

华法林的基因组学研究进展

杨 剑, 缪丽燕¹

苏州大学附属第一医院心内科,¹ 临床药理研究室, 苏州 215006, 江苏

摘要 华法林是临床上广泛使用的香豆素类口服抗凝血药, 其狭窄的抗凝治疗指数范围和抗凝不当所致的并发症一直困扰着临床医生, 如何合理使用已经成为一个难题。近年来随着分子生物学的快速发展, 研究发现药动力学和药效学多个相关基因的多态性造成了个体差异, 影响了华法林的使用剂量。本文综述了药物基因组学研究在华法林使用中的国内外最新进展, 为华法林个体化使用提供参考依据。

关键词 华法林; 药物基因组学; 基因多态性

中图分类号: R969; R966

文献标识码: A

文章编号: 1009-2501(2006)12-1326-06

华法林(warfarin)是20世纪40年代美国Wisconsin大学合成的香豆素类口服抗凝血药, 目前被广泛应用于多种疾病的抗凝治疗, 如瓣膜病、瓣膜置换、非瓣膜病性房颤、电复律、冠心病、肺栓塞和深静脉血栓形成等^[1]。临床常以凝血酶原时间(PT)及国际标准化比率(INR)作为其抗凝监测指标。但华法林在临床使用过程中, 临床疗效和不良反应个体差异很大, 剂量很难掌握, 即使很小的剂量也可能会导致血栓或出血。有研究者对华法林的个体化用药做过一些尝试, 如应用多元线性回归和计算机编程来预测个体华法林维持剂量的尝试, 最终结果都不令人满意。近年来随着分子生物学领域的快速发展, 给华法林个体化用药提供了初步的量化, 结合定量方法学的研究(如Bayesian法和PK-PD模型等),

相信将会给华法林临床个体化用药带来希望。

与华法林个体反应差异相关的候选基因可分为两类: 一类决定药物代谢动力学, 包括编码药物代谢酶和负责转运的基因, 如细胞色素P450、有机阴离子转运子等; 另一类影响药物效应动力学, 主要为编码药物作用的靶点、血浆转运蛋白等, 如VKORC1、载脂蛋白E。

1 华法林药代动力学相关的基因多态性

1.1 细胞色素P450的特性及其基因表达 细胞色素P450是存在于肝细胞的内质网、线粒体和微粒体中的氧化酶, 主要对药物及其他代谢产物进行氧化修饰。细胞色素P450的种类很多, 其基因被命名为CYP。华法林的代谢被认为是具有构象选择性的, 因为S-华法林和R-华法林是被不同的酶在不同的位点进行识别并经羟基化而生成不同的代谢产物。代谢R-华法林的同功酶主要有3A4、1A2和2C19、1A1, S-华法林的代谢主要由2C9和2A6催化, 其中2C9的催化作用占S-华法林代谢总数的80%~85%, 2C9构成了肝脏中近20%的CYP。目前研究较多的是CYP2C9和CYP2A6。

1.2 CYP2C9多态性分布及与华法林的关系 CYP2C9基因存在着多态性, 分为CYP2C9*1(Arg144Ile359), CYP2C9*2(Cys144Ile359), CYP2C9*3(Arg144Leu359), CYP2C9*4, CYP2C9*5, CYP2C9*6, CYP2C9*7至CYP2C9*13。发现最早, 研究最多的是CYP2C9*2型和CYP2C9*3型突变。CYP2C9基因变异有不同的分布, 人种差异非常明显。总体说来, 白种人中突变发生率高于黄种人和黑人, 而一些突变型只存在于某个或某几个人群中。在白种人中CYP2C9*2型发生率在10%以上, 意大利人达到12.5%, 亚洲人中这种变异非常稀少。CYP2C9*3型突变在白种人中发生率在7.5%~10%之间, 亚洲人中约3%左右^[2]。

