

# CYP2C9 基因多态性对华法林日平均剂量影响的 Meta 分析

雷兆锦 张瑞麟 李忠东\*

空军总医院药学部 (北京 100142)

**【摘要】** 目的: 估算 CYP2C9 基因多态性对华法林日平均剂量 (Mean daily warfarin dose, MDWD) 影响的定量关系, 为临床个体化使用华法林提供参考。方法: 计算机检索 Cochrane Library 和 PubMed (~2013 年 12 月), 根据纳入标准对文献进行筛选和评估, 采用 RevMan 5.1 软件及 Stata 12.0 软件对数据进行 Meta 分析。结果: 共纳入包括 3902 例患者在内的 27 个合格英文研究。CYP2C9 基因型发生频率在各人群间存在差异。与 CYP2C9\*1/\*1 型相比, \*1/\*2 型、\*1/\*3 型、\*2/\*2 型、\*2/\*3 型和 \*3/\*3 型的 MDWD 分别下降 0.20 (95%CI: -0.24, -0.16)、0.31 (95%CI: -0.35, -0.28)、0.40 (95%CI: -0.47, -0.33)、0.52 (95%CI: -0.59, -0.46) 和 0.81 个标准单位 (95%CI: -0.85, -0.76)。Begg 检验未发现明显发表性偏倚。结论: 本研究获得了 CYP2C9 基因多态性与华法林剂量个体间差异相关的定量关系, 该定量关系可为临床设计华法林剂量个体化方案提供参考。

**【关键词】** 华法林; CYP2C9; 基因多态性; Meta 分析

**【中图分类号】** R969.1

**【文献标志码】** A

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2014.03.007

## Influence of CYP2C9 Genetic Polymorphism on Mean Daily Warfarin Dose: a Meta-analysis

LEI Zhao-jin, ZHANG Rui-Lin, LI Zhong-dong\*. Dept of Pharmacology General Hospital of Air Force, PLA, Beijing, 100142, China

**【Abstract】 Objective:** To quantify the influence of CYP2C9 genetic polymorphism on mean daily warfarin dose (MDWD) and provide reference for individualized warfarin therapy. **Methods:** Related databases of the Cochrane Library and PubMed were systematically searched up to December 2013. Literatures were screened and evaluated according to the inclusion criteria. A meta-analysis was performed by RevMan 5.1 and Stata 12.0 software. **Results:** A total of 27 studies (3902 patients) were included. Compared to MDWD in CYP2C9\*1/\*1 carriers, that in patients with \*1/\*2, \*1/\*3, \*2/\*2, \*2/\*3 and \*3/\*3 genotype decreased by 0.20 (95%CI: -0.24, -0.16), 0.31(95%CI: -0.35, -0.28), 0.40(95%CI: -0.47, -0.33), 0.52(95%CI: -0.59, -0.46) and 0.81(95%CI: -0.85, -0.76), respectively. No significant publication biases were found by Begg test. **Conclusion:** The quantitative relationship between CYP2C9 genetic polymorphism and the individual warfarin dose is obtained, which might provide reference for personalized warfarin dosing.

**【Keywords】** warfarin; CYP2C9; gene polymorphism; Meta-analysis

华法林是香豆素类口服抗凝药物, 临床广泛应用于深静脉血栓形成、肺栓塞、房颤、人

工瓣膜置换术后的抗凝治疗。华法林治疗指数狭窄, 治疗剂量个体差异大, 出血不良反应常见,

如何调整或确定华法林剂量、避免或者减少出血等严重不良反应发生, 是临床医生关注的重点。

近年来, 大量研究显示, 众多编码药物代谢酶或者药物作用靶点的基因多态性, 如细胞色素 P450 2C9(CYP2C9)、维生素 K 环氧化物还原酶复合物 1(VKORC1)、 $\gamma$ -谷氨酰羧化酶(GGCX)、内质网伴侣蛋白(CALU)、环氧化物水解酶(EPHX)、细胞色素 P450 4F2(CYP4F2)等基因多态性对华法林的剂量均存在不同程度的影响<sup>[1-4]</sup>。其中, CYP2C9 是研究最为广泛的基因之一, 能解释 12% 的华法林剂量个体差异<sup>[5]</sup>。针对 CYP2C9 基因多态性和华法林药效和剂量关系的临床研究众多, 对此, 2008~2011 年多位学者<sup>[6-8]</sup>使用系统评价和 meta 分析的方法估算了 CYP2C9 基因多态性对华法林剂量影响的定量关系。此后又有很多新的有关 CYP2C9 基因多态性和华法林剂量的关系的临床研究发表, 但 CYP2C9 基因多态性对华法林剂量影响的定量关系是否有改变, 尚不清楚。本文针对已发表的这些研究进行 meta 分析, 进一步确定 CYP2C9 基因多态性对华法林剂量影响的定量关系, 为临床调整华法林个体化给药剂量提供参考依据。

