

文章编号 1006-8147(2017)06-0525-05

论著

瓣膜置换术后华法林稳定剂量预测模型研究

戴健行¹,白云鹏²,陈庆良²,毛用敏³,刘建实²

(1.天津医科大学研究生院,天津 300070;2.天津市胸科医院心脏外科,天津 300350;3.天津市胸科医院心血管病研究所,天津 300350)

摘要 目的:研究瓣膜置换术后 CYP2C9*2、CYP2C9*3、CYP4F2、GGCX、VKORC1-1173、VKORC1-1639 基因多态性及人口学、临床因素对瓣膜置换术后华法林稳定剂量的影响,建立华法林稳定剂量的预测模型。方法:收集 226 例瓣膜置换患者,提取 DNA,设计引物,应用聚合酶链式反应(PCR)技术扩增上述位点基因,应用酶切技术,以特定内切酶切出相关基因,以电泳显示最终结果,得出目标 DNA 基因序列,回顾追踪患者服药剂量、临床资料、人口学特征,并长期监测其国际标准化比值(INR),结合有无出血、血栓形成,得出瓣膜置换术后华法林稳定剂量预测模型。结果:得出华法林稳定剂量预测模型: $Y=2.131-1.816VKORC1-1173+0.369GGCX+1.529BSA-0.013Age(V1173 \text{ 当基因型为 AA 型时,取 1,非 AA 型取 0,当 GGCX 为 GT 型时取 1,非 GT 型取 0,BSA 单位为 } m^2, \text{Age 单位为岁})$ 。华法林稳定剂量与体表面积、年龄、VKORC1-1173、GGCX 基因型相关,与 CYP2C9*2、CYP2C9*3、CYP4F2、VKORC1-1639 无明显线性关系。结论:VKORC1-1173 的 AA 基因型与年龄及华法林稳定剂量呈负相关,而 GGCX 的 GT 基因型与体表面积及华法林稳定剂量呈正相关。

关键词 华法林;基因多态性;临床因素;人口学因素

中图分类号 R969.3

文献标志码 A

Study on prediction model of stable dosage of warfarin after valve replacement

DAI Jian-xing¹, BAI Yun-peng², CHEN Qing-liang², MAO Yong-min³, LIU Jian-shi²

(1. Graduate School, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; 2. Department of Cardiac Surgery, Tianjin Chest Hospital, Tianjin 300350, China; 3. Institute of Cardiovascular Diseases, Tianjin Chest Hospital, Tianjin 300350, China)

Abstract Objective: To study the effects of CYP2C9*2, CYP2C9*3, CYP4F2, GGCX, VKORC1-1173, VKORC1-1639 gene polymorphisms and the effects of demographic and clinical factors on the stable dose of warfarin after valve replacement, and to establish a prediction model of stable dose of warfarin. **Methods:** 226 patients with valve replacement were enrolled in this study. Extract DNA, Primers were designed and amplified by polymerase chain reaction (PCR) and the endogenous gene was digested with specific endonuclease. The specific results were obtained by electrophoresis. The target DNA gene sequence was obtained. The patient's dose, clinical data and demographic characteristics and the INR were tracked. With or without presence bleeding and thrombosis, Warfarin stable dose prediction model was inferred after valve replacement. **Results:** The prediction model of warfarin was obtained: $Y = 2.131 - 1.816VKORC1-1173 + 0.369GGCX + 1.529BSA - 0.013Age$ (VKORC1-1173 When the genotype is AA type, take 1, non-AA to take 0, when GGCX for the GT type 1, non-GT take 0, BSA unit is m^2 , Age unit is year). The stable dose of warfarin was not strongly correlated with the expression of CYP2C9*2, CYP2C9*3, CYP4F2 and VKORC1-1639, and was related to the body surface area, age, VKORC1-1173 and GGCX genotype. **Conclusion:** The AA genotype of VKORC1-1173 and age could be negatively correlated with warfarin stable dose, while GT genotype of GGCX and BSA may have a positive correlation with the stable dose of warfarin.

