

• 论 著 •

# 基于 CYP2C9 与 VKORC1 基因多态性的心脏瓣膜置换术后华法林个体化给药剂量预测的 3 种模型算法比较\*

陈幽攸<sup>1</sup>, 任小群<sup>1</sup>, 杨探<sup>2</sup>, 李华云<sup>1</sup>, 代颜<sup>1△</sup>

西南医科大学附属医院: 1. 药学部; 2. 心脏大血管外科, 四川泸州 646000

**摘要:**目的 了解泸州及周边地区汉族人群 CYP2C9 与 VKORC1 基因多态性分布情况并评价 3 种常用华法林剂量预测算法的差异。方法 选取 2018 年 6 月至 2019 年 7 月在西南医科大学附属医院心脏大血管外科行心脏瓣膜置换术的 120 例泸州及周边地区汉族患者为研究对象, 用 PCR-微阵列基因芯片法检测其 CYP2C9 430、CYP2C9 1075 与 VKORC1-1639 位点的基因型, 对 3 个基因位点基因型的分布情况进行分析。基于基因检测结果与患者生理、病理信息, 分别用国际华法林药物基因组协会(IWPC)公式、Warfarin Dosing 网站、中国公式计算患者个体化剂量, 对比 3 种算法计算剂量的差异。结果 CYP2C9 1075 位点 AA 与 AC 型的患者分别占 90.83% 和 9.17%, VKORC1-1639 位点 AA、AG、GG 型的患者分别占 88.33%、10.83% 和 0.83%, 未检出 CYP2C9 \* 2。检出的 5 种基因型组合中华法林计算剂量最高的基因型为 CYP2C9 \* 1/\* 1 & VKORC1 GG。中国公式的计算剂量与国际公认的 IWPC 公式与 Warfarin Dosing 网站的计算剂量相关度均较高。结论 泸州及周边地区汉族人群中存在 CYP2C9 1075 与 VKORC1-1639 位点的基因多态性, 建议患者服用华法林前先进行该组基因位点的多态性检测, 利用计算因素更全面的中国公式与 Warfarin Dosing 网站计算剂量, 并在后期持续监测国际标准化比值以获得更好的预后。

关键词: 华法林; 基因多态性; 个体化用药

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2021.04.012

中图法分类号: R968; R969.3

文章编号: 1673-4130(2021)04-0439-05

文献标志码: A

## Comparison of three model algorithms for individualized dose prediction of warfarin after heart valve replacement based on CYP2C9 and VKORC1 gene polymorphisms\*

CHEN Youyou<sup>1</sup>, REN Xiaoqun<sup>1</sup>, YANG Tan<sup>2</sup>, LI Huayun<sup>1</sup>, DAI Yan<sup>1△</sup>

1. Department of Pharmacy; 2. Department of Cardiovascular Surgery, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China

**Abstract: Objective** To investigate the distribution of CYP2C9 and VKORC1 gene polymorphisms in Luzhou and its neighbouring regions and analyze the correlation of the three commonly used warfarin dose prediction algorithms. **Methods** A total of 120 patients who underwent heart valve replacement in the Department of Cardiovascular and Vascular Surgery of the Affiliated Hospital of Southwest Medical University from June 2018 to July 2019 were enrolled in the study. The genotype of CYP2C9 430, CYP2C9 1075 and VKORC1-1639 were detected by PCR-gene chip technique. The genotype distributions of the three genes were analyzed, then the individualized doses of patients were calculated by using three algorithms, the International Warfarin Pharmacogenomics Association (IWPC) formula, Warfarin Dosing website and the Chinese formula, based on the results and the patient's physiological and pathological information. The predicted doses calculated by using the three algorithms were compared. **Results** The frequencies of AA and AC at CYP2C9 1075 of Han population in Luzhou and surrounding areas were 90.83% and 9.17%, and the frequencies of AA, AG and GG at VKORC1-1639 were 88.33%, 10.83% and 0.83%, respectively. CYP2C9 \* 2 mutation