## 1 资料和方法

### 1.1 资料

2013 年 12 月 30 日前 PubMed 和 Cochrane Library 有关 CYP2C9 基因多态性对华法林日平均剂量(Mean daily warfarin dose, MDWD)影响的文献。

### 1.2 检索方法

英文检索词为 warfarin, gene polymorphism, genetic polymorphism, CYP2C9 和 cytochrome P450 enzyme。检索不设文献语种限制, 在上述数据库进行检索。对所有检索文献的参考文献进行手工检索以确认没有遗漏, 除外综述型文章、病例报道、数据重复发表的文献和 MDWD 缺少的文献。研究信息包括 CYP2C9 不同基因

型的华法林平均剂量±标准差、各基因型组的患者数目、种族、平均(或中位)年龄、适应症和目标 INR 值等, 按照基因型结果将患者分为野生型纯合子组(\*1/\*1)和携带突变基因组(\*1/\*2、\*2/\*2、\*2/\*3、\*1/\*3 和 \*3/\*3), 以 MDWD 作为评价指标进行分析。由 2 名作者按照上述标准独立纳入文献和提取资料, 而后交叉核对, 意见不一致时通过讨论解决。

### 1.3 统计学分析

根据 Lindh 等<sup>[7]</sup>的研究, 将 CYP2C9\*1/\*1 组的平均剂量作为标准剂量, 其他各组的平均日剂量及其相应的标准差(Standard deviation)与标准剂量的比值作为标准化的平均剂量。采用 Cochrane 协作网提供的 Revman 5.1 软件进行 Meta 分析, 本研究采用均数差(Mean difference, MD)及其 95%CI 作为统计量。各纳入研究间的异质性检验采用  $\chi^2$  检验为基础的 Q 检验分析。异质性定量关系采用 I<sup>2</sup> 值分析, 其中,  $I^2 = [(Q-df)/Q] \times 100\%$  (Q 值为  $\chi^2$  值, df 为自由度)。当各研究间有统计学同质性( $P > 0.05$ ,  $I^2 < 50\%$ )时, 采用固定效应模型(Fixed effect model)对数据进行合并分析, 否则, 采用随机效应模型(Random effect model)进行分析。敏感性分析通过按年代次序剔除每篇文献, 了解剔除前后合并效应值是否改变, 从而探讨异质性的来源, 否则, 则采用 Meta 回归方法进一步寻找异质性来源。采用 Begg 检验(Stata 12.0)进行发表性偏倚的定量检测, 若 P 值大于 0.05, 则提示结果无发表性偏倚。

## 2 结果

### 2.1 一般情况

通过阅读标题、摘要和全文, 初检获得 1273 个研究, 剔除综述、病例报道和非研究型文章 845 篇, 初步纳入 428 个研究; 再剔除研究对象为醋硝香豆素或苯丙香豆素等非华法林的研究或非 CYP2C9 基因多态性的研究及未做 CYP2C9 基因分型的研究 393 个, 得到关于 CYP2C9 基因多态性和华法林剂量关系的研究

35 个; 最后排除 8 个数据重复发表的研究, 最终纳入 27 个合格研究<sup>[1,9-34]</sup>, 共计 3902 例患者。各研究基本特征见表 1~2。

## 2.2 CYP2C9 基因突变和华法林剂量关系的 Meta 分析结果

### 2.2.1 \*1/\*2 型 MDWD 与 \*1/\*1 型的比较 纳入的 27 个研究中有 14 个研究<sup>[11,13-15,19-20,22,24-25,27-31]</sup>

比较了 \*1/\*2 型与 \*1/\*1 型的 MDWD, 共纳入 1819 例患者。各研究间异质性较低 ( $P=0.35, I^2=9\%$ ), 故采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示, 与 \*1/\*1 型相比, \*1/\*2 型的 MDWD 下降 0.20 个标准单位 (95%CI: -0.24, -0.16), 差异有统计学意义 ( $P<0.00001$ ), 见图 1。Begg 检验提示无发表偏倚 ( $P=0.743$ )。