Key words warfarin; gene polymorphism; clinical factors; demographic factors

心脏瓣膜病为常见的心脏疾病,病因多种,其中我国以风湿性炎症为主,心脏瓣膜置换手术为目前心脏瓣膜疾病最有效的治疗手段,其以显著的矫正瓣膜结构病变,从而解决瓣膜病变导致的血流动力学改变。然而人工瓣膜增加了患者血栓形成及栓塞发生的概率^[1],因此抗凝药物是必要的,目前心脏瓣膜置换患者术后拔除引流管后一般选用华法林抗凝^[2],华法林为香豆素类口服抗凝药,通过抑制维

生素 K 环氧化物还原酶,从而阻断有活性的还原型维生素 K 的形成。凝血因子 II、VII、IX、X 与维生素 K 进行羧化反应^[3],华法林使这些凝血因子停留在前体阶段从而达到抗凝目的。华法林为目前临床应用最多的瓣膜置换术后抗凝药,有效防止栓塞的发生,显著减少术后并发症。然而,华法林安全范围狭窄,剂量存在明显个体差异,容易被各种因素影响^[4],目前临床应用华法林达到稳定剂量,主要采用初始剂量后持续监测国际标准化比值(INR),并调整华法林用量,达到目标 INR 范围,以达到提高华法林临

作者简介 戴健行(1991-),男,硕士在读,研究方向:心胸外科;通信作者:刘建实,E-mail: liujianshi135@163.com。

床用药的安全性及有效性。国内外建立了较多华法林剂量预测模型,其中以 Ohno 模型^[5]和 IWPC 模型^[6]较为成熟,IWPC 是目前为止样本量最大的模型,收集了 4 043 例来自不同国家和不同种族的患者。多项大样本多中心试验结果证实,在维持有效剂量和减少出血及血栓相关并发症发面,应用基于基因多态性的预测模型优于临床用药模型^[7]。然而目前华法林稳定剂量预测模型,收集的多为欧美人群的基因型,与中国汉族人群基因型差异较大,且汉族人群华法林预测模型纳入的影响因素较少,本研究通过纳入患者 CYP2C9、CYP4F2、GGCX、VKORC1-1173、-1639 基因多态性及多项临床指标,试图建立更准确且全面的汉族人群华法林稳定剂量预测模型,为临床华法林个体化给药及合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取天津市胸科医院 2012 年 10 月 15 日-2014 年 12 月 20 日 226 例生物瓣膜置换患者,术后应用华法林抗凝治疗,其中失访及数据不完善者 6 例。纳入标准:(1)18 岁以上行瓣膜置换手术患者术后至少服用华法林行抗凝治疗 3 月以上,并接受正规抗凝监测的患者;(2)既往无出血性疾病史,无严重肝肾功能不全疾病;(3)患者或监护人同意研究方案、临床和随访的时间,并签署伦理委员会批准后的书面知情同意书;(4)随访资料完整。排除标准:(1)不符合纳入标准者;(2)依从性不好,连续中断两次以上随访,或无正当理由停药华法林者;(3)资料不全者。

1.2 试验方法 (1)DNA 提取,抽取空腹 12 h 后的外周静脉血 2 mL 经乙二胺四乙酸抗凝,用 DNA 提取试剂盒提取,提取的 DNA 置于-20℃环境下保存。(2)建立 PCR 反应体系,加入无菌蒸馏水 180 μL, Dntp、缓冲液、DNA 聚合酶混合的 MIX 液 200 μL,

上下游引物各 8 μL,各基因位点上下游引物详见表 1,充分混匀后,分装至试剂管内。(3)分装样本 DNA,将 DNA 试剂盒从-20℃冰箱中取出后充分解冻混匀,从样本中抽取 30 μL 模板 DNA,将剩余 DNA 继续冷存,防止试验过程中反复操作发生污染,分装至试剂管中,并标记号码。(4)从 30 μL 中取出 1 μL 模板 DNA,加入 PCR 反应体系中,充分混匀。(5)上样,加入 PCR16 孔仪中,设定反应程序,94℃下变性,退火,各基因型退火温度见表 2,72℃下延长,反应重复 35 个循环,最后在 4℃保存。(6)PCR 产物应用电泳荧光反应,测定 PCR 反应产物是否可靠。(7)若电泳结果不符合设定的长度,则重新设计 PCR 反应体系,直到 PCR 反应体系正确,若电泳结果显示 PCR 产物可靠,加入酶切反应体系,取水 55 μL,BUFFER 30 μL,相应内切酶 16 μL,各基因位点相应内切酶详见表 2,充分混匀后分装至 15 个试剂管中。(8)在酶切反应体系中加入 12 μL PCR 反应产物,充分混合后离心,置于 37℃温水浴 1 h。(9)取出酶切产物,上琼脂糖凝胶电泳,各基因型对应琼脂糖凝胶浓度见表 2,根据电泳成像,得出相应的 DNA 序列。(10)完成全部样本后,每隔 20 个样本抽取样本重测,验证试验准确性。

