂量变异。

CYP2C9 是编码细胞色素 *P*450 家族酶 2C9 蛋白的基因，以 *CYP2C9**2 及 *CYP2C9**3 两种突变形式多见，*CYP2C9**1 为野生型。较野生型而言，*CYP2C9**2 和 *CYP2C9**3 出血风险更高[6,21,22]。*CYP2C9* 等位基因 *CYP2C9**2（rs1799853）和 *CYP2C9**3（rs1057910）在白种人中更为普遍（基因频率分别为12%和7%）[23]。我国汉族人群等位基因 *CYP2C9**1，*CYP2C9**2 和 *CYP2C9**3 的基因频率分别为95.7%、0.2%和4.1%[24]。其他的 *CYP2C9* 突变体，如 *CYP2C9**5、*CYP2C9**6、*CYP2C9**8 和 *CYP2C9**11，主要存在于非裔美国人中。研究发现，非洲黑人 *CYP2C9* 等位基因 *CYP2C9**5、*CYP2C9**6、*CYP2C9**8 和 *CYP2C9**11 可能比 *CYP2C9**2 和 *CYP2C9**3 更重要[25,26]。

VKORC1 是华法林的作用靶点，通过编码维生素 K 环氧化物还原酶催化氧化型维生素 K 转化为还原型维生素 K，*VKORC1*（−1639*G*>*A*）*rs*9923231 是研究最多的多态性。基因型为纯合子 AA 的人群对华法林较敏感，为 AG 或 GG 的人群则对华法林相对抵抗。*VKORC1* 基因在高加索人群中，GA + GG 型占 83.5%，AA 型占 16.5%[27]。但 Miao 等[21]研究发现，其在我国汉族人群中以 AA 型为主（83.5%），GA + GG 型较少（16.5%）。Hernandez 等[28]研究发现在非裔美国人群中，位于 *VKORC1* 基因下游 90 kb 的 *STX1B* rs4889606 与华法林高剂量相关，当纳入 *CYP2C9* 基因、*VKORC1*（−1639*G*>*A*）*rs*9923231 和临床因素后，影响仍显著。Hamadeh 等[29]同样发现 *VKORC1* 基因下游 90 kb 的 *STX1B* rs4889606 是埃及人和欧美人华法林剂量需求的重要决定因素，但当纳入 *VKORC1*（−1639*G*>*A*）*rs*9923231 等因素后，其影响不再显著，且 *STX1B* rs4889606 和 *VKORC1*（−1639*G*>*A*）*rs*9923231 连锁不平衡程度较高。这可能与两项实验所针对人群不同有关，*STX1B* rs4889606 对华法林剂量变异的影响仍需进一步研究证实。

对 *CYP2C9* 和 *VKORC1* 多态性进行基因分型有助于选择最佳的口服抗凝剂量，但这种潜在益处主要体现在治疗早期，对于已经开始服用稳定的华法林剂量进行长期治疗以及因依从性差无法达到稳定剂量的患者，进行基因检测获益可能不大。欧盟遗传药物学和抗凝治疗[30]及华法林基因遗传学试验[31]两大随机对照试验发现，对心房颤动、深静脉血栓及髋或膝关节置换术后患者进行基因分型可缩短达到稳定华法林治疗剂量的时间，且降低过度抗凝的风险。Hao 等[32]研究发现，对心脏瓣膜置换术后服用华法林的患者进行 *CYP2C9* 和 *VKORC1* 基因分型，虽然在治疗初期能缩短 INR 首次达标时间，但其发生的出血和血栓事件与传统给药组相比，差异无统计学意义。不同种族、疾病是否可不同程度地从基因检测中获益仍需进一步证实。

2.2 *CYP4F2* 基因多态性

细胞色素 P450 4F2（cytochrome P450 family 4 subfamily fmember 2，*CYP4F2*）是一种维生素 K1（vitamin K1，VK1）单氧化酶，催化 VK1 的羟基化。*CYP4F2* 以野生型 CC 为主，而野生型基因对华法林剂量无明显影响[33]。突变基因纯合子 TT 基因型是华法林剂量变异的一个重要因素，突变基因携带者代谢维生素 K 的能力降低，因此需要较高的华法林剂量才能获得相同的抗凝效果[6,34]。有针对亚洲人和白种人的研究发现，*CYP4F2* 对华法林剂量变异的预测贡献为 1.4%～4.0%[6,35]，*CYP4F2* 等位基因频率在中国汉族人群中为 26.3%[36]，欧洲裔美国人中为 30.3%，非洲裔美国人中为 8.4%[34]。最新的 CPIC 指南仅支持将 *CYP4F2* 变异体作为华法林剂量预测因子纳入高加索和亚洲患者。