表 1 27 个纳入文献作者、发表时间、研究人群及人数、患者年龄、华法林用量等一般情况

作者及发表时间	研究人群	患者数 (男/女)	年龄 (岁)	华法林剂量 mg·d	适应证	合并用药	目标 INR
Borgiani P, 2007	意大利人	148(78/70)	68.2	—	AF、DVT、AVP、MVP	—	2.0-4.0
Cho H, 2007	韩国人	108(69/39)	67.4±10.1	4.1±1.6	AF	是	2.0-3.0
Din EL, 2012	埃及人	46(20/26)	41±14	7.8±1.7	HVR, AF	—	2月3日
Ekladious S, 2013	埃及人	50(23/27)	39.16±12.00	—	—	否	2月3日
Gu Q, 2010	中国人	127(59/68)	44.3±17.6	4.5±1.9	CHF 等	是	1.5-3.0
Higashi MK, 2002	美国人	185(118/67)	59.9±15.7	—	AF、DVT、PE 等	是	2.0-3.0
Hill CE, 2006	美国人	84(43/41)	58.2	—	AF、DVT、PE 等	是	—
Hillman MA, 2004	美国人	453	70.6	0.64-17.5	DVT 等	是	—
Kimura R, 2006	日本人	92 (66/26)	68.1±10.6	2.96±1.06	Stroke	—	1.6-2.6
Liang R, 2012	中国人	115(71/44)	64.9±13.0	—	AF、HVR、DVT、PE	是	2.32±0.8
Miao L, 2007	中国人	178(74/104)	51.5±18.3	—	AF、DVT、PE、HVR	否	1.5-3.0
Momary KM, 2007	美国人	99	57±16	6.4±2.57	PE、stroke 等	否	2.5-3.5
Namazi S, 2010	伊朗人	100(50/50)	52±12	3.99±1.86	VHD、AF、DVT 等	—	2.0-3.0
Ohno M, 2009	日本人	125(75/50)	73.1±11.6	2.67±1.25	AF、DVT、PE、等	否	1.5-3.0
Ozer N, 2010	土耳其人	100(39/61)	49.19±11.19	1.16-9.33	DVT、HVR、AF	是	2.0-3.5
Park S, 2013	韩国人	204(128/76)	66±11.2	3.92±1.54	VR, arrhythmia, stroke 等	—	2.22±0.56
Pautas E, 2009	高加索人	283	86.7±6	3.0 ± 1.5	—	—	2.5
Scordo MG, 2002	意大利人	93 (57/36)	68±11	0.89-10	AF、DVT 等	否	2.0-3.0
Siddiqi A, 2010	巴基斯坦人	120(73/47)	37.8±13.0	—	HVR	否	2.0-3.0
Siguret V, 2003	法国人	126 (97/29)	87±6	3.0±1.4	—	是	2.0-3.0
Tanira MO, 2007	阿曼人	142 (81/61)	41.45	1.5-15	AF、DVT、PE 等	—	2.0-4.0
Tatarunas V, 2011	立陶宛人	83(50/33)	65.2±13.31	—	HVR	—	2-3.5
Tatarunas V, 2013	立陶宛人	189(118/71)	27-87	—	HVR、AF 等	是	2-3.5
Topic E, 2004	英国人	181 (79/102)	60	4.1	AF、DVT、PE 等	否	2.0-3.0
Yildirim H, 2007	土耳其人	74(28/46)	19-75	2.14-7.5	HVR	否	2.5-3.5
You J, 2010	中国人	100(48/52)	58.9±12.9	3.52±1.54	AF、DVT 等	是	2.0-3.5
Zhang W, 2011	中国人	297(148/149)	62	3.58±1.46	DVT、PE	是	2.0-3.0

注: AF(atrial fibrillation) 房颤, DVT(deep vein thrombosis) 深静脉血栓, HVR(heart valve replacement) 心脏瓣膜置换术, PE(pulmonary thromboembolism) 肺栓塞, INR(international normalized ratio) 国际标准化比率, AMI(acute myocardial infarction) 急性心梗, CHF(congestive heart failure) 充血性心衰, 合并用药中“是”有合并用药, “否”无合并用药, “—”未提及。