1.3 统计学方法 采用 SPSS20.0 统计软件包进行各项统计分析,对于符合正态性分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布计量资料采用中位数(M)表示,计数资料用频数、频率表示;研究对象 Hardy-Weiberg 遗传平衡定律的符合程度、组间基因型及等位基因频率等技术资料的比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义,采用多元线性回归建立华法林稳定剂量与各因素的关系,其中基因型及性别等分类变量,采用设置虚拟变量的方法带入线性回归方程。

表 1 各基因位点上下游引物

Tab 1 Upstream and downstream primers for each locus

引物	VKORC1-1173	VKORC1-1639	CYP2C9*2	CYP2C9*3	CYP4F2	GGCX
上游引物	5'-TGGATTGATTGA GGATGCTGTC-3'	5'-GGCCAGGCTTG CTTAAACTCC-3'	5'-CAGCAATGGA GAAATGGAAG-3'	5'-GTCTTATCAGCT AAAGTCCAGG-3'	5'-ACATTGTGCT CCCAGACG-3'	5'-ATCCGTTTCCT TTCTAAGTCC-3'
下游引物	5'-AGGGGAGGATA GGTCACTG-3'	5'-TTCCAGGGATTCA TGCATGCAGGGAC-3'	5'-TCCAGTAAGGTCA GTGATATGG-3'	5'-TTTAATGTCACA GGTCACTGC-3'	5'-ATCAACCCG TTCCACCT-3'	5'-ATCCGTTTCCT TTCTAAGTCC-3'

表 2 实验条件

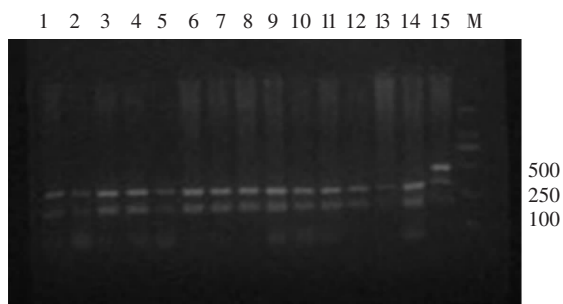
Tab 2 Experimental conditions

指标	VKORC1-1173	VKORC1-1639	CYP2C9*2	CYP2C9*3	CYP4F2	GGCX
限制性内切酶	HinfI 酶	MSPI 酶	Avail 酶	Vsil 酶	PvuII 酶	MbiI 酶
退火温度/℃	62	60	62	63	55	60
琼脂糖胶浓度/%	2	2	2	4	4	3

2 结果

2.1 患者人口学数据及相关临床资料 完成随访且数据完整的患者共 188 例(失访患者 6 例,数据不完整患者 32 例),其中女性患者 99 例,占 52.7%,男性患者 89 例,占 47.3%;年龄(57.81 ± 7.46)岁,身高(165.32 ± 7.213)cm,体质量(66.37 ± 10.689)kg;AVR 单瓣 39 例,MVR 单瓣 40 例,TVR 单瓣 3 例,双瓣置换或合并三尖瓣修复或合并其他手术诸如冠脉搭桥术、射频消融术共 106 例。