2.3 其他相关基因

CYP2C 基因簇中的 *rs*12777823*G*>*A* 单核苷酸多态性已被证明会影响非裔美国人华法林的最佳剂量[37]。Li 等[38]通过对 214 例年龄≥65 岁的上海汉族患者进行华法林基因多态性的检测，发现载脂蛋白 E 基因 *rs*7412 可解释 2.2%的华法林剂量变异，而醌氧化还原酶 *rs*10517 基因多态性对华法林稳定剂量无明显影响。Chung 等[39]对 206 例韩国机械性心脏瓣膜患者进行了基因多态性的检测，发现在 *VKORC1*、*CYP2C9*、*CYP4F2* 基因的基础上，纳入 *NQO1rs*10517（*C*>*T*）基因作为预测因子后，对华法林剂量变异的解释可从 42.5%增加到 43.8%。但目前针对这些基因的研究较少，临床上仍需大规模研究进一步证实。

3 总结与展望

综上，非遗传因素结合基因多态性对于指导华法林用药具有重要意义。国内外已建立的 20 多种华法林剂量预测模型，均不同程度地将非遗传因素和遗传因素纳入其中。通过改进具有高水平 INR 达标率的药物遗传学算法，加强对应用华法林患者生活方式的管理和用药的指导，可提高华法林精准治疗的疗效。为进一步提高药物遗传学算法的预测精确度尚需考虑以下几个因素：（1）算法的生成要

考虑种族差异，*CYP2C9*、*VKORC1* 和 *CYP4F2* 等位基因频率在不同祖先群体中有较大差异，应该根据种族进行不同的加权；(2)结合罕见的基因变异、药物微生物、药物表观遗传生物标志物和其他有待发现的非遗传因素，可以提高算法的性能；(3)变异体对华法林初始和稳定剂量的贡献可能不同，考虑到药物的安全性和耐受性，患者的稳定剂量可能不是最佳的初始剂量。

【参考文献】

[1] Johnson JA, Caudle KE, Gong L, *et al*. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for pharmacogenetics-guided warfarin dosing: 2017 update[J]. Clin Pharmacol Ther, 2017, 102(3): 397-404. DOI: 10.1002/cpt.668.

[2] Holbrook A, Schulman S, Witt DM, *et al*. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines[J]. Chest, 2012, 141 (2 Suppl): e152S-e184S. DOI: 10.1378/chest.11-2295.

[3] 中华医学会呼吸病学分会肺栓塞与肺血管病学组，中国医师协会呼吸医师分会肺栓塞与肺血管病工作委员会，全国肺栓塞与肺血管病防治协作组. 肺血栓栓塞症诊治与预防指南[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(14): 1060-1087. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.14.007.
Pulmonary Embolism and Pulmonary Vascular Disease Group, Respiratory Branch of Chinese Medical Association; Pulmonary Embolism and Pulmonary Vascular Disease Working Committee, Respiratory Physicians Branch of Chinese Medical Doctor Association; National Pulmonary Embolism and Pulmonary Vascular Disease Prevention and Treatment Collaborative Group. Guidelines for diagnosis, treatment and prevention of Pulmonary thromboembolism[J]. Natl Med J China, 2018, 98(14): 1060-1087. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.14.007.

[4] Nowak-Göttl U, Dietrich K, Schaffranek D, *et al*. In pediatric patients, age has more impact on dosing of vitamin K antagonists than VKORC1 or CYP2C9 genotypes[J]. Blood, 2010, 116(26): 6101-6105. DOI: 10.1182/blood-2010-05-283861.

[5] Toulon P. Developmental hemostasis: laboratory and clinical implications[J]. Int J Lab Hematol, 2016, 38: 66-77. DOI: 10.1111/ijlh.12531.

[6] Wattanachai N, Kaewmoongkun S, Pussadhamma B, *et al*. The impact of non-genetic and genetic factors on a stable warfarin dose in Thai patients[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2017, 73(8): 973-980. DOI: 10.1007/s00228-017-2265-8.

[7] Alrashid MH, Al-Serri A, Alshemmari SH, *et al*. Association of genetic polymorphisms in the VKORC1 and CYP2C9 genes with warfarin dosage in a group of Kuwaiti individuals[J]. Mol Diagn Ther, 2016, 20(2): 183-190. DOI: 10.1007/s40291-016-0190-7.

[8] Liu R, Cao J, Zhang Q, *et al*. Clinical and genetic factors associated with warfarin maintenance dose in northern Chinese patients with mechanical heart valve replacement[J]. Medicine (Abingdon), 2017, 96(2): e5658. DOI: 10.1097/md.0000000000005658.