2006-10-18收稿 2006-12-07修回

杨剑, 男, 硕士研究生, 研究方向: 心血管药理学。

Tel: 13913573737 E-mail: yangj2005059@126.com

缪丽燕, 通讯作者, 女, 博士, 副教授, 硕士生导师, 主要研究方向: 心血管药理学。

Tel: 0512-67780040 E-mail: miaoli@suzhou@yahoo.com

Kamali 等^[3]报道 CYP2C9 基因变异与华法林剂量的关系, 研究表明 CYP2C9 的多态性影响了华法林的剂量, 如纯合子 (*1 / *1, $n=74$) 所需剂量为 4.06 ± 1.72 mg, 杂合子 (*1 / *2, $n=30$) 为 3.63 ± 1.78 mg, 杂合子 (*1 / *3, $n=15$) 为 2.70 ± 1.36 mg。Siguet 等^[4]研究 CYP2C9 的多态性与华法林在老年病人中使用的剂量关系, 研究了 126 例年龄为 87 ± 6 岁的病人, 作者认为对华法林的剂量构成影响的为等位基因 2C9 *1 和 2C9 *2 的比例, 而 CYP2C9 的多态性对华法林的反应与年龄无关。在英国人群中, Aithal 等^[5]发现 CYP2C9 *2 和 CYP2C9 *3 这两个多态性等位基因在华法林低剂量需求人群中的发生率明显增加, 为正常人群的 6.25 倍, 这表明 CYP2C9 基因型与华法林的敏感性之间存在着很强的联系。Sanderson 等^[6]在他们对 CYP2C9 多态性系统的综述中指出在总共 11 个关于 CYP2C9 与华法林多态性的研究中有 20% 的病人有等位基因变异, 平均日华法林剂量 CYP2C9 *2 型减少了 $0.85 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ (减少 17%), CYP2C9 *3 型减少了 $1.92 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ (减少 37%), 作者提示测定 CYP2C9 的基因型在华法林的使用过程中有很大的意义。Maggliione 等人的研究也证实 CYP2C9 的多态性与华法林剂量的降低有关^[7-14]。中国人华法林代谢主要与 CYP2C9 *1 和 CYP2C9 *3 有关, 马量等^[15]报道 CYP2C9-Leu359 基因变异与华法林耐量和抗凝出血并发症的关系。报道表明 CYP2C9Ile359-Leu359 的突变会减慢 S-华法林的代谢, 突变的病人容易出现出血等并发症, 故突变的病人应用华法林的剂量要小。除了对外显子 3 和外显子 7 突变的报道之外, 也有关于外显子 4 的报道。李奇林等^[16]研究了 CYP2C9 基因的多态性对 30 名汉族心脏病患者华法林稳定维持量的影响。临床选取了 30 名瓣膜置换术且口服华法林至少一周的病人, 以 exon3、exon4 及 exon7 的目标片段为模板进行 PCR 扩增, 然后对扩增产物进行基因测序, 结果显示 30 名汉族心脏病患者在 CYP2C9 基因 exon4 的 584 位存在 AAA>TGG (Arg200Trp) 的杂合型突变, 其无突变的剂量组和可疑突变的剂量组所需华法林的剂量分别为 $47.06 \pm 12.82 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 和 $26.81 \pm 9.74 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 提示突变的所需剂量相对较低。Anskar 等^[17]报道了在中国病人中 CYP2C9 外显子 4 的突变对华法林剂量的影响。研究结果显示杂合的 Leu208Val 和纯合的 Val208 相对于纯合的 Leu208 所需的华法林的剂量要低, 而杂合的 Ile181Leu 比纯合的 Ile181 所需

更高的剂量。

1.3 CYP2A6 与华法林的关系 Freeman 等^[18]在临床研究发现 S-华法林的代谢不仅与 CYP2C9 有关, 还与 CYP2A6 有关。CYP2A6 也存在多态性, 即 CYP2A6 *1 (His160) 和 CYP2A6 *2 (Leu160)。在其研究对象中 CYP2A6 *2 约占 5%, 且全部伴有华法林代谢功能障碍。与经过体重调整的野生基因型相比, 表现有 CYP2C9 *2、CYP2C9 *3 或者是 CYP2A6 *2 的个体都与华法林的用药量减少相关联。

1.4 跨膜转运体家族 存在于小肠、肝脏和肾脏的跨膜转运体系是影响药动学另一重要因素, 决定了药物在小肠的吸收、组织内的分布和清除, 并称为三相生物转化。跨膜转运体家族根据功能分为 ABC 转运子家族 (MDR1), 有机阴离子转运子 (OATPS), 有机阳离子转运子 (OCTS), 二肽转运子 (PEPTS) 等。