\* 基金项目: 西南医科大学附属医院科研课题(2017-PT-12); 西南医科大学校级科研项目(2019ZQN009)。

作者简介: 陈幽攸, 女, 药师, 主要从事基于基因检测与治疗药物监测的个体化用药指导的相关研究。△ 通信作者, E-mail: daiyan15881957136@126.com。

本文引用格式: 陈幽攸, 任小群, 杨探, 等. 基于 CYP2C9 与 VKORC1 基因多态性的心脏瓣膜置换术后华法林个体化给药剂量预测的 3 种模型算法比较[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(4): 439-443.

was found. The Chinese formula prediction results were highly correlated with the results of IWPC formula and the Warfarin Dosing website. **Conclusion** There are polymorphisms at CYP2C9 1075 and VKORC1-1639 in Han population of Luzhou and surrounding areas. It is recommended that patients could test the gene polymorphism of those two genes before taking warfarin, then use the Chinese formula and the Warfarin Dosing website to predict the dose, and continuously monitor the international normalized ratio value in the later period for better prognosis.

**Key words:** Warfarin; gene polymorphism; personalized medicine

华法林是临床常用的香豆素类抗凝药物,主要通过拮抗维生素 K 起效,适用于预防静脉血栓栓塞性疾病、房颤血栓栓塞与人工瓣膜置换术、瓣膜病等,但其治疗窗狭窄,对个体的作用效果差异较大。抗凝治疗的剂量不够容易导致血栓形成,过度抗凝治疗则会增加出血风险,这就需要找到抗凝治疗剂量的平衡点。因此,选择适宜患者个体的精确剂量是抗凝治疗的关键<sup>[1-2]</sup>。

随着药物基因组学的发展,研究发现,华法林相关的药物基因多态性会对其用药方案产生影响。华法林在体内主要经细胞色素 P450 同工酶 2C9 (CYP2C9)代谢为无活性代谢产物, CYP2C9 \* 2 (c. 430C>T, rs1799853) 和 CYP2C9 \* 3 (c. 1075A>C, rs1057910) 是 CYP2C9 发生了多态性位点突变的主要基因型,这两种突变均会导致其酶活性降低,故携带变异基因的患者应降低华法林剂量以防止发生严重的药物不良反应<sup>[3]</sup>。华法林的作用靶点为维生素 K 环氧化物还原酶复合体亚基 1 (VKORC1),携带 VKORC1 基因启动子区 -1639G>A (rs9923231) 单核苷酸变异的患者对华法林敏感性增加,需降低剂量<sup>[4-5]</sup>。因此,影响药代动力学的 CYP2C9 与药效动力学的 VKORC1 基因多态性是华法林相关药物基因组学的研究重点,能解释 30%~60% 的华法林对个体作用的差异。美国食品药品监督管理局 (FDA) 也在华法林使用说明书中建议结合 VKORC1 和 CYP2C9 基因型考虑华法林的初始用药剂量,将这两个基因的多态性位点检测结果结合多个临床因素建立的遗传药理学剂量模型能在优化给药方案中起指导作用<sup>[1,6-7]</sup>。目前,主要的模型算法包括国际华法林遗传药理学协会 (IWPC) 建立的华法林剂量计算公式<sup>[8]</sup>、由华盛顿医学中心和美国国立卫生研究院等机构提供支持的 Warfarin Dosing 网站 (<http://www.warfarindosing.org>) 公布的计算公式及 2015 年由国家卫生和计划生育委员会印发的《药物代谢酶和药物作用靶点基因检测技术指南(试行)》中提出的基于中国人群的华法林用药剂量计算公式。本研究探讨了泸州及周边地区汉族人群中 CYP2C9 与 VKORC1 基因型的分布频率,并基于基因型检测结果与患者个体信

