

# CYP2C9和VKORC1基因多态性对新疆少数民族患者华法林初始抗凝效果的影响<sup>△</sup>

曹红<sup>1\*</sup>, 王建华<sup>1#</sup>, 王捷<sup>1</sup>, 买买提吐尔·克力木<sup>1</sup>, 伊力哈木江<sup>2</sup>(1.新疆医科大学附属第一医院药学部, 乌鲁木齐 830054; 2.新疆医科大学附属第一医院心脏外科一病区, 乌鲁木齐 830054)

中图分类号 R973<sup>·</sup>2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)32-3005-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.32.10

**摘要** 目的:观察CYP2C9和VKORC1基因多态性对新疆少数民族患者华法林初始抗凝效果的影响。方法:选择行心脏瓣膜置换术并首次服用华法林的少数民族患者100例,于每日16:00时给予华法林,起始剂量2.5 mg/d,3 d后根据国际标准化比值(INR)调整剂量。应用基因芯片法检测其CYP2C9、VKORC1-1639AG、VKORC1+1173CT基因多态性,并记录患者使用华法林的初始剂量和INR达标时间,观察患者发生INR>3.0以及严重出血或栓塞等不良事件的发生率。结果:100例患者中,VKORC1-1639AA(VKORC1+1173TT)型患者39例,VKORC1-1639AG(VKORC1+1173CT)型患者51例,VKORC1-1639GG(VKORC1+1173CC)型患者10例;CYP2C9基因\*1\*1型74例,\*1\*2型9例,\*1\*3型14例,\*3\*3型3例。CYP2C9基因\*1\*1和\*1\*2型患者的INR首次达标时间与华法林剂量均显著多于CYP2C9基因\*1\*3和\*3\*3型患者,差异有统计学意义( $P<0.05$ );VKORC1-1639AG和GG基因型患者的INR首次达标时间与华法林剂量均显著多于VKORC1-1639AA基因型患者( $P<0.05$ );仅VKORC1基因变异的患者的INR首次达标时间和用药剂量显著多于两个基因均无变异和仅CYP2C9基因变异的患者,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。结论:CYP2C9和VKORC1基因多态性是影响华法林抗凝效果的重要因素,新疆维吾尔族和哈萨克族患者CYP2C9和VKORC1基因型变异率高,在服用华法林前进行基因检测具有重要意义。

**关键词** 华法林;基因多态性;少数民族;国际标准化比值;剂量

## Effects of CYP2C9 and VKORC1 Gene Polymorphism on Initial Anticoagulation Effect of Warfarin in Xinjiang Minority Patients

CAO Hong<sup>1</sup>, WANG Jian-hua<sup>1</sup>, WANG Jie<sup>1</sup>, Maimaitituer·Kelimu<sup>1</sup>, Yilihamujiang<sup>2</sup>(1.The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China; 2.Cardiac Surgery Ward 1, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To observe the effects of CYP2C9 and VKORC1 gene polymorphism on initial anticoagulation effect of warfarin in Xinjiang minority patients. METHODS: 100 minority patients underwent heart mechanical valve displacement surgery were determined genetic polymorphism of CYP2C9\*3\*3, VKORC1-1639AG and VKORC1+1173CT. All patients were additionally given Warfarin sodium tablets at 16 o'clock every day, with initial dose of 2.5 mg/d; 3 d later, the dose of warfarin sodium was adjusted according to international normalized ratio (INR). Initial dose of warfarin sodium and the time for initial qualification of INR value were recorded. The occurrence of INR value>3.0, severe haemorrhage and embolism were observed. RESULTS: Among 100 patients, there were 39 patients with VKORC1-1639AA (VKORC1+1173TT), 51 patients with VKORC1-1639AG (VKORC1+1173CT) and 10 patients with VKORC1-1639GG(VKORC1+1173CC). There were 74 patients with CYP2C9\*1\*1 genotype, 9 patients with CYP2C9\*1\*2 genotype, 14 patients with CYP2C9\*1\*3 genotype and 3 patients with CYP2C9\*3\*3 genotype. The time of INR initial qualification and dose of warfarin sodium in patients with CYP2C9\*1\*1 and \*1\*2 genotype were significantly more than in patients with CYP2C9\*1\*3 and \*3\*3 genotype, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ); the time of INR initial qualification and dose of warfarin in patients with VKORC1-1639AG and GG genotype were significantly more than in patients with VKORC1-1639AA genotype, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The time of INR initial qualification and dose of the patients only VKORC1 gene variation were significantly more than others ( $P<0.05$ ). CONCLUSIONS: CYP2C9 and VKORC1 gene polymorphism are great important for the anticoagulation effect of warfarin. There is great significance to gene detection of Uyghur and Kazakhs due to high mutation of CYP2C9 and VKORC1 genotype before the warfarin administration.