表 2 纳入研究患者使用华法林的平均剂量及人数 (mg · d<sup>-1</sup>) (人数)

作者及发表时间	*1/*1	*1/*2	*2/*2	*2/*3	*1/*3	*3/*3
Borgiani P, 2007	3.86±3.08(120)	—	—	—	2.49±2.19(25)	1(1)
Cho H, 2007	4.3±1.6(96)	—	—	—	2.7±0.9(12)	—
Din EL, 2012	8.24±1.55(38)	6.88±1.03(4)	5.25±1.77(2)	—	6±2.12(2)	—
Ekladious S, 2013	5.94±2.08(43)	—	—	—	5.86±2.67(7)	—
Gu Q, 2010	2.6±1.4(108)	—	—	—	3.0±0.8(19)	是
Higashi MK, 2002	5.63±2.56(127)	4.88±2.57(28)	4.07±1.48(4)	2.34±0.35(3)	3.32±0.94(18)	1.60±0.81(5)
Hill CE, 2006	6.12±3.17(57)	4.38±2.16(16)	1.71(1)	—	4.22±1.91(9)	1.43(1)
Hillman MA, 2004	5.21±2.21(295)	4.16±1.47(86)	4.0±1.13(7)	2.59±0.81(8)	3.36±1.39(55)	0.79±0.2(2)
Kimura R, 2006	3.06±1.05(83)	—	—	—	2.17±0.84(9)	0
Liang R, 2012	3.21±1.09(106)	—	—	—	2.01±0.70(9)	—
Miao L, 2007	2.06±0.82(162)	—	—	—	1.60±1.29(16)	0
Momary KM, 2007	6.86±2.57(90)	4.43±1.14(6)	—	—	4.14±3.86(3)	—
Namazi S, 2010	4.8±1.97(39)	3.64±1.57(41)	3.47±0.63(2)	2.64±1.49(9)	3.57±2.03(9)	0
Ohno M, 2009	2.74±1.24(117)	—	—	—	1.71±0.80(7)	0.5(1)
Ozer N, 2010	4.74±2.49(50)	3.71±1.76(21)	—	3.32±1.92(29)	—	—
Park S, 2013	4.06±1.52(185)	—	—	—	2.54±0.925 (19)	—
Pautas E, 2009	3.2±1.6(184)	2.6±1.3(54)	2.5±1.5(6)	2.0±1.7(8)	2.7±1.3(30)	1(1)
Scordo MG, 2002	5.59±2.21(54)	3.94±1.61(15)	2.95±0.63(2)	2.59±1.35(4)	2.94±1.02(16)	1.25±0.51(2)
Siddiqi A, 2010	6.03±1.37(103)	—	2.5±0.27(1)	—	2.37±0.3(14)	1.25±0.25(2)
Siguret V, 2003	3.1±1.4(80)	2.7±1.3(20)	1.2±0.4(2)	2.3±1.8(6)	2.9±1.1(18)	0
Tanira MO, 2007	6.1±2.55(112)	4.5±1.45(18)	5±2.8(2)	—	5.2±2.6(10)	—
Tatarunas V, 2011	5.84±2.84(55)	5.68±2.79(17)	2.83±0.28(3)	2.25(1)	4.28±1.92(7)	0
Tatarunas V, 2013	5.33±1.99(131)	5.07±2.74(28)	4.56±1.91(3)	2.30±1.40(4)	3.64±1.77(23)	—
Topic E, 2004	4.37±1.86(104)	4.04±1.63(49)	2.66±1.69(5)	2.75±1.32(4)	3.27±1.59(18)	1.50(1)
Yildirim H, 2007	4.84±1.03(48)	—	—	3.50±0.74(19)	4.03±0.73(7)	—
You J, 2010	3.58±1.14(94)	—	—	—	2.54±0.57(6)	—
Zhang W, 2011	3.69±1.45(271)	—	—	—	2.74±1.23(26)	0