MDR1 (ABCB1) 基因编码的 P-糖蛋白位于肝细胞、小肠上皮细胞顶膜及近端小管刷状缘, 负责将外源性物质转运出细胞。Wadelius 等^[19]研究了华法林敏感性与 ABCB1 的关系。他们分析了 201 个病人, 发现了一种包含外显子 26 3435T 的 ABCB1 单倍体在所需华法林低剂量的病人中过度表达, 表明了 P-糖蛋白在华法林的代谢过程中发挥了一定作用。

1.5 血浆蛋白变异与华法林的关系 华法林是高血浆蛋白结合率的药物, 达到 97%, 血浆蛋白变异引起血浆蛋白结构的改变也是影响华法林代谢的一个重要方面。白蛋白至少有 24 种变异, 目前已研究清楚的除正常白蛋白 (白蛋白 A)、变异型 B 外, 还有 Alb Canterbury (313Lys→Asn)、Alb Parklands (365Asp→His)、Alb Verona (570Glu→Lys)、Alb Nütgat (269Asp→Gly)、Alb Roma (321Glu→Lys)、Alb FDH (218His→Arg)、IRE2 (479Glu→Lys) 等。Kragh-Hansen 等^[20]研究华法林、水杨酸、地西洋等血浆蛋白结合率高的药物与多种白蛋白变异型的结合情况, 发现变异型 Alb Canterbury 和 Alb Parklands 与华法林、水杨酸、地西洋的亲和力比正常白蛋白显著降低, 变异型 Alb Verona 与药物结合与正常白蛋白相似。这些改变可能会导致游离药物浓度升高, 实验中控制药物/蛋白分子比与治疗时血浆药物/蛋白分子比相同时, 发现多数变异型能提高游离药物浓度 500%。Vestberg 等^[21]研究发现血浆蛋白羧基末端突变影响了华法林与血浆蛋白结合, 相比正常白蛋白结合率明显降低, 其相关性为 73% (Alb Milano Fast, Alb Vanves and Alb Catania) 或者 67% (Alb Venezia)。Watanabe 等^[22]研究白蛋白构象改变与华法林结合的关系, 白蛋白

有 I、II、III 结构域, 而每个结构域又有 A、B 两种亚型。华法林主要与 II A 结合, 其 II A 的结构改变影响了华法林的蛋白结合率。在此结构域中 Trp-214、Arg-218、Lys-199 和 His-242 的基因突变影响了华法林的结合, Trp-214、Arg-218 残基的基因突变使华法林的蛋白结合率下降, 而 Lys-199 和 His-242 的基因突变使华法林的蛋白结合率升高。

α_1 -酸性糖蛋白 (AGP) 主要与碱性药物结合, 也可少量与中性药物结合。AGP 有 3 重变异型, 即 A、F₁ 和 S。3 种变异型由两个不同的基因调控, 其中 F₁ 和 S 由同一基因的两个等位基因调控。研究表明, 不同的变异型与药物结合的亲和力不同, 主要表现在变异型 A 与变异型 F₁ 和 S 对药物的结合具有选择性。其中与华法林的结合的亲和力为 A 变异型小于 1, F₁ 和 S 的亲和力等于 1。由于变异型 A、F₁、S 在人群中的频率不同, 个体中 A、F₁、S 的含量也不相同, 这就导致了个体间 AGP 与药物的结合上的差异^[23]。