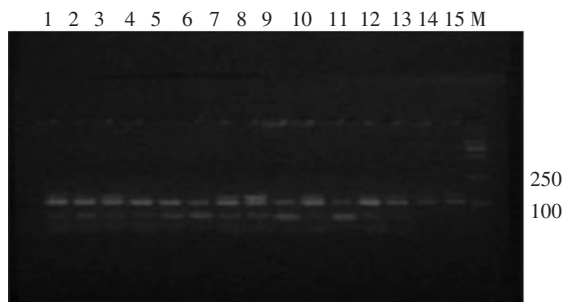
2.2 酶切琼脂糖凝胶电泳成像结果 见图 1~6。



完全被 Avail 内切酶切开的为 *1/*1 基因型纯合子,未完全被 Avail 酶切开的为 *1/*2 杂合子,其中 1-14 号样本为 *1/*1 基因型纯合子,15 号样本为 *1/*2 杂合子,M 为 marker

图 1 CYP2C9*2 酶切产物电泳凝胶图片

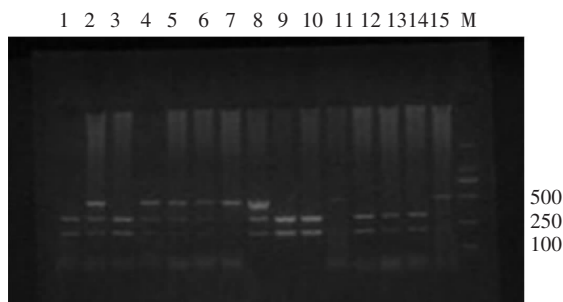
Fig 1 CYP2C9*2 digestion product electrophoresis gel



完全被 VsiI 内切酶切开的为 *1/*1 基因型纯合子,未完全被 VsiI 内切酶切开的为 *1/*3 基因型杂合子,9 号样本为 *1/*1 基因型纯合子,其余样本为 *1/*3 杂合子,M 为 marker

图 2 CYP2C9*3 酶切产物电泳凝胶图片

Fig 2 CYP2C9*3 digestion product electrophoresis gel

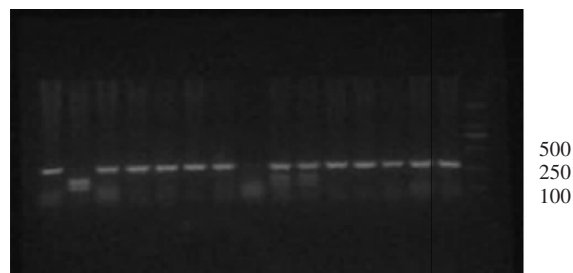


完全被 PvuII 酶内切酶切开的为 CC 基因型纯合子,未完全被 PvuII 酶内切酶切开的为 CT 基因型杂合子,未被切开的为 TT 型纯合子,其中 1,3,9,10,12-14 号样本为 CC 基因型纯合子,2,4-6,8 号样本为 CT 基因型杂合子,其余为 TT 型纯合子

图 3 CYP4F2 酶切产物电泳凝胶图片

Fig 3 CYP4F2 digestion product electrophoresis gel

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 M

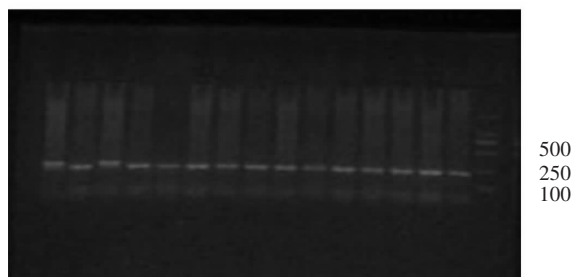


完全未被 MSPI 内切酶切开的为 AA 基因型纯合子,完全被 MSPI 内切酶切开的为 GG 基因型纯合子,未完全被 MSPI 内切酶切开的为 AG 基因型杂合子,1,3-7,11-15 号样本为 AA 基因型纯合子,2 号样本为 GG 基因型纯合子,9-10 号样本为 AG 基因型杂合子