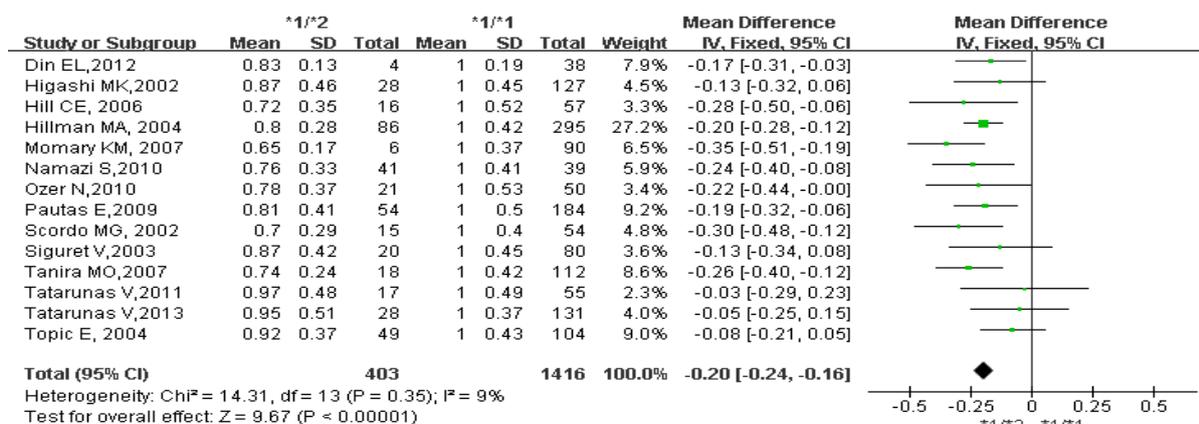


图 1 \*1/\*2 型 MDWD 与 \*1/\*1 型比较的森林图

2.2.2 \*2/\*2 型 MDWD 与 \*1/\*1 型的比较 纳入的 27 个研究中有 13 个研究<sup>[11,13-15,20,24-32]</sup>比较了 \*2/\*2 型与 \*1/\*1 型的 MDWD, 共纳入 1419 例患者。各研究间异质性较高 ( $P=0.007$ ,  $I^2=56\%$ ), 故采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示, 与 \*1/\*1 型相比, \*2/\*2 型的 MDWD 下降 0.41 个标准单位 (95%CI:-0.51, -0.31), 差异有统计学意义 ( $P<0.00001$ )。敏感性分析显示, 当剔除 Siddiqi<sup>[26]</sup> 的研究后,  $I^2=33\%$ , 选用固定效应模型进行分析, 结果显示, 与 \*1/\*1 型相比, \*2/\*2 型的 MDWD 下降 0.40 个标准单位 (95%CI:-0.47, -0.33;  $P=0.13$ ,  $I^2=33\%$ ), 差异有统计学意义 ( $P<0.00001$ )。Begg 检验提示无发表偏倚 ( $P=0.436$ )。

2.2.3 \*2/\*3 型 MDWD 与 \*1/\*1 型的比较 纳入的 27 个研究中有 10 个研究<sup>[13,15,20,24-25,27,29-32]</sup>比较了 \*2/\*3 型与 \*1/\*1 型的 MDWD, 共纳入 1183 例患者。各研究间异质性较高 ( $P=0.007$ ,  $I^2=60\%$ ), 故采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示, 与 \*1/\*1 型相比, \*2/\*3 型的 MDWD 下降 0.45 个标准单位 (95%CI:-0.56, -0.35), 差异有统计学意义 ( $P<0.00001$ )。敏感性分析显示, 当剔除 Yildirim<sup>[32]</sup> 的研究后,  $I^2=0\%$ , 选用固定效应模型进行分析, 结果显示, 与 \*1/\*1 型相比, \*2/\*3 型的 MDWD 下降 0.52 个标准单位 (95%CI:-0.59, -0.46;  $P=0.080$ ,  $I^2=0\%$ ), 具有统计学意义 ( $P<0.00001$ )。Begg 检验提示无发表偏倚 ( $P=0.251$ )。

2.2.4 \*1/\*3 型 MDWD 与 \*1/\*1 型的比较 纳入的 27 个研究中有 25 个研究<sup>[9-21,23-34]</sup>比较了 \*1/\*3 型与 \*1/\*1 型的 MDWD, 共纳入 3169 例患者。各研究间异质性较高 ( $P<0.00001$ ,  $I^2=80\%$ ), 故采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示, 与 \*1/\*1 型相比, \*1/\*3 型的 MDWD 下降 0.31 个标准单位 (95%CI:-0.38, -0.23), 具有统计学意义 ( $P<0.00001$ )。敏感性分析显示, 当剔除 Siddiqi<sup>[26]</sup> 的研究后,  $I^2=30\%$ , 选用固定效应模型进行分析, 结果显示, 与 \*1/\*1 型相比, \*1/\*3 型的 MDWD 下降 0.31