息,分别利用上述 3 种算法预测心脏瓣膜置换术后患者服用华法林的剂量,比较三者的差异,旨在为华法林个体化用药的相关工作提供参考。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 从 2018 年 6 月至 2019 年 7 月在西南医科大学附属第一医院心脏大血管外科行心脏瓣膜置换术(包括二尖瓣置换、三尖瓣置换、主动脉瓣置换、BenTall 术等)后需长期使用华法林进行抗凝治疗并进行了 CYP2C9 430、1075 和 VKORC1-1639 位点基因检测的泸州及周边地区汉族住院患者中,共获取有效病例 120 例并纳入研究,其中女 72 例、男 48 例,年龄 19~75 岁,平均(52.28±9.75)岁,对本研究均知情同意。为计算华法林个体化用药剂量,收集患者性别、年龄、身高、体质量、适应证、吸烟史、肝功能、合并用药情况等生理、病理信息。

**1.2 仪器与试剂** BIO-II-A 生物安全柜(Telstar Industrial 公司)、K30 干式恒温器(杭州奥盛仪器有限公司)、Sorvall ST 8R 高速冷冻离心机(Thermo Electron LED GmbH 公司)、XP 基因扩增仪(杭州博日科技有限公司);BR-526-24 全自动杂交仪、BE-2.0 生物芯片识读仪、核酸提取试剂盒、CYP2C9 和 VKORC1 基因多态性检测试剂盒(PCR-芯片杂交法)、免疫显色试剂盒均购自上海百傲科技有限公司。

## 1.3 方法

**1.3.1 CYP2C9 和 VKORC1 的基因检测** 取受检者外周静脉血 2 mL 至 EDTA 抗凝管中,采用 DNA 提取纯化试剂盒抽提 DNA。在扩增液中加入待测 DNA 溶液与反应液 A,在 PCR 仪中按程序扩增,定期进行阳性、阴性对照品试验以确保结果准确性。采用微阵列基因芯片法在全自动杂交仪上按照 CYP2C9 和 VKORC1 检测杂交程序运行。使用生物芯片识读仪检测基因芯片,ArrayDoctor 软件扫描信号判读 CYP2C9 和 VKORC1 基因型。

**1.3.2 华法林个体化剂量计算及比较** 基于患者的生理病理信息分别利用以下 3 种算法计算其华法林个体化剂量:(1)IWPC 公式;(2)Warfarin Dosing 网站;(3)《药物代谢酶和药物作用靶点基因检测技术指南(试行)》中的基于中国人群的华法林用药计算公式

(以下简称中国公式)。对 5 种基因型患者 3 种算法的计算剂量进行比较,同时将 3 种算法计算剂量的平均值进行比较,并且与 FDA 在华法林原研药 COUMADIN<sup>®</sup> 说明书中推荐的剂量范围<sup>[9]</sup> 进行比较。Warfarin Dosing 网站不支持 20 岁以下患者的剂量预测,为便于比较,本研究将 19 岁的患者以 20 岁计算。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS22.0 软件进行统计学分析,利用  $\chi^2$  检验判断基因型的分布频率是否符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示。利用 Bland-Altman 法分别分析中国公式的计算剂量与 IWPC 公式、Warfarin Dosing 网站计算剂量的一致性;以 IWPC 公式、Warfarin Dosing 网站计算剂量的平均值为横坐标,以这两个公式的计算剂量减去中国公式结果的差值为纵坐标作 Bland-Altman 散点图分析。

**2 结 果**

**2.1 多态性位点的基因型频率分布** 120 例患者中共检出了 5 种基因型组合,未检出 CYP2C9 \* 2。CYP2C9 1075 位点 AA 与 AC 型的患者分别占 90.83%(109/120) 和 9.17%(11/120),VKORC1 -

1639 位点 AA、AG、GG 型的患者分别占 88.33%(106/120)、10.83%(13/120) 和 0.83%(1/120)。所有基因型分布均通过了 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验( $P > 0.05$ ),可进行后续分析,见表 1。