2 华法林药效学相关的基因多态性

2.1 VKORC1 与华法林的关系

含有 γ -谷氨酸残基的维生素 K 依赖性凝血因子 II、VII、IX、X, 以及蛋白 C 和 S, 必须经过维生素 K 依赖性羧化酶 (γ -谷氨酸羧化酶) 的羧化作用才能成为有活性的凝血因子。在羧化过程中, 耦联氢醌型维生素 K 被氧化成环氧化物维生素 K。华法林作为维生素 K 拮抗剂通过阻断维生素 K 还原, 使得含有谷氨酸残基的凝血因子 II、VII、IX、X, 以及蛋白 C 和蛋白 S 停留在没有抗凝血生物活性的前体阶段。这类蛋白与氧化失活的维生素 K 结合, 进一步阻碍维生素 K 环氧化物由环氧化物向氢醌型转变。氢醌型维生素 K 必须通过环氧化物维生素 K 被还原才能使维生素 K 依赖性凝血因子前体被持续羧化成有活性的凝血因子。体内环氧化物维生素 K 被还原为氢醌型维生素 K 由维生素 K 环氧化物还原酶复合体 (VKORC) 完成, 华法林主要是抑制该酶而产生作用。最近, 国外学者已经发现并认定其编码基因 (VKORC1)^[24, 25], 并且在华法林抵抗的病人中发现了四个不同的杂合错义突变^[24]。

目前 VKORC1 基因是研究的热点, 其多态性是影响个体之间、民族之间剂量差异的一个重要因素。Sønce 等^[26] 在目标 INR 为 2.0~3.0 下分析了 297 例病人的 VKORC1 基因型与华法林剂量的关系, 发现 VKORC1(-1639) GG 基因型的病人华法林的日需

要量比 GA 基因型和 AA 基因型要高。同样, Obayashi 等^[27] 研究 -1639G>A 多态性与华法林抗凝疗效的关系, 也发现 GA 基因型的病人所需华法林剂量 ($4.55 \pm 1.75 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$) 比 AA 基因型的病人 ($2.94 \pm 1.15 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$) 明显要高, VKORC1 基因多态性和 CYP2C9 基因多态性可分别解释个体之间华法林维持剂量差异的 16.5% 和 13.4%。Wadelius 等^[28] 研究显示 VKORC1 的单核苷酸多态性解释了 29%~30% 的华法林的剂量差异, 而 CYP2C9 只解释了 12% 的差异。D' Andrea 等^[29] 发现了 VKORC1 的两个单核苷酸多态性, 1173C>T (内含子) 和 3730G>A (3' 非翻译区), 平均华法林剂量为 C/C 型 ($n=540$) $6.2 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 、C/T 型 ($n=69$) $4.8 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 、T/T 型 ($n=24$) $3.5 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, VKORC1 和 CYP2C9 解释了 1/3 的华法林剂量的个体差异。Bodin 等^[30] 研究发现 VKORC1-1639G>A 或 1173C>T 和 CYP2C9 基因多态性解释了 50% 华法林的个体剂量, 因此测定这两个基因可以指导临床用药。Yuan 等^[31] 发现 VKORC1 启动子的多态性 (-1639G>A), 在 11 例华法林敏感的病人中 ($\leq 1.5 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$) 全为 AA 基因型, 在华法林抵抗的 5 个病人中或者为 AG 型或为 GG 型, 在 104 个随机选择的病人中 AA ($n=83$) 基因型所需的剂量 ($2.61 \pm 1.10 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$) 也低于 AG 或 GG 基因 ($n=21$) ($3.81 \pm 1.24 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$)。报道指出, 基因 CYP2C9 变异频率华人比高加索人低, 但华法林维持剂量却比高加索人低, 说明 CYP2C9 基因变异并不能解释民族之间华法林维持剂量的差异。AA 基因型频率在华人和高加索人之间的分布不同。华人中, AA 纯合子基因型占绝大多数 (82.1%), 而高加索人 AA 纯合子基因型频率却很低 (14.2%), AA 基因型频率在两族之间的差异与临床上发现的华法林维持剂量差异相一致。Veenstra 等^[32] 研究显示 86% VKORC1 的单倍体为 A 组 (主要为 H₁), 13% 的单倍体为 B 组 (主要为 H₇), 在 69 个病人中如果有一个带 B 组单倍体的所需华法林剂量 ($n=16$, $5.17 \pm 1.53 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$) 明显要高于不带 B 组中单倍体的 ($n=53$, $2.93 \pm 1.22 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$)。研究提示 VKORC1 的变异解释了 31% 的差异, 而 CYP2C9 解释了 7.9% 的差异。报道指出香港华人中 VKORC1 基因多态性是个体之间华法林维持剂量差异的决定因素。华人 AA 基因型频率比欧洲人高是华人华法林维持剂量比欧洲低的主要原因。Geisen 等^[33] 研究表明, VKORC1-1639G/A 基因多态性存在民族差异, 其基因多态性是民族之间华法林剂量差异的主要原因。Rieder 等