个标准单位 (95%CI:-0.35, -0.28;  $P=0.09$ ,  $I^2=30\%$ ), 差异有统计学意义 ( $P<0.00001$ )。Begg 检验提示无发表偏倚 ( $P=0.657$ )。

2.2.5 \*3/\*3 型 MDWD 与 \*1/\*1 型的比较 纳入的 27 个研究中有 9 个研究<sup>[9,13-15,21,24-26,31]</sup>比较了 \*3/\*3 型与 \*1/\*1 型的 MDWD, 共纳入 1177 例患者。各研究间异质性为 0 ( $P=0.92$ ,  $I^2=0\%$ ), 故采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示, 与 \*1/\*1 型相比, \*3/\*3 型的 MDWD 下降 0.81 个标准单位 (95%CI:-0.85, -0.76), 差异有统计学意义 ( $P<0.00001$ )。Begg 检验提示无发表偏倚 ( $P=1.000$ )。

### 3 讨论

*CYP2C9* 基因多态性对华法林的代谢、剂量和抗凝作用有重要影响。在 *CYP2C9* 众多突变体中, 临床研究较多的是 *CYP2C9\*2* (3 号外显子 C430-T, Arg144Cys) 和 *CYP2C9\*3* (7 号外显子 A1075-C, Ile359Leu), 这两种突变体较野生型 *CYP2C9\*1* 活性明显降低。近年来, 研究 *CYP2C9* 基因多态性对华法林维持剂量的影响的研究众多, 本文针对这些研究进行 Meta 分析, 结果表明, 与 *CYP2C9\*1/\*1* 型相比, \*1/\*2 型、\*1/\*3 型、\*2/\*2 型、\*2/\*3 型和 \*3/\*3 型的 MDWD 分别下降 0.20 (95%CI:-0.24, -0.16)、0.31 (95%CI:-0.35, -0.28)、0.40 (95%CI:-0.47, -0.33)、0.52 (95%CI:-0.59, -0.46) 和 0.81 个标准单位 (95%CI:-0.85, -0.76), 野生型所需剂量较高, 而基因突变型所需剂量较低, 这是由于基因突变导致氨基酸的替换, 从而改变了酶的活性, 使之对华法林的代谢能力下降, 患者所需剂量降低。该结果与 Lindh<sup>[7]</sup> 报道的分别下降 0.20 (95%CI:-0.77, -0.22)、0.34 (95%CI:-0.38, -0.29)、0.36 (95%CI:-0.42, -0.30)、0.57 (95%CI:-0.64, -0.49)、0.78 (95%CI:-0.84, -0.72) 的结果相似, 比鲁晓春<sup>[8]</sup> 报道的 \*1/\*3 型下降 0.268 (95%CI:-0.348,-0.188), \*3/\*3 型下降 0.263 (95%CI:-0.399,-0.126) 高。进一步分析发现, 鲁晓春<sup>[8]</sup> 仅针对中国人群进行研究, 而本研究与 Lindh<sup>[7]</sup> 的研究既包括亚洲人群, 也包

括欧洲人群和美洲人群。本文结果与鲁晓春结果之间的差异可能与研究人群不同有关,也可能与地域不同、华法林剂量不同、饮食习惯不同及其它可能影响华法林代谢的基因多态性等因素有关。

由于 \*1/\*3 与 \*1/\*1 组、\*2/\*2 与 \*1/\*1 组和 \*2/\*3 与 \*1/\*1 组的异质性较高,故分别对其进行敏感性分析。进一步分析显示, Siddiqi<sup>[26]</sup>和 Yildirim<sup>[32]</sup>的研究针对的是心脏瓣膜置换术的患者,而其它研究针对的适应症较复杂,除心脏瓣膜置换术外,还有房颤、深静脉血栓、肺栓塞等。适应症不同,所需华法林的剂量也可能不同。因此,这可能是造成研究间异质性的原因。