图 4 VKORC1-1639 酶切产物电泳凝胶图片

Fig 4 VKORC1-1639 digestion product electrophoresis gel

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 M

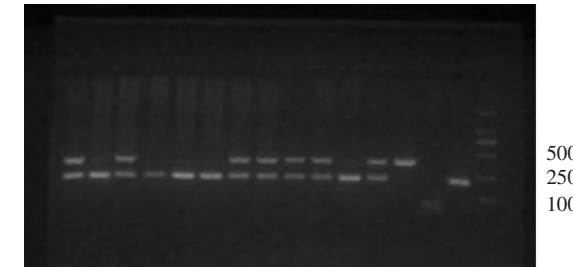


完全被 HinfI 内切酶切开的为 TT 基因型纯合子,未完全被 HinfI 内切酶切开的为 TC 基因型杂合子,完全未被 HinfI 内切酶切开的为 CC 基因型纯合子。2,4-15 号样本为 TT 基因型纯合子,1,3 号样本为 CT 基因型纯合子

图 5 VKORC1-1173 酶切产物电泳凝胶图片

Fig 5 VKORC1-1173 digestion product electrophoresis gel

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 M



完全未被 MbiI 内切酶切开的为 TT 基因型纯合子,完全被 MbiI 内切酶切开的为 GG 基因型纯合子,未完全被 MbiI 内切酶切开的为 GT 基因型杂合子。13 号样本为 TT 基因型纯合子,2,4-6,11,15 号样本为 GG 基因型纯合子,1,3,7-10,12 号样本为 GT 基因型杂合子

图 6 GGCX 酶切产物电泳凝胶图片

Fig 6 GGCX digestion product electrophoresis gel

2.3 CYP2C9、CYP4F2、GGCX、VKORC1-1173、-1639 基因型频数、频率及等位基因频率

2.3.1 188 例患者中 VKORC1-1639G>A 基因型分布为:AA 型、AG 型、GG 型分别占 166、21、1 例,分别占 88.3%、11.2%、0.05%;等位基因频率分别为:

93.9%和 6.1%。

2.3.2 VKORC1-1173C>T 基因型分布为: TT、TC、CC 分别占 159、28、1 例, 分别占 84.6%、14.9%、0.05%, 等位基因频率分别为 93.9%和 6.1%。

2.3.3 CYP2C9*3 基因型分布为: *1/*1、*1/*3、*3/*3 分别占 173、15、0 例, 分别占 92%、8%、0%, 等位基因频率分别为 96%和 4%。

2.3.4 CYP2C9*2 基因型分布为: *1/*1、*1/*2、*2/*2 分别占 186、2、0 例, 分别占 98.9%、1.1%、0%, 等位基因频率分别为 99.5%、0.5%。

2.3.5 CYP4F2(rs2108622)基因型分布为: CC、CT、TT 分别占 106、69、13 例, 分别占 56.4%、36.7%、6.9%, 等位基因频率分别为: 74.7%、25.3%。

2.3.6 GGCX (rs6738645) 基因型分布为: TT、GT、GG 分别占 78、94、16 例, 分别占 41.5%、50.0%、8.5%, 等位基因频率分别为: 66.5%、33.5%。

2.3.7 经检验各组基因型频率差异无统计学意义 ($P>0.05$), 符合 Hardy-Weiberg 遗传平衡定律, 样本具有群体代表性, 详见表 3。 $Y=2.131-1.816VKORC1-1173+0.369GGCX+1.529BSA-0.013Age$ (V1173 当基因型为 AA 型时, 取 1, 非 AA 型取 0, 当 GGCX 为 GT 型时取 1, 非 GT 型取 0, BSA 单位为 m^2 , Age 单位为岁), $P<0.05$, 说明逐步拟

合的多元线性方程差异有统计学意义, 由方程可知, V1173、GGCX 基因, 年龄, 体表面积与华法林稳定剂量呈线性关系, 见表 4。

表 3 Hardy-Weiberg 遗传平衡定律检验结果

Tab 3 Hardy-Weinberg genetic balance law test results

基因	基因型	实际值	理论值	χ^2	P
VKORC1-1173	TT 型	159	165.8	0.00	1.00
	TC+CC 型	29	22.2		
VKORC1-1639	AA 型	166	165.8	0.00	1.00
	AG+GG 型	22	22.2		
CYP2C9*2	*1/*1	173	173.3	0.76	0.68
	*1/*2+*2/*2	15	14.7		
CYP2C9*3	*1/*1	186	186.3	0.00	1.00
	*1/*3+*3/*3	2	1.7		
CY4F2	CC	106	104.9	0.94	0.48
	CT	69	71.1		
	TT	13	12.0		
GGCX	TT	78	83.1	0.98	0.76
	GT	94	83.8		
	GG	16	21.1		