人也有类似的报道^[34-40]。

2.2 华法林与 VitK 循环相关的酶系的相关性

GGCX、mEH、GSTA1 是与 VitK 循环相关的酶,其基因多态性也影响了华法林的抗凝效果。Wadelius 等^[28]研究发现一个 GGCX SNP 在华法林的剂量要求上起了显著的效果。Loebstein 等^[41]研究表明在 100 个病人中 mEH T612C 分别为 75% 和 25%, GSTA1 T631G 分别为 73.5% 和 26.5%, GGCX G8762A 分别为 70.5% 和 29.5%, 除了 CYP2C9 具有明显的相关性外, mEH T612C 的纯合子比杂合子和野生型的所需华法林剂量要高, 分别为 7.5 ± 2.9 、 6.5 ± 4.2 、 $6.0 \pm 2.6 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 而其他的基因多态性没有明显的相关性, 研究提示除了 CYP2C9 之外, mEH T612C 表型的变异使华法林的剂量增加 50 mg/周。Rost 等^[42]研究发现了编码 GGCX 的基因的两个突变位点, 分别为在外显子 3 和外显子 11, Arg 485→Pro, 提示了错义突变影响了 GGCX 与前肽和 Vit K 结合位点, 在 Vit K 循环中起到了一定的作用。

2.3 载脂蛋白 E 与华法林的关系 载脂蛋白 E 在吸收脂溶性 Vit K 中扮演了重要的角色。等位基因 E₂、E₃、E₄ 是载脂蛋白 E 的三个主要亚型。Kohnke 等^[43]研究了华法林与载脂蛋白 E 的关系, 在他们的研究中选择了 183 个华法林治疗的瑞典病人, 记录了凝血酶原时间、年龄、性别、体重、用法、持续时间、伴有的疾病等信息, 先前已测定了这 183 个病人的 CYP2C9 的基因型, 根据基因型进行分组。结果显示带有 E₄ 纯合子的病人比非 E₄ 纯合子接受更高剂量的华法林, 在 CYP2C9 的代谢者中, E₄ 纯合子的病人相比与带有一个 E₄ 等位基因和没有 E₄ 等位基因的病人的华法林剂量分别为 56.9、34.3、34.6 mg/周 ($P=0.008$), APOE 基因型解释了 6% 的华法林剂量变异 ($P=0.009$)。分析提示携带 E₄ 等位基因的个体脂蛋白在肝脏吸收比较快, Vit K 循环的水平低, 以至 Vit K 在肝脏摄入量多, 所以华法林的剂量相对要求较高。同样, Kohnke 等^[44]在另外一个研究中选了 145 个意大利病人, 调查了 334 和 472 两个单核苷酸多态性位点, 其中 20 个人带有 E₄ 等位基因 (E₂/E₄, $n=1$; E₃/E₄, $n=19$), 105 个人是带有 E₃ 等位基因的纯合子, 另外 20 个人是杂合子 E₂/E₃, 在性别、年龄、体重、PT、INR 等无明显统计学差异的情况下, 华法林每周的剂量在不同基因组没有统计学差异 ($P=0.5937$)。在意大利人中等位基因 E₄ 的频率低于 10%, 而瑞典病人中等位基因 E₄ 的频率超过

了 20%, 这次实验并没有证实上次在瑞典病人中做的实验(由于低的等位基因 E₄ 的频率)。结果说明了等位基因 E₄ 在不同民族和不同国家有较大的差异, 即使在同一个人也有不同的结果, 所以其结果的可靠性有待进一步的研究。

3 结语

华法林是临床上应用相当广泛的抗凝药物, 如何合理使用是困扰着临床医生的难题, 也是值得研究的热点问题。华法林临床疗效和不良反应的个体差异涉及到药代动力学和药效动力学相关基因上, 如 CYP2C9、CYP2A6、MDR1、VKORC1、血浆蛋白等。而此相关性在临床治疗及不同人种中的意义有待于进一步深入阐明。相信未来华法林治疗, 立足于患者相关基因多态性的识别, 并根据不同个体的基因多态性来选择药物和给药方案, 从而使临床用药更具针对性、高效性和安全性, 以实现治疗学上按基因选药的个体化用药的飞跃。