[9] Zhang Y, Zheng Z, Liang X, *et al*. Effect of amiodarone on the warfarin in different CYP2C9 and VKORC1 status of 207 inpatients[J]. Pharm Sci, 2014, 23(3): 190-193. DOI: 10.5246/jcps.2014.03.026.

[10] Leonard CE, Brensinger CM, Bilker WB, *et al*. Gastrointestinal bleeding and intracranial hemorrhage in concomitant users of warfarin and antihyperlipidemics[J]. Int J Cardiol, 2016, 228: 761-770. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.11.245.

[11] Shin D, Yoon D, Lim SG, *et al*. Comparison of the risk of gastrointestinal bleeding among different statin exposures with concomitant administration of warfarin: electronic health record-based retrospective cohort study[J]. PLoS One, 2016, 11(7): e0158130. DOI: 10.1371/journal.pone.0158130.

[12] Juurlink DN. Drug interactions with warfarin: what clinicians need to know[J]. CMAJ, 2007, 177(4): 369-371. DOI: 10.1503/cmaj.070946.

[13] 王晓蕊，毛静远. 中药影响华法林抗凝作用的研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(20): 2379-2383. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1349.2016.20.013.
Wang XR, Mao JY. Review on the effects of Chinese herb on warfarin anticoagulation[J]. Chin J Integr Med Cardio-Cerebrovasc Dis, 2016, 14(20): 2379-2383. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1349.2016.20.013.

[14] 庄伟，孙楠，王剑，等. 中药临床药师在华法林与中药联合应用中的作用及体会[J]. 中国药师, 2019, 22(6): 1072-1075, 1087. DOI: 10.3969/j.issn.1008-049X.2019.06.019.
Zhuang W, Sun N, Wang J, *et al*. Role and experience of clinical pharmacist in the combination of warfarin and traditional Chinese medicine[J]. China Pharm, 2019, 22(6): 1072-1075, 1087. DOI: 10.3969/j.issn.1008-049X.2019.06.019.

[15] Leblanc C, Dubé MP, Presse N, *et al*. Avoidance of vitamin K-rich foods is common among warfarin users and translates into lower usual vitamin K intakes[J]. J Acad Nutr Diet, 2016, 116(6): 1000-1007. DOI: 10.1016/j.jand.2015.12.023.

[16] Voelker R. Green vegetables, herbs, and oils may help stabilize patients taking warfarin[J]. JAMA, 2019, 322(12): 1128-1129. DOI: 10.1001/jama.2019.13060.

[17] Podszun M, Frank J. Vitamin E-drug interactions: molecular basis and clinical relevance[J]. Nutr Res Rev, 2014, 27(2): 215-231. DOI: 10.1017/s0954422414000146.

[18] Nathisuwan S, Dilokthornsakul P, Chaiyakunapruk N, *et al*. Assessing evidence of interaction between smoking and warfarin: a systematic review and meta-analysis[J]. Chest, 2011, 139(5): 1130-1139. DOI: 10.1378/chest.10-0777.

[19] Panchenko E, Kropacheva E, Dobrovolsky A, *et al*. CYP2C9 and VKORC1 genotyping for the quality of long-standing warfarin treat-

ment in Russian patients[J]. Pharmacogenomics J, 2020, 20(5): 687-694. DOI: 10.1038/s41397-020-0157-2.

[20] Gage BF, Bass AR, Lin H, *et al*. Effect of genotype-guided warfarin dosing on clinical events and anticoagulation control among patients undergoing hip or knee arthroplasty: the GIFT randomized clinical trial[J]. JAMA, 2017, 318(12): 1115-1124. DOI: 10.1001/jama.2017.11469.

[21] 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. DOI: 10.1007/s00228-007-0381-6.

[22] Takeuchi M, Kobayashi T, Biss T, *et al*. CYP2C9, VKORC1, and CYP4F2 polymorphisms and pediatric warfarin maintenance dose: a systematic review and meta-analysis[J]. Pharmacogenomics J, 2020, 20(2): 306-319. DOI: 10.1038/s41397-019-0117-x.

[23] Auton A, Brooks LD, Durbin RM, *et al*. A global reference for human genetic variation[J]. Nature, 2015, 526(7571):68-74. DOI: 10.1038/nature15393.

[24] 管文燕, 徐航, 叶庆. 基因型指导我国汉族人群华法林稳定治疗剂量预测模型的验证及评价[J]. 中国药房, 2016, 27(11): 1445-1450.
Guan WY, Xu H, Ye Q. Verification and evaluation of genotype-guided warfarin maintenance dose prediction model for Chinese Han population[J]. China Pharm, 2016, 27(11): 1445-1450.