因 VKORC1-1173CC 基因型、VKORC1-1639GG 基因型数量都为 1, 小于 5, 故分别与 TC、AG 基因型合并, 各基因型频率无统计学差异 ($P>0.05$), 符合 Hardy-Weiberg 遗传平衡定律检验

表 4 多元线性分析结果

Tab 4 Multivariate linear analysis results

模型	非标准化系数		标准系数		t	Sig.	B 的 95.0%置信区间	
	B	标准误差	试用版				下限	上限
(常量)	2.131	1.074			1.985	0.049	0.012	4.250
J	0.369	0.186	0.230		1.980	0.049	0.001	0.736
A	-1.816	0.683	-0.818		-2.657	0.009	-3.165	-0.467
BSA	1.529	0.349	0.319		4.388	0.000	0.841	2.217
年龄	-0.013	0.007	-0.124		-1.981	0.049	-0.027	0.000

B: 偏回归系数, J、A 分别为虚拟变量 GGCX 基因型为 GT 时、VKORC1-1173 基因型为 AA 时, 上述 4 种因素与华法林稳定剂量的线性关系都有意义 ($P<0.05$)

3 讨论

3.1 临床因素及人口学因素对华法林稳定剂量的影响 本研究指出年龄与华法林剂量呈负相关, 可能与随着年龄增长, 肝脏及肾脏代谢药物功能下降, 华法林药物清除率降低有关。BSA[体表面积(m^2)= $0.0061 \times \text{身高}(\text{cm}) + 0.0128 \times \text{体质量}(\text{kg}) - 0.1529$]与华法林剂量呈正相关, 由公式中可得知, 身高、体质量决定了 BSA, 且体质量的影响较大, 因此可认为体质量较大程度上决定了 BSA 对华法林稳定剂量的影响, 而多项研究也证实了这种观点^[8-9], 如谢爽等^[10]收集整理的 192 名心脏瓣膜置换术后华法林

稳定剂量的影响因素, 证明了身高及体质量与华法林稳定剂量呈正相关, Wen 模型^[11]也证实体表面积与华法林稳定剂量呈正相关。本研究中是否服用胺碘酮及性别对华法林稳定剂量无明显影响, 也有研究认为胺碘酮延缓华法林在体内代谢, 因而增强华法林的抗凝效果, 提示同时服用两种药物时, 可减少华法林的摄入量^[12], 而性别在不同研究中对华法林剂量影响亦有不同表现^[13-14], 需要更大样本的进一步研究来证实此两种因素对华法林稳定剂量的影响。

3.2 基因型对华法林稳定剂量的影响 本研究指出当 VKORC1-1173 基因型为 AA 型时, 华法林稳定

剂量明显降低,当 GGCX 为 GT 型时取 1,华法林稳定剂量有所提高,而 CYP*2、*3 及 V1639、CYP4F2 对华法林稳定剂量无明显影响。一般认为 CYP2C9 影响华法林 S 型异构体代谢,其基因型变异影响华法林代谢^[15-16],本研究提示 CYP2C9 变异率较低,不同于欧美人群基因型分布,对华法林剂量无明显影响。Wakamiya 等^[17]研究证实 VKORC1-1173 基因对华法林有显著影响,VKORC1-1173 为华法林的作用靶点,其变异明显影响华法林剂量,GGCX 具有催化凝血因子 γ 羧基化的作用,是影响华法林代谢的主要酶之一^[18],本研究亦证实其影响华法林稳定剂量。CYP4F2 在不同研究中对华法林稳定剂量影响表现不同^[19-20],需进一步研究。

本研究通过对瓣膜置换术后患者华法林剂量与临床及遗传因素进行线性回归分析,得出华法林稳定剂量的预测模型,期望能够指导患者个体化用药,减少出血及栓塞并发症,提高用药安全性。但限于样本量,本研究结果仍需更大样本研究验证及完善,以建立一个更完善的个体化用药指南,更好地为临床治疗服务。