**2.2 3 种算法得到的剂量比较** 由 3 种算法计算剂量的平均值可看出,携带这 5 种基因型的患者中所需华法林剂量最高者为 CYP2C9 \* 1 / \* 1 & VKORC1 GG 基因型的患者,最低者为 CYP2C9 \* 1 / \* 3 & VKORC1 AA 基因型的患者。将 3 种算法计算剂量的平均值与 FDA 推荐的剂量进行比较,仅有 CYP2C9 \* 1 / \* 1 & VKORC1 GG 与 CYP2C9 \* 1 / \* 3 & VKORC1 AG 基因型患者的平均计算剂量在 FDA 推荐的范围内,但因该两种基因型患者仅有 1 例,样本量不足,而其他 3 种基因型患者的平均计算剂量均未在 FDA 推荐的剂量范围内,说明该范围不适用于中国人群。将 CYP2C9 与 VKORC1 基因型分类比较发现, VKORC1 AA、AG、GG 基因型间计算剂量的差异大于 CYP2C9 \* 1 / \* 3、\* 1 / \* 1 基因型间的差异,说明 VKORC1 - 1639 位点的变异比 CYP2C9 1075 位点的变异对华法林计算剂量的影响更大。见表 2。

表 1 CYP2C9 430、1075 位点和 VKORC1 - 1639 位点的基因型分布[n(%)]

基因型	CYP2C9 * 1 / * 1 (CC/AA)	CYP2C9 * 1 / * 2 (CT/AA)	CYP2C9 * 1 / * 3 (CC/AC)	CYP2C9 * 2 / * 2 (TT/AA)	CYP2C9 * 2 / * 3 (CT/AC)	CYP2C9 * 3 / * 3 (CC/CC)	合计
VKORC1 AA	96(80.00)	0	10(8.33)	0	0	0	106(88.33)
VKORC1 AG	12(10.00)	0	1(0.83)	0	0	0	13(10.83)
VKORC1 GG	1(0.83)	0	0	0	0	0	1(0.83)
合计	109(90.83)	0	11(9.17)	0	0	0	120(100.00)

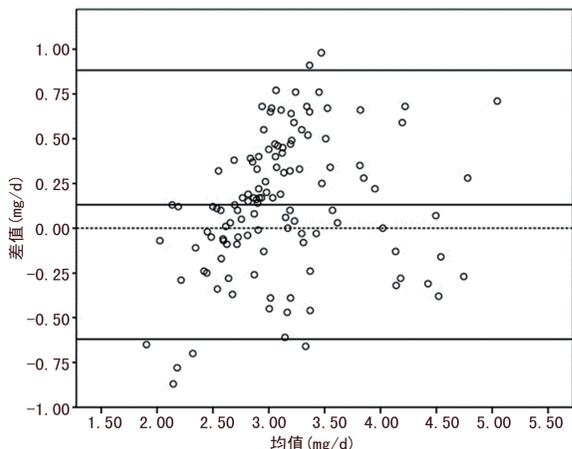
表 2 5 种基因型患者 3 种算法计算剂量的比较 (mg/d)

基因型	n	IWPC 公式	Warfarin Dosing 网站	中国公式	3 种算法平均剂量	FDA 推荐剂量
CYP2C9 * 1 / * 1 & VKORC1 AA	96	3.13 ± 0.44	2.85 ± 0.32	2.94 ± 0.32	2.97 ± 0.33	3.0 ~ 4.0
CYP2C9 * 1 / * 1 & VKORC1 AG	12	4.32 ± 0.30	3.92 ± 0.33	4.32 ± 0.39	4.18 ± 0.31	5.0 ~ 7.0
CYP2C9 * 1 / * 1 & VKORC1 GG	1	5.40	4.90	4.69	5.00	5.0 ~ 7.0
CYP2C9 * 1 / * 3 & VKORC1 AA	10	2.05 ± 0.32	2.01 ± 0.17	2.38 ± 0.26	2.15 ± 0.20	0.5 ~ 2.0
CYP2C9 * 1 / * 3 & VKORC1 AG	1	4.04	3.40	4.32	3.92	3.0 ~ 4.0