本研究也存在一定的局限性,有待于进一步完善:主要有①本研究虽然采取 Begg 检验未发现明显发表偏倚,但有些灰色文献或阴性结果无法获得,因而仍不能排除潜在的发表偏倚,在应用研究结果时应加以考虑。②由于本文纳入的文献是针对 *CYP2C9* 基因多态性对 MDWD 的影响进行研究,即以 \*1/\*1 组作为对照组,将其它各组 MDWD 与其对比的研究,所以这些试验不属于随机对照试验,研究无法采用评价随机对照试验质量的 Jadad 量表评价纳入的文献质量。

总之,本 meta 分析定量评价了 *CYP2C9* 基因多态性和 MDWD 的关系。目前还有多种基因多态性对华法林的代谢、剂量及抗凝作用有影响。因此,后续 meta 分析将定量评价其它基因多态性和华法林剂量的关系,为临床调整华法林个体化剂量提供依据。

#### 【参考文献】

[1] Gu Q, Kong Y, Schneede J, et al. VKORC1-1639G>A, CYP2C9, EPHX1691A>G genotype, body weight, and age are important predictors for warfarin maintenance doses in patients with mechanical heart valve prostheses in southwest China[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2010, 66(12):1217-1227.

[2] McDonald Mg, Rieder Mj, Nakano M, et al. CYP4F2 Is a Vitamin K1 Oxidase: An Explanation for Altered Warfarin Dose in Carriers of the V433M Variant[J]. Mol Pharmacol, 2009, 75(6):1337-1346.

[3] Chen Ly, Eriksson N, Gwilliam R, et al. Gamma glutamyl

carboxylase(GGCX) microsatellite and warfarin dosing[J]. Blood, 2005, 106(10): 3673-3674.

[4] Scott Sa, Patel M, Martis S, et al. Copy number variation and warfarin dosing: evaluation of CYP2C9, VKORC1, CYP4F2, GGCX and CALU[J]. Pharmacogenomics, 2012, 12(3):297-307.

[5] Meckley LM, Wittkowsky AK, Rieder MJ, et al. An analysis of the relative effects of VKORC1 and CYP2C9 variants on anticoagulation related outcomes in warfarin-treated patients[J]. Thromb Haemost, 2008, 100(2):229-239.

[6] 张婷, 胡永芳, 中国人群华法林药效与细胞色素 P450 2C9 基因多态性关系的系统评价和荟萃分析 [J]. 中国临床药理学杂志, 2009, 25(6): 526-529.

[7] Lindh JD, Holm L, Andersson ML, et al. Influence of CYP2C9 genotype on warfarin dose requirements-a systematic review and Meta-analysis[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2009, 65(4):365-375.

[8] 鲁晓春, 李世英, 中国人 CYP2C9 基因多态性对华法林维持剂量影响的 Meta 分析 [J]. 解放军进修学院学报, 2012, 33(3):228-230.

[9] Borgiani P, Ciccacci C, Forte V, et al. Allelic variants in the CYP2C9 and VKORC1 loci and interindividual variability in the anticoagulant dose effect of warfarin in Italians[J]. Pharmacogenomics, 2007, 8(11):1545-1550.

[10] Cho H, Sohn K, Park H, et al. Factors affecting the interindividual variability of warfarin dose requirement in adult Korean patients[J]. Pharmacogenomics, 2007, 8(4):329-337.

[11] El Din M S, Amin D G, Ragab S B, et al. Frequency of VKORC1 (C1173T) and CYP2C9 genetic polymorphisms in Egyptians and their influence on warfarin maintenance dose: proposal for a new dosing regimen[J]. Int J Lab Hematol, 2012, 34(5): 517-524.

[12] Ekladios S M M, Issac M S M, Sharaf S A E A, et al. Validation of a Proposed warfarin dosing algorithm based on the genetic make-up of Egyptian patients[J]. Mol Diagn Ther, 2013, 17(6): 381-390.

[13] Higashi M K, Veenstra D L, Kondo L M, et al. Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy[J]. JAMA, 2002, 287(13): 1690-1698.

[14] Hill CE, Duncan A, Wirth D, et al. Detection and identification of cytochrome P-450 2C9 alleles \*1, \*2, and \*3 by high-resolution melting curve analysis of PCR amplicons[J]. Am J Clin Pathol, 2006, 125(4):584-591.