参考文献

- 1 许俊堂, 胡大一. 华法林的临床应用[J]. 中国医刊, 2004; 39: 43—6
- 2 陈晓晖, 赵树进, 袁进. CYP2C9 基因多态性与药物代谢及疾病关系研究进展[J]. 药物流行病学杂志, 2005; 14: 178—80
- 3 Kamali F, Khan TI, King BP, Frearson R, Kesteven P, Wood P, *et al.* Contribution of age, body size, and CYP2C9 genotype to anticoagulant response to warfarin[J]. Clin Pharmacol Ther, 2004; 75: 204—12
- 4 Siguret V, Gouin I, Golmard JL, Geoffroy S, Andreux JP, Pautas E. Cytochrome P450 2C9 polymorphisms (CYP2C9) and warfarin maintenance dose in elderly patients[J]. Revue de Medecine Interne, 2004; 25: 271—4
- 5 Aithal GP, Day CP, Kesteven P, Daly AK. Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with dose requirement and risk of bleeding complications[J]. Lancet, 1999; 353: 717—9
- 6 Sanderson S, Emery J, Higgins J. CYP2C9 gene variants, drug dose, and bleeding risk in warfarin-treated patients: A HuGenet (tm) systematic review and meta analysis[J]. Genet Med, 2005; 7: 98—104
- 7 Margaglione M, Colaizzo D, D' Andrea G, Brancaccio V, Ciampa A, Grandone E. Genetic modulation of oral anticoagulation with warfarin[J]. Thromb Haemost, 2000; 84: 775—8
- 8 Higashi MK, Veenstra DL, Kondo LM, Wittkowsky AK, Srinouanprachanh SL, Farin FM, *et al.* Association between CYP2C9 genetic variations anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy[J]. JAMA, 2002; 287: 1691—8
- 9 Hemida J, Zaza J, Alberca I, Montes R, Lopez ML, Molina E,