**2.3 一致性分析** IWPC 公式的计算剂量比中国公式平均高 0.13 mg/d, 见图 1。IWPC 公式与中国公式的计算剂量差值在 95% 置信区间(CI)以外的概率为 5.83%(7/120); 两种计算方法差值的绝对值最大为 0.98 mg/d; 两者计算剂量差值超过 95% CI 以外的患者中有 4 例患者是 CYP2C9 \* 1 / \* 3 & VKORC1 AA 基因型, 另 3 例患者为 CYP2C9 \* 1 / \* 1 & VKORC1 AA 基因型。

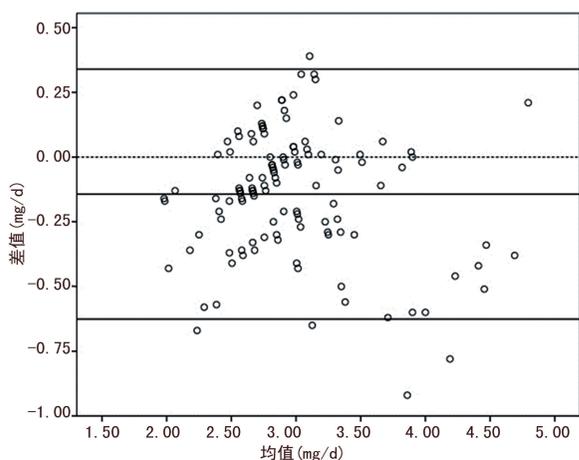
Warfarin Dosing 网站计算的华法林剂量比中国公式的计算剂量平均低 0.14 mg/d, 见图 2。两种算法计算剂量差值不在 95% CI 内的概率为 4.17%(5/120); 两种计算方法差值的绝对值最大为 0.92 mg/d, 该患者基因型为 CYP2C9 \* 1 / \* 3 & VKORC1 AG, 因该基因型患者只有 1 例, 该基因型患者用两种方法计算所得结果差异较大的原因还有待进一步研究。除该患者外, 计算剂量差值超过 95%

CI 以外的 4 例患者中有 2 例患者基因型为 CYP2C9 \* 1 / \* 1 & VKORC1 AA, 另 2 例患者基因型分别为 CYP2C9 \* 1 / \* 3 & VKORC1 AA 和 CYP2C9 \* 1 / \* 1 & VKORC1 AG。对 IWPC 公式、Warfarin Dosing 网站与中国公式算法的差值超出 95%CI 的患者进行对比, 有 1 例患者的计算剂量差值在两组一致性分析中均在 95%CI 以外, 该患者年龄为 19 岁。



注: 虚线表示两种算法预测剂量差值为 0; 中实线表示所有差值的平均值; 上下实线表示差值的 95%CI。

图 1 IWPC 公式与中国公式计算华法林剂量的 Bland-Altman 图



注: 虚线表示两种算法预测剂量差值为 0; 中实线表示所有差值的平均值; 上下实线表示差值的 95%CI。

图 2 Warfarin Dosing 网站与中国公式计算华法林剂量的 Bland-Altman 图

### 3 讨 论

作为心脏瓣膜置换术后用于终生抗凝治疗的一线口服抗凝药物, 华法林的合理用药一直是临床关注的重点之一。对于行心脏瓣膜置换术后的患者而言, 术后 1 个月是发生血栓栓塞及严重出血事件的高危时期<sup>[10-11]</sup>。目前, 国内临床上使用华法林的传统方案为给予固定剂量(一般为 2.5 mg/d), 然后通过监测国际标准化比值(INR)反复调整剂量。然而这种方案很难快速获得理想的抗凝治疗效果, 在此期间患者形

成血栓和出血的危险性很高。有学者报道, 使用计算公式预测华法林个体化剂量能够明显改善患者短期预后, 缩短达到治疗所要求 INR 的时间, 患者能在抗凝治疗开始的 1 个月内明显获益<sup>[6, 12]</sup>。