[25] Ohara M, Suzuki Y, Shinohara S, *et al*. Differences in warfarin pharmacodynamics and predictors of response among three racial populations[J]. Clin Pharmacokinet, 2019, 58(8):1077-1089. DOI: 10.1007/s40262-019-00745-5.

[26] Pratt VM, Cavallari LH, Del Tredici AL, *et al*. Recommendations for clinical warfarin genotyping allele selection: a report of the association for molecular pathology and the college of American pathologists[J]. J Mol Diagn, 2020, 22(7):847-859. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2020.04.204.

[27] Scott SA, Khasawneh R, Peter I, *et al*. Combined CYP2C9, VKORC1 and CYP4F2 frequencies among racial and ethnic groups[J]. Pharmacogenomics, 2010, 11(6): 781-791. DOI: 10.2217/pgs.10.49.

[28] Hernandez W, Gamazon ER, Aquino-Michaels K, *et al*. Integrated analysis of genetic variation and gene expression reveals novel variant for increased warfarin dose requirement in African Americans[J]. J Thromb Haemost, 2017, 15(4): 735-743. DOI: 10.1111/jth.13639.

[29] Hamadeh IS, Shahin MH, Lima SM, *et al*. Impact of GGCX, STX1B and FPGS polymorphisms on warfarin dose requirements in European-Americans and Egyptians[J]. Clin Transl Sci, 2016, 9(1):36-42. DOI: 10.1111/cts.12385.

[30] Pirmohamed M, Burnside G, Eriksson N, *et al*. A randomized trial of genotype-guided dosing of warfarin[J]. N Engl J Med, 2013, 369(24): 2294-2303. DOI: 10.1056/NEJMoa1311386.

[31] Do EJ, Lenzini P, Eby CS, *et al*. Genetics informatics trial (GIFT) of warfarin to prevent deep vein thrombosis (DVT): rationale and study design[J]. Pharmacogenomics J, 2012, 12(5): 417-424. DOI: 10.1038/tpj.2011.18.

[32] Hao Y, Yang J, Zheng X, *et al*. Chinese patients with heart valve replacement do not benefit from warfarin pharmacogenetic testing on anticoagulation outcomes[J]. Ther Drug Monit, 2019, 41(6): 748-754. DOI: 10.1097/FTD.0000000000000664.

[33] Jiang HH, Liu J, Wang YC, *et al*. The impact of gene polymorphisms on anticoagulation control with warfarin[J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2018, 24(4): 640-646. DOI: 10.1177/1076029617703483.

[34] Shendre A, Brown TM, Liu N, *et al*. Race-specific influence of CYP4F2 on dose and risk of hemorrhage among warfarin users[J]. Pharmacotherapy, 2016, 36(3): 263-272. DOI: 10.1002/phar.1717.

[35] Bourgeois S, Jorgensen A, Zhang EJ, *et al*. A multi-factorial analysis of response to warfarin in a UK prospective cohort[J]. Genome Med, 2016, 8(1): 2. DOI: 10.1186/s13073-015-0255-y.

[36] 齐光照, 薄惠, 王维杰. 中原地区汉族和回族中国人群CYP2C9~*3、VKORC1-1639G>A和CYP4F2~*3的遗传多态性[J]. 山西医科大学学报, 2017, 48(12): 1265-1272. DOI: 10.13753/j.issn.1007-6611.2017.12.014.
Qi GZ, Bo H, Wang WJ. Genetic polymorphisms of CYP2C9*3, VKORC1-1639G > A and CYP4F2*3 among Han and Hui Chinese populations of central China[J]. J Shanxi Med Univ, 2017, 48(12): 1265-1272. DOI: 10.13753/j.issn.1007-6611.2017.12.014.

[37] Ndadza A, Cindi Z, Makambwa E, *et al*. Warfarin dose and CYP2C gene cluster: an African ancestral-specific variant is a strong predictor of dose in black south African patients[J]. OMICS, 2019, 23(1): 36-44. DOI: 10.1089/omi.2018.0174.

[38] Li W, Zhao P, Chen L, *et al*. Impact of CYP2C9, VKORC1, ApoE and ABCB1 polymorphisms on stable warfarin dose requirements in elderly Chinese patients[J]. Pharmacogenomics, 2020, 21(2): 101-110. DOI: 10.2217/pgs-2019-0139.

[39] Chung JE, Chang BC, Lee KE, *et al*. Effects of NAD(P)H quinone oxidoreductase 1 polymorphisms on stable warfarin doses in Korean patients with mechanical cardiac valves[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2015, 71(10): 1229-36. DOI: 10.1007/s00228-015-1915-y.

(编辑: 和雨璇)