[15] Hillman MA, Wilke RA, Caldwell MD, et al. Relative impact of covariates in prescribing warfarin according to CYP2C9 genotype[J]. Pharmacogenetics, 2004, 14(8):539-547.

- [16] Kimura R, Miyashita K, Kokubo Y, et al. Genotypes of vitamin K epoxide reductase, gamma-glutamyl carboxylase, and cytochrome P 450 2C9 as determinants of daily warfarin dose in Japanese patients[J]. *Thromb Res*, 2007,120(2):181-186.
- [17] Liang R, Li L, Li C, et al. Impact of CYP2C9\* 3, VKORC1-1639, CYP4F2rs2108622 genetic polymorphism and clinical factors on warfarin maintenance dose in Han-Chinese patients[J]. *Journal Thromb Thrombolysis*, 2012, 34(1): 120-125.
- [18] 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.
- [19] Momary KM, Shapiro NL, Viana MA, et al. Factors influencing warfarin dose requirements in African-Americans[J]. *Pharmacogenomics*, 2007,8(11):1535-1544.
- [20] Namazi S, Azarpira N, Hendijani F, et al. The Impact of Genetic Polymorphisms and Patient Characteristics on Warfarin Dose Requirements: A Cross-Sectional Study in Iran[J]. *Clinical Therapeutics*, 2010,32(6):1050-1060.
- [21] 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):1097-1103.
- [22] Ozer N, Cam N, Tangurek B, et al. The impact of CYP2C9 and VKORC1 genetic polymorphism and patient characteristics upon warfarin dose requirements in an adult Turkish population[J]. *Heart Vessels*, 2010,25(2):155-162.
- [23] Park S M, Lee J K, Chun S I, et al. VKORC1 and CYP2C9 Genotype Variations in Relation to Warfarin Dosing in Korean Stroke Patients[J]. *J Stroke*, 2013, 15(2): 115-121.
- [24] Pautas E, Moreau C, Thibault I, et al. Genetic Factors (VKORC1, CYP2C9, EPHX1, and CYP4F2) are Predictor Variables for Warfarin Response in Very Elderly, Frail Inpatients[J]. *Clinical pharmacology & Therapeutics*, 2010,87(1):57-64.
- [25] Scordo MG, Pengo V, Spina E, et al. Influence of CYP2C9 and CYP2C19 genetic polymorphisms on warfarin maintenance dose and metabolic clearance[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2002, 72(6):702-710.
- [26] Siddiqi A, Khan D, Khan F, et al. Impact of CYP2C9 genetic polymorphism on warfarin dose requirements in Pakistani population[J]. *Pak J Pharm Sci*, 2010,23(4):417-422.
- [27] Siguret V, Gouin I, Golmard JL, et al. Cytochrome P450 2C9 polymorphisms (CYP2C9) and warfarin maintenance dose in elderly patients[J]. *Rev Med Interne*, 2004,25(4):271-274.
- [28] Tanira MO, Al-Mukhaini MK, Al-Hinai AT, et al. Frequency of CYP2C9 genotypes among Omani patients receiving warfarin and its correlation with warfarin dose[J]. *Community Genet*, 2007,10(1):32-37.
- [29] Tatarunas V, Lesauskaite V, Veikutiene A, et al. The Influence of CYP2C9 and VKORC1 Gene Polymorphisms on Optimal Warfarin Doses After Heart Valve Replacement[J]. *Medicina(Kaunas)*, 2011,47(1):25-30.
- [30] 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):177-185
- [31] Topic E, Stefanovic M, Samardzija M. Association between the CYP2C9 polymorphism and the drug metabolism phenotype. *Clin Chem, Lab Med* 2004,42(1):72-78.
- [32] Yildirim H, Tamer L, Sucu N, et al. The role of CYP2C9 gene polymorphisms on Anticoagulant Therapy after Heart Valve Replacement [J]. *Medical Principles and Practice*, 2008,17(6):464-467.
- [33] You J, Wong R, Waye M, et al. Warfarin dosing algorithm using clinical, demographic and pharmacogenetic data from Chinese patients[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2011,31(1):113-118.
- [34] Zhang W, Zhang WJ, Zhu J, et al. Genetic polymorphisms are associated with variations in warfarin maintenance dose in Han Chinese patients with venous thromboembolism [J]. *Pharmacogenomics*, 2012,13(3), 309-321.