近年的药物基因组学研究发现与华法林药效学与药物动力学相关的基因超过 30 种<sup>[13]</sup>。在欧洲人群中, CYP2C9、VKORC1 与 CYP4F2 的常见变异可分别解释 18%、30%、11% 的华法林稳定剂量的变化<sup>[6]</sup>。但目前国内进行个体化用药相关的基因检测的成本相对较高, 出于成本-效益比的考虑, 是否应对有影响的基因均进行检测还有待商榷, 而且还应考虑到不同人种间基因变异的流行程度。例如, 相比 Warfarin Dosing 网站计算中包含的多个基因多态性因素, 中国公式中仅纳入了 CYP2C9 \* 3 与 VKORC1 的基因多态性, 就是因为中国人群中基本不会出现 CYP2C9 \* 2<sup>[14]</sup>。本研究中, 也没有检出 CYP2C9 \* 2 情况。在国家药品监督管理局网站(www.nmpa.gov.cn)上查询到, 获得第三类医疗器械注册证批件的华法林药物代谢基因(CYP2C9 & VKORC1)多态性检测体外诊断试剂盒共有 7 个, 其中有 5 个试剂盒均包含了 CYP2C9 \* 2 的检测, 事实上对于中国患者而言意义不大, 会增加不必要的经济成本, 阻碍华法林个体化用药基因检测的应用。

除患者几个基本信息外, 3 种模型算法所需的计算因素稍有区别。相同的计算因素为基因型、年龄、身高、体质量、人种。不同的计算因素: IWPC 公式为合并用药(酶诱导剂、胺碘酮); Warfarin Dosing 网站为有无吸烟史、肝功能、适应证、基础 INR、目标 INR、合并用药(胺碘酮、他汀类药物、唑类抗真菌药、磺胺甲噁唑等); 中国公式为有无吸烟史、性别、是否置换主动脉瓣膜、是否合并有房颤、合并用药(阿司匹林、胺碘酮)。3 种算法中所需计算因素最多的是 Warfarin Dosing 网站, 除多个合并用药的影响外, 还考虑了除 CYP2C9 \* 2、CYP2C9 \* 3 和 VKORC1-1639 外的其他基因变异, 如 CYP4F2、GGCX、CYP2C9 \* 5、CYP2C9 \* 6, 也能利用患者基础 INR 与目标 INR 获得更准确的推荐; 但因该模型主要基于外国人群建立, 故中国公式的提出可能更适合中国人群华法林个体化剂量的计算, 并将性别及部分病理状态都纳入了考量。

通过将中国公式与国际上普遍承认的 IWPC 公式与 Warfarin Dosing 网站的遗传药理学模型相比较, 中国公式与后两者均有较高的相关性。目前国内华法林钠片的规格有 1.0、2.5、3.0 与 5.0 mg, 国外进口华法林钠片规格有 1.0、2.0、2.5、3.0、4.0、5.0 mg, 但国内临床上普遍使用的是 2.5 mg 规格, 因此对大

部分患者而言,3 种公式间计算剂量的差异并不容易在实际服用剂量中体现,因此 3 种算法计算剂量的差异均在可接受的范围内,中国公式的计算剂量能够达到较高的准确度。若能够获得患者的详细信息,建议优先使用中国公式与 Warfarin Dosing 计算,因相对于 IWPC 公式而言这两种计算方法涵盖的临床因素更全面,能提供更精确的华法林推荐剂量。

中国公式仍存在一些不足,Warfarin Dosing 网站与 IWPC 公式主要支持对 20 岁以上患者的剂量计算,而中国公式未明确提出年龄的要求。本研究中纳入的 19 岁患者通过 IWPC 公式与 Warfarin Dosing 网站计算得到的剂量与中国公式的差值均超过了 95%CI。目前,国际上已有研究者提出了基于欧洲儿童 CYP2C9 \* 2/\* 3 与 VKORC1-1639G>A 基因型的华法林剂量计算方法<sup>[15]</sup>,但还没有公认的基于大样本研究验证的可以较准确预测中国儿童华法林剂量的模型算法,这也是中国公式后期有待完善之处。