**KEY WORDS** Warfarin; Gene polymorphism; Minority; International normalized ratio; Dose

心脏瓣膜置换手术后需及时进行抗凝治疗,以防血栓形

△ 新疆医科大学第一附属医院药学专项基金项目(No.2010YX05)

\* 药师, 硕士研究生。研究方向:药理学。电话:0991-4361291。

E-mail:caohongcelia@163.com

# 通信作者:主任药师, 硕士研究生导师。研究方向:临床药理学、药物新剂型和新制剂。E-mail:jhw716@163.com

成或栓塞发生。正确的抗凝治疗对减少并发症、提高患者术后生存率具有重要意义。口服华法林用于瓣膜置换术后抗凝、预防血栓形成及循环栓塞的发生已得到广泛的临床验证<sup>[1]</sup>,但其治疗窗窄,不良反应发生率高,因此需要密切监测,以保证临床用药安全。有研究<sup>[2]</sup>表明,基因多态性也是影响华法林抗凝效果的重要因素。目前,国内对影响华法林疗效的基因

多态性研究主要集中于汉族人群,而对少数民族人群的研究很少。我院地处新疆维吾尔自治区,少数民族就诊患者较多,由于维吾尔族和哈萨克族民族起源及生活习惯相似,因此本研究纳入100例维吾尔族和哈萨克族心脏瓣膜置换术的患者,观察基因多态性对新疆少数民族患者华法林抗凝效果的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择2012年1月—2013年1月在新疆医科大学第一附属医院行心脏瓣膜置换术并首次服用华法林的少数民族患者100例,包括维吾尔族和哈萨克族。所有患者年龄 $\geq 18$ 岁,既往未服用过华法林,住院期间国际标准化比值(INR)达标(目标值2.0~3.0)。排除有严重肝、肾功能不全,严重感染,心功能衰竭或血液疾病的患者。本研究方案经医院伦理委员会批准,入组患者均签署知情同意书。

### 1.2 药品与仪器

华法林钠片,规格:2.5 mg/片,由上海信谊九福药业提供;血细胞基因组DNA提取试剂盒、BaiO基因型检测芯片试剂盒、芯片显色试剂盒、聚合酶链式反应(PCR)扩增仪、e-Hyb全自动杂交仪、BE-2.0生物芯片识读仪,均由上海百傲科技有限公司提供。

### 1.3 研究方法

1.3.1 DNA样本收集 在用药前3 d采集入选患者的外周静脉血2 ml,提取基因组DNA,置 $-70^{\circ}\text{C}$ 保存。基因检测位点:CYP2C9基因、VKORC1基因(VKORC1-1639AG和VKORC1+1173CT)。采用基因芯片法检测基因型。

1.3.2 给药方法 患者于每日16:00时口服华法林,起始剂量2.5 mg/d,3 d后根据INR调整剂量。

### 1.4 观察指标

观察患者从服用华法林开始到INR首次达标的时间(d)和INR首次达标时的华法林剂量(mg);观察患者住院期间是否出现INR超过治疗窗(即 $\text{INR} > 3.0$ )以及严重出血或栓塞等不良事件。治疗前后检测患者的肝、肾功能。

### 1.5 统计学方法

采用SPSS 16.0软件进行统计学处理。所有数据先进行正态性检验,非正态分布数据采用非参数检验;对于正态分布样本,两独立样本之间的均值比较采用 $t$ 检验,三个以上样本之间的均数比较采用方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 基因分型

100例患者中,VKORC1-1639AA型患者39例,VKORC1-1639AG型患者51例,VKORC1-1639GG型患者10例;VKORC1+1173TT型患者39例,VKORC1+1173CT型患者51例,VKORC1+1173CC型患者10例。VKORC1基因-1639位点A、G等位基因与+1173位点C、T等位基因的分布呈协同相关性。CYP2C9基因\*1\*1型74例,\*1\*2型9例,\*1\*3型14例,\*3\*3型3例。100例患者中有78例出现基因位点突变,包括3例CYP2C9\*3\*3型,14例CYP2C9\*1\*3型,51例VKORC1-

1639AG(VKORC1+1173CT)型,10例VKORC1-1639GG(VKORC1+1173CC)型。

### 2.2 不同基因型患者的一般资料比较

入选患者中,22例为哈萨克族,78例为维吾尔族,男性59例,女性41例,年龄22~77岁,平均 $(45.06 \pm 21.90)$ 岁。不同基因型患者的年龄、身高、体质量、丙氨酸氨基转移酶(ALT)等一般资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),详见表1。