- et al.* Differential effects of 2C9 *3 and 2C9 *2 variants of cytochrome P450 CYP2C9 on sensitivity to acenocoumarol [J] . Blood, 2002; 99: 4237—9
- 10 Taube J, Halsall D, Baglin T. Influence of cytochrome P450 CYP2C9 polymorphisms on warfarin sensitivity and risk of over-anticoagulation in patients on long-term treatment[J] . Blood, 2000; 96: 1816—9
 - 11 Hillman MA, Wilke RA, Caldwell MD, Berg RL, Glurich I, Burmester JK. Relative impact of covariates in prescribing warfarin according to CYP2C9 genotype[J] . Pharmacogenetics, 2004; 14: 539—47
 - 12 Linder MW, Looney S, Adams JE, Johnson N, Antonino-Green D, Laceyfield N, *et al.* Warfarin Dose Adjustments Based on CYP2C9 Genetic Polymorphisms[J] . J Thromb Thrombolysis, 2002; 14: 227—32
 - 13 Joffe HV, Xu R, Johnson FB, Longtine J, Kucher N, Goldhaber SZ. Warfarin dosing and cytochrome P450 2C9 polymorphisms [J] . Thromb Haemost, 2004; 91: 1123—8
 - 14 Zhao F, Loke C, Rankin SC, Guo JY, Lee HS, Wu TS, *et al.* Novel CYP2C9 genetic variants in Asian subjects and their influence on maintenance warfarin dose[J] . Clin Pharmacol Ther, 2004; 76: 210—9
 - 15 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—3
 - 16 李奇林, 谷天祥. CYP2C9 基因的多态性对 30 名汉族心脏病患者华法林稳定维持量的影响[D] . 沈阳: 中国医科大学, 2004
 - 17 Leung AY, Chow HC, Kwong YL, Lie AK, Fung AT, Chow WH, *et al.* Genetic polymorphism in exon 4 of cytochrome P450 CYP2C9 may be associated with warfarin sensitivity in Chinese patients[J] . Blood, 2001; 98: 2584—7
 - 18 Freeman BD, Zehnbauser BA, McGrath S, Borecki I, Buchman TG. Cytochrome P450 polymorphisms are associated with reduced warfarin dose[J] . Surgery, 2000; 128: 281—5
 - 19 Wadelius M, Sodin K, Wallerman O, Karlsson J, Yue QY, Magnusson PK, *et al.* Warfarin sensitivity related to CYP2C9, CYP3A5, ABCB1 (MDR1) and other factors[J] . Pharmacogenomics J, 2004; 4: 40—8
 - 20 Kragh-Hansen U, Brennan SO, Galliano M, Sugita O. Binding of warfarin, salicylate, and diazepam to genetic variants of human serum albumin with known mutations[J] . Mol Pharmacol, 1990; 37: 238—42
 - 21 Vestberg K, Galliano M, Minchiotti L, Kragh-Hansen U. High-affinity binding of warfarin, salicylate and diazepam to natural mutants of human serum albumin modified in the C-terminal end [J] . Biochem Pharma, 1992; 44: 1515—21
 - 22 Watanabe H, Kragh-Hansen U, Tanase S, Nakajou K, Mitarai M, Iwao Y, *et al.* Conformational stability and warfarin-binding properties of human serum albumin studied by recombinant mutants[J] . Biochem J, 2001; 357: 269—74
 - 23 周宏灏. 遗传药理学[M] . 第 1 版. 北京: 科学出版社, 2001; 269—70
 - 24 Rost S, Fregin A, Ivaskevicius V, Conzelmann E, Hortnagel K, Pelz HJ, *et al.* Mutations in VKORC1 cause warfarin resistance and multiple coagulation factor deficiency type 2[J] . Nature, 2004; 427: 537—41
 - 25 Li T, Chang CY, Jin DY, Lin PJ, Khvorov A, Stafford DW. Identification of the gene for vitamin K epoxide reductase[J] . Nature, 2004; 427: 541—4
 - 26 Sconce EA, Khan TI, Wynne HA, Avery P, Monkhouse L, King BP, *et al.* The impact of CYP2C9 and VKORC1 genetic polymorphism and patient characteristics upon warfarin dose requirements; proposal for a new dosing regimen[J] . Blood, 2005; 106: 2329—33
 - 27 Obayashi K, Nakamura K, Kawana J, Ogata H, Hanada K, Kurabayashi M. VKORC1 gene variations are the major contributors of variation in warfarin dose in Japanese patients[J] . Clin Pharmacol Ther, 2006; 80: 169—78
 - 28 Wadelius M, Chen LY, Downes K, Gori J, Hunt S, Eriksson N, *et al.* Common VKORC1 and GGCX polymorphisms associated with warfarin dose[J] . Pharmacogenomics J, 2005; 5: 262—70
 - 29 D'Andrea G, D'Ambrosio RL, Di Perna P, Chetta M, Santacroce R, Biancaccio V, *et al.* A polymorphism in the VKORC1 gene is associated with an interindividual variability in the dose-anticoagulant effect of warfarin[J] . Blood, 2005; 105: 645—9
 - 30 Bodin L, Verstuyft C, Tregouet DA, Robert A, Dubert L, Funck-Brentano C, *et al.* Cytochrome P450 2C9 (CYP2C9) and vitamin K epoxide reductase (VKORC1) genotypes as determinants of acenocoumarol sensitivity[J] . Blood, 2005; 106: 135—40
 - 31 Yuan HY, Chen JJ, Lee MT, Wung JC, Chen YF, Chang MJ, *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—51
 - 32 Veenstra DL, You JH, Rieder MJ, Fain FM, Wilkerson HW, Blough DK, *et al.* Association of Vitamin K epoxide reductase complex 1 (VKORC1) variants with warfarin dose in a Hong Kong Chinese patient population[J] . Pharmacogenet Genomics, 2005; 15: 687—91
 - 33 Geisen C, Watzka M, Sittlinger K, Steffens M, Daugela L, Seifried E, *et al.* VKORC1 haplotypes and their impact on the inter-individual and inter-ethnic variability of oral anticoagulation[J] . Thromb Haemost, 2005; 94: 773—9
 - 34 Rieder MJ, Reiner AP, Gage BF, Nickerson DA, Eby CS, McLeod H, *et al.* Effect of VKORC1 Haplotypes on Transcriptional Regulation and Warfarin Dose[J] . N Engl J Med, 2005; 352: 2285—93
 - 35 Lee SC, Ng SS, Oldenburg J, Chong PY, Rost S, Guo JY, *et al.* Interethnic variability of warfarin maintenance requirement is explained by VKORC1 genotype in an Asian population[J] . Clin Pharmacol Ther, 2006; 79: 197—205
 - 36 Montes R, Ruiz de Gaona E, Martinez-Gonzalez MA, Alberca I, Hemida J. The c. -1639C>A polymorphism of the VKORC1 gene is a major determinant of the response to acenocoumarol in anticoagulated patients[J] . Br J Haematol, 2006; 133: 183—7
 - 37 Schalekamp T, Brasse BP, Roijers JF, Chahid Y, van Geest- Daalderp JH, de Vries-Goldschmeding H, *et al.* VKORC1 and CYP2C9 genotypes and acenocoumarol anticoagulation status: interaction between both genotypes affects overanticoagulation [J] . Clin Pharmacol Ther, 2006; 80: 13—22