与传统的给药方案比较,基于基因型的剂量预测能够在一定程度上缩短用药初期反复调整华法林剂量的时间,但并不能完全保证可以改善患者预后。患者在整个抗凝治疗过程中,生理、病理状态处于一个动态变化的过程,其个体化华法林剂量的需求会随着疾病状态、合并用药、饮食等种种原因发生改变;如过分相信基因检测技术与剂量预测模型,而误认为只要使用该计算剂量即定能获得安全的治疗,可能会对患者造成严重后果。因此在整个华法林用药过程中应持续进行 INR 的监测与长期的药学监护,在用药过程中发现影响因素并反馈到预测模型中,不断完善模型算法。

综上所述,本地区汉族人群中存在 CYP2C9 1075 与 VKORC1 - 1639 位点的多态性,基因型以 CYP2C9 \* 1/\* 1 & VKORC1 AA 型为主。建议患者服用华法林前先进行 CYP2C9、VKORC1 的基因多态性检测,利用计算因素更全面的中国公式与 Warfarin Dosing 网站预测初始剂量,并在后期持续监测 INR。

## 参考文献

[1] 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.

[2] 阳国平,郭成贤. 药物基因组学与个体化治疗用药决策[M]. 北京:人民卫生出版社,2016.

[3] TAVARES L C, MARCATTO L R, SANTOS P C. Genotype-guided warfarin therapy: current status[J]. Phar-

macogenomics,2018,19(7):667-685.

- [4] RIEDER M J, REINER A P, GAGE B F, et al. Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose[J]. N Engl J Med, 2005, 352(22):2285-2293.
- [5] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 药物代谢酶和药物作用靶点基因检测技术指南(试行)概要[J/CD]. 实用器官移植电子杂志,2015,3(5):257-267.
- [6] 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, 102(3):397-404.
- [7] GAGE B, EBY C, JOHNSON J, et al. Use of pharmacogenetic and clinical factors to predict the therapeutic dose of warfarin[J]. Clin Pharmacol Ther, 2008, 84(3):326-331.
- [8] International Warfarin Pharmacogenetics Consortium, KLEIN T E, ALTMAN R B, et al. Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data [J]. N Engl J Med, 2009, 360(8):753-764.
- [9] FINKELMAN B S, GAGE B F, JOHNSON J A, et al. Genetic warfarin dosing: tables versus algorithms[J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 57(5):612-618.
- [10] BAUMGARTNER H, FALK V, BAX J J, et al. 2017 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease[J]. Rev Esp Cardiol, 2018, 71(2):110.
- [11] ZHANG J, WU T, CHEN W, et al. Effect of gene-based warfarin dosing on anticoagulation control and clinical events in a real-world setting[J]. Front Pharmacol, 2020, 10:1527.
- [12] WEN M S, CHANG K C, LEE T H, et al. Pharmacogenetic dosing of warfarin in the Han-Chinese population: a randomized trial[J]. Pharmacogenomics, 2017, 18(3):245-253.
- [13] 张魁,董然. 中国人群瓣膜置换术后患者华法林个体化治疗最新研究进展[J]. 心肺血管病杂志,2012(2):125-127.
- [14] GAN G G, PHIPPS M E, LEE M M, et al. Contribution of VKORC1 and CYP2C9 polymorphisms in the interethnic variability of warfarin dose in Malaysian populations [J]. Ann Hematol, 2011, 90(6):635-641.
- [15] HAMBERG A K, FRIBERG L E, HANSEUS K, et al. Warfarin dose prediction in children using pharmacometric bridging: comparison with published pharmacogenetic dosing algorithms [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2013, 69(6):1275-1283.