表1 不同基因型患者的一般资料比较( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 1 Comparison of general information among different genotype groups( $\bar{x} \pm s$ )

基因位点	基因型	n	年龄,岁	身高,cm	体质量,kg	ALT,IU/L
CYP2C9	*1*1和*1*2	83	44.35 $\pm$ 22.00	164 $\pm$ 9	69.27 $\pm$ 16.00	28.70 $\pm$ 16.49
	*1*3和*3*3	17	48.53 $\pm$ 19.00	167 $\pm$ 7	64.29 $\pm$ 17.00	29.10 $\pm$ 15.52
VKORC1	AA(TT)	39	43.87 $\pm$ 22.00	163 $\pm$ 10	67.26 $\pm$ 15.00	29.58 $\pm$ 12.41
	AG(CT)和GG(CC)	61	45.82 $\pm$ 21.00	167 $\pm$ 6	69.16 $\pm$ 16.00	27.04 $\pm$ 14.42

### 2.3 不同基因型患者华法林初始抗凝指标比较

2.3.1 不同CYP2C9基因型患者华法林初始抗凝指标比较 不同CYP2C9基因型患者华法林初始抗凝指标比较见表2。

表2 不同CYP2C9基因型患者华法林初始抗凝指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 2 Comparison of initial anticoagulation effect of warfarin in different CYP2C9 genotype groups( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	INR首次达标时间,d	华法林剂量,mg
*1*1和*1*2组	83	11.17 $\pm$ 3.24	2.75 $\pm$ 0.81
*1*3和*3*3组	17	9.12 $\pm$ 2.74	2.33 $\pm$ 0.83
P		<0.05	<0.05

2.3.2 不同VKORC1基因型患者华法林初始抗凝指标比较 不同VKORC1基因型患者华法林初始抗凝指标比较见表3。

表3 不同VKORC1基因型患者华法林初始抗凝指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 3 Comparison of initial anticoagulation effect of warfarin in different VKORC1 genotype groups( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	INR首次达标时间,d	华法林剂量,mg
AA(TT)	39	9.21 $\pm$ 2.15	2.44 $\pm$ 0.55
AG(TC)和GG(CC)	61	11.72 $\pm$ 3.64	3.83 $\pm$ 0.80
P		<0.05	<0.05

2.3.3 不同变异的基因型患者华法林初始抗凝指标比较 将100例患者分为两个基因均无变异(分组1)、两个基因均有变异(分组4)、仅VKORC1基因变异(分组3)以及仅CYP2C9基因变异(分组2)4个组合,不同变异的基因型患者华法林初始抗凝指标比较见表4。经两两比较后,分组3与分组1、分组2比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),其余两两间的比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。

### 2.4 不良反应

不同基因型的各组患者住院期间均未发生严重出血或栓塞等不良事件。但是,发生超过INR治疗窗事件的比例,分组1为9.1%(2/22),分组2为41.2%(7/17),分组3为13.7%(7/51),分组4为25.0%(4/10)。结果表明,分组2即CYP2C9\*3变异而VKORC1基因未变异的患者住院期间发生 $\text{INR} > 3.0$

表4 不同变异的基因型患者华法林初始抗凝指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 4 Comparison of initial anticoagulation effect of warfarin in different mutation genotype groups( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	CYP2C9	VKORC1	INR首次达标时间,d	华法林剂量,mg
分组1	22	*1*1和*1*2	AA(TT)	9.44±2.18	2.55±0.56
分组2	17	*1*3和*3*3	AA(TT)	8.14±1.77	1.95±0.37
分组3	51	*1*1和*1*2	AG(TC)和GG(CC)	11.90±3.75	2.93±1.82
分组4	10	*1*3和*3*3	AG(TC)和GG(CC)	10.80±3.05	2.60±0.81

的比例显著高于其他组的患者,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

### 3 讨论

本研究纳入的100例患者中,VKORC1-1639AA基因型占39.0%,VKORC1-1639AG和VKORC1-1639GG基因型占61.0%,与唐和年等<sup>[9]</sup>研究的基因分布基本符合。同时,VKORC1+1173TT基因型占39.0%,VKORC1+1173CT和VKORC1+1173CC基因型占61.0%,与VKORC1-1639AA、AG、GG基因型分布呈现相关性,说明两个基因位点突变率一致。100例患者中,CYP2C9\*3\*3型3例,占总病例的3%,与文献中对汉族人群华法林代谢基因分布研究相比<sup>[4]</sup>,本研究中的维吾尔和哈萨克族患者中出现基因突变的几率更高,且需要服用华法林的剂量也较大,但由于本研究样本量较小,所得结论还需进一步扩大样本进行研究。