参考文献:

- [1] 曹劝省. 心脏机械瓣膜置换术后抗凝治疗的安全性[J]. 中国现代药物应用, 2016, 10(2): 206
- [2] Wypasek E, Cieřla M, Suder B, et al. CYP2C9 polymorphism and unstable anticoagulation with warfarin in patients within the first 3 months following heart valve replacement[J]. Adv Clin Exp Med, 2015, 24(4): 607
- [3] Liu R, Zhang K, Gong Z Z, et al. Association of apolipoprotein E (APOE) polymorphisms with warfarin maintenance dose in a northern Han Chinese population[J]. Lipids Health Dis, 2016, 15: 34
- [4] Ichihara N, Ishigami T, Umemura S. Effect of impaired renal function on the maintenance dose of warfarin in Japanese patients[J]. J Cardiol, 2015, 65(3): 178
- [5] Ohno M, Yamamoto A, Ono A, et al. Influence of clinical and genetic factors on warfarin dose requirements among Japanese patients[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2009, 65(11): 1097
- [6] Klein T E, Altman R B, Eriksson N, et al. Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data[J]. N Engl J Med, 2009, 360(8): 753
- [7] 刘俊,朱艳虹,栾家杰,等.汉族人群心脏瓣膜术后华法林个体化抗凝治疗模型的评价[J]. 中国医院药学杂志, 2014, 34(23): 2027
- [8] Liang R J, Li L, Li C L, et al. Impact of CYP2C9*3, VKORC1-1639, CYP4F2rs2108622 genetic polymorphism and clinical factors on warfarin maintenance dose in Han-Chinese patients[J]. J Thromb Thrombolysis, 2012, 34(1): 120
- [9] Tatarunas V, Lesauskaite V, Veikutiene A, et al. The effect of CYP2C9, VKORC1 and CYP4F2 polymorphism and of clinical factors on warfarin dosage during initiation and long-term treatment after heart valve surgery[J]. J Thromb Thrombolysis, 2014, 37(2): 177
- [10] Wen M S, Lee M, Chen J J, et al. Prospective study of warfarin dosage requirements based on CYP2C9 and VKORC1 genotypes[J]. Clin Pharmacol Ther, 2008, 84(1): 83
- [11] 谢爽,刘红,娄莹,等.胺碘酮对心脏瓣膜置换患者华法林初始服药 1 周内抗凝效果的研究[J]. 中国药理学杂志, 2010, 45(8): 593
- [12] Alzubiedi S, Saleh M I. Pharmacogenetic-guided warfarin dosing algorithm in African-Americans[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2016, 67(1): 86
- [13] Dhanda D S, Guzauskas G F, Carlson J J, et al. Are evidence standards different for genomic-vs. clinical-based precision medicine? - A quantitative analysis of individualized warfarin therapy[J]. Clin Pharmacol Ther, 2017 [Epub ahead of print]
- [14] Johnson J A, Caudle K E, Gong L, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium (cpic) guideline for pharmacogenetics-guided warfarin dosing: 2017 update[J]. Clin Pharmacol Ther, 2017 [Epub ahead of print]
- [15] Poór M, Boda G, Needs P W, et al. Interaction of quercetin and its metabolites with warfarin: Displacement of warfarin from serum albumin and inhibition of CYP2C9 enzyme[J]. Biomed Pharmacother, 2017, 88: 574
- [16] Wakamiya T, Hosokaki T, Tsujimoto S I, et al. Erratum to: effect of VKORC1, CYP2C9, CYP4F2, and GGCX gene polymorphisms on warfarin dose in Japanese pediatric patients[J]. Mol Diagn Ther, 2016, 20(5): 501
- [17] 蒋年新,居海宁,江冰,等. CYP2C9、CYP4F2、GGCX 和 VKORC1 基因多态性对房颤患者华法林使用剂量的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(7): 574
- [18] Gaikwad T, Ghosh K, Avery P, et al. Warfarin dose model for the prediction of stable maintenance dose in Indian patients[J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2017 [Epub ahead of print]
- [19] Kudzi W, Ahorhorlu S Y, 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

(2017-02-19 收稿)