- 38 Reitsma PH, van der Heijden JF, Groot AP, Rosendaal FR, Buller HR. A C1173T dimorphism in the VKORC1 gene determines coumarin sensitivity and bleeding risk[J] . *PLoS Med*, 2005; 2: e312
- 39 Takahashi H, Wilkinson GR, Nutescu EA, Morita T, Ritchie MD, Scordo MG, *et al.* Different contributions of polymorphisms in VKORC1 and CYP2C9 to intra- and inter-population differences in maintenance dose of warfarin in Japanese, Caucasians and African-Americans[J] . *Pharmacogenet Genomics*, 2006; 16: 101—10
- 40 Aquilante CL, Langæe TY, Lopez LM, Yarandi HN, Tromberg JS, MOhuczy D, *et al.* Influence of coagulation factor, vitamin K epoxide reductase complex subunit 1, and cytochrome P450 2C9 gene polymorphisms on warfarin dose requirements[J] . *Clin Pharmacol Ther*, 2006; 79: 291—302
- 41 Loebstein R, Vecsler M, Kumik D, Austerweil N, Gak E, Halkin H, *et al.* Common genetic variants of microsomal epoxide hydrolase affect warfarin dose requirements beyond the effect of cytochrome P450 2C9[J] . *Clin Pharmacol Ther*, 2005; 77: 365—72
- 42 Rost S, Fregin A, Koch D, Compes M, Muller CR, Oldenburg J. Compound heterozygous mutations in the gamma-glutamyl carboxylase gene cause combined deficiency of all vitamin K-dependent blood coagulation factors[J] . *Br J Haematol*, 2004; 126: 546—9
- 43 Kohnke H, Sorlin K, Granath G, Wadelius M. Warfarin dose related to apolipoprotein E (APOE) genotype[J] . *Clin Pharmacol J*, 2005; 61: 381—8
- 44 Kohnke H, Scordo MG, Pengo V, Padriani R, Wadelius M. Apolipoprotein E (APOE) and warfarin dosing in an Italian population [J] . *Clin Pharmacol J*, 2005; 61: 781—3

Research advances in pharmacogenomics of warfarin

YANG Jian, MIAO Li-yan¹

Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Suzhou University, ¹Department of Clinical Suzhou 215006, Jiangsu, China

ABSTRACT Warfarin is widely used as one of the coumarins anticoagulation drugs in the clinical. Every physician has been disturbed by its narrow therapeutic index and bleeding complications. It is a difficult thing for the doctor to use it rationally. However, recently, with the rapid development of molecule biology, some research find that gene polymorphism of pharmacodynamics and pharmacoki-

netics cause the individual variability in drug response. In this review, we focus on the latest development in pharmacogenomics of warfarin at home and abroad in order to give some suggestions for the individual use of warfarin.

KEY WORDS warfarin; pharmacogenomics; gene polymorphism