本研究中的入选患者CYP2C9\*3及VKORC1AG(TC)和GG(CC)基因突变率高,服用华法林的剂量及INR达标时间均与野生型有差异,即CYP2C9\*3基因变异患者更容易出现抗凝过度的危险,对这部分患者需要减少华法林的起始剂量,以减少出血的风险<sup>[5-6]</sup>;而VKORC1-1639G等位基因携带者需要的华法林剂量比VKORC1-1639AA基因型患者明显增加,INR首次达标时间显著延长,对这部分患者应该增加华法林的起始剂量,以减少剂量调整的时间。因此,对新疆维吾尔和哈萨克族患者在使用华法林前进行基因检测对于预估华法林剂量、INR达标时间和出血风险都有重要意义。

华法林的剂量差异受患者的性别、年龄、体质量、基因型

等影响,有研究<sup>[7]</sup>显示,这些因素对华法林初始剂量预测模型也只能解释54.6%左右的华法林剂量个体差异。在临床上,患者服用华法林的剂量还会受到药物联用的影响,例如华法林与非甾体抗炎药、头孢哌酮等药物联用时,会增强华法林的抗凝效果<sup>[8-9]</sup>,此时应考虑减少华法林的剂量。因此,临床应用华法林需根据患者个体的多种情况重点监护。

### 参考文献

- [1] Wadelius M, Chen LY, Lindh JD, *et al.* The largest prospective Warfarin-treated cohort supports genetic forecasting[J]. *Blood*, 2009,113:784.
- [2] Wadelius M, Chen LY, Eriksson N, *et al.* Association of warfarin dose with genes involved in its action and metabolism[J]. *Hum Genet*, 2007,121: 23.
- [3] 唐和年,张志刚,杜宇奎.新疆汉族和维吾尔族健康人群VKORC1启动子区基因多态性研究[J].中国优生与遗传杂志,2007,15(3):15.
- [4] 杨剑,缪丽艳.中国汉族人VKORC1 G3673A基因多态性研究[J].苏州大学学报,2007,27(4):604.
- [5] 高菲,宋洪涛,曾志勇,等.CYP2C9和VKORC1基因多态性对心脏瓣膜置换术后华法林维持剂量和抗凝效果的影响[J].中国药房,2010,21(21):2 053.
- [6] 娄莹,刘红,韩璐璐,等.CYP2C9和VKORC1基因多态性对肺栓塞患者华法林初始抗凝疗效的影响[J].中国临床药理学杂志,2012,28(4):256.
- [7] 陈茂蓉,王槐芾,龙恩武.华法林抗凝治疗药学监护方法[J].实用医院临床杂志,2009,6(2):15.
- [8] 岳慧杰,宋小骏,谢学建,等.137例瓣膜置换术后住院患者华法林用药的影响因素[J].中国药师,2011,14(8):1 157.
- [9] 何培根,闵新文,郑芳,等.华法林药理作用影响因素与华法林钠用药监护[J].医药导报,2011,30(5):668.

(收稿日期:2013-04-07 修回日期:2013-06-26)

## 欢迎订阅《中国医药导报》杂志

《中国医药导报》杂志是国家卫生和计划生育委员会主管、中国医学科学院主办的国家级医药卫生类科技核心期刊,现为旬刊,国内统一刊号:CN11-5539/R,国际标准刊号ISSN1673-7210,邮发代号:80-372。本刊系中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)、中国学术期刊综合评价数据库统计源期刊,并被万方数据、中国知网、中国学术期刊网络出版总库、中国期刊全文数据库、解放军医学图书馆中文生物医学期刊文献数据库、中文科技期刊数据库收录。每期定价20元,全年36期优惠价540元。

本刊设有专家论坛、研究进展、论著、临床研究、药理与毒

理、中医中药、生物医药、病理分析、药品鉴定、制剂与技术、药物与临床、麻醉与镇痛、医学检验、影像与介入、护理研究、教学研究、药物经济学、科研管理、政策研究、医药监管等栏目,是广大医药科研、教育、临床等人员开阔视野、交流经验、增进学术交流的贴身参谋和得力助手。

地址:北京市朝阳区通惠家园惠润园(壹线国际)5-3-601,邮编:100025。发行热线:010-59679533;传真:010-59679056。网址:www.yiyaodaobao.com.cn。

《中国医药导报》编辑部