



(扫描二维码查看原文)

## · 用药指导 ·

# CYP2C9 和 VKORC1 基因多态性对华法林个体化用药的指导价值

丁维剑, 汪亚南, 苗仁华

**【摘要】 背景** 华法林是目前临床上使用广泛、效果确切的抗凝药,但其治疗时间窗较窄、个体差异较大,故提高华法林个体化用药的合理性具有重要的临床意义。**目的** 分析 CYP2C9 和 VKORC1 基因多态性对华法林个体化用药的指导价值。**方法** 收集 2020 年 6 月至 2021 年 6 月在安徽医科大学附属巢湖医院药剂科治疗药物监测实验室进行 CYP2C9\*3 和 VKORC1-1639G>A 位点基因多态性检测的住院患者 54 例,均为汉族人群。记录患者 CYP2C9\*3 和 VKORC1-1639G>A 位点基因多态性;参照华法林剂量公益网站计算出的华法林推荐剂量,比较华法林使用剂量为推荐剂量者与华法林使用剂量为非推荐剂量者华法林治疗 2~3 d 后国际标准化比值 (INR) 达标率。**结果** 54 例患者中华法林治疗 2~3 d 后检测 INR 者 23 例, CYP2C9\*3 和 VKORC1-1639G>A 位点基因多态性: AA/AA 基因型 18 例 (占 78.3%), AA/GA 基因型 3 例 (占 13.0%), AC/AA 基因型 1 例 (占 4.3%)、AA/GG 基因型 1 例 (占 4.3%)。23 例患者中华法林使用剂量为推荐剂量者 11 例,华法林使用剂量为非推荐剂量者 12 例;华法林使用剂量为推荐剂量者华法林治疗 2~3 d 后 INR 达标率高于华法林使用剂量为非推荐剂量者 ( $P < 0.001$ )。**结论** 按照 CYP2C9\*3 和 VKORC1-1639G>A 位点基因多态性推荐华法林用药剂量可使患者 INR 尽快达标,进而提高华法林抗凝效果及用药合理性。

**【关键词】** 抗凝药; 华法林; CYP2C9 基因; VKORC1 基因; 多态性, 单核苷酸; 个体化用药

**【中图分类号】** R 973.2 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2021.00.291

丁维剑, 汪亚南, 苗仁华. CYP2C9 和 VKORC1 基因多态性对华法林个体化用药的指导价值 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2021, 29 (12): 121-124, 128. [www.syxnf.net]

DING W J, WANG Y N, MIAO R H. Guiding value of genetic polymorphisms in CYP2C9 and VKORC1 for the individualized medication of warfarin [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2021, 29 (12): 121-124, 128.

## Guiding Value of Genetic Polymorphisms in CYP2C9 and VKORC1 for the Individualized Medication of Warfarin

DING Weijian, WANG Yanan, MIAO Renhua

Pharmacy Department, Chaohu Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Chaohu 238000, China

Corresponding author: DING Weijian, E-mail: dingweijian09@163.com

**【Abstract】 Background** Warfarin is currently a widely used anticoagulant drug with definite efficacy in clinical practice. Due to the narrow treatment window and large individual differences, it is of great clinical significance to improve the rationality of warfarin individualized medication. **Objective** To analyze the guiding value of genetic polymorphisms in CYP2C9 and VKORC1 for the individualized medication of warfarin. **Methods** A total of 54 inpatients undergoing CYP2C9\*3 and VKORC1-1639G > A gene polymorphisms detected in the Therapeutic Drug Monitoring Laboratory of the Pharmacy Department of Chaohu Hospital Affiliated to Anhui Medical University from June 2020 to June 2021 were collected, they were Han population. CYP2C9\*3 and VKORC1-1639G>A gene polymorphisms were recorded; with reference to the recommended dose of warfarin calculated by the warfarin dose public welfare website, the international standardized ratio (INR) compliance rate at 2-3 days after warfarin treatment were compared between patients received the recommended dose of warfarin and patients received the non recommended dose of warfarin. **Results** In 54 patients, the INR was detected in 23 patients at 2-3 days after warfarin treatment. CYP2C9\*3 and VKORC1-1639G>A gene polymorphism distribution: AA/AA genotype in 18 cases (78.3%), AA/GA genotype in 3 cases (13.0%), AC/AA genotype in 1 case (4.3%) and AA/GG genotype in 1 case (4.3%). In 23 patients, 11 patients received the recommended dose of warfarin and 12 patients received the non recommended dose of warfarin; the INR compliance rate at 2-3 days after warfarin treatment of patients received recommended dose of warfarin was higher than that of patients received non

238000 安徽省巢湖市, 安徽医科大学附属巢湖医院药剂科

通信作者: 丁维剑, E-mail: dingweijian09@163.com

recommended dose of warfarin ( $P < 0.001$ ). **Conclusion** According to CYP2C9\*3 and VKORC1-1639G>A gene polymorphism, the recommended dosage of warfarin can make the INR of patients reach the standard as soon as possible, so as to improve the anticoagulant effect and medication rationality of warfarin.

**【Key words】** Anticoagulants; Warfarin; CYP2C9 gene; VKORC1 gene; Polymorphism, single nucleotide; Personalized medication

华法林是维生素 K 拮抗剂, 也称香豆素类口服抗凝剂, 主要用于静脉血栓栓塞性疾病的一级预防和二级预防。研究表明, 华法林预防和治疗血栓栓塞性疾病的疗效确切且口服给药便利, 是临床应用较广泛的一线口服抗凝剂<sup>[1]</sup>。但华法林治疗时间窗较窄, 个体差异较大, 需频繁检测国际标准化比值(international normalized ratio, INR)并实时调整用药剂量, 以权衡治疗效果和出血风险, 这也是导致华法林临床使用受限的原因之一<sup>[2]</sup>。华法林的治疗效果受到多种因素的影响, 以遗传因素中基因多态性较为突出<sup>[3]</sup>。

细胞色素 P450 2C 亚家族是一类重要的药物代谢酶, 华法林在肝脏中代谢主要依赖细胞色素 P450。华法林是 S- 华法林和 R- 华法林的光学异构体混合物, 其中 S- 华法林主要由 CYP2C9 代谢, 可以提供华法林 70% 的抗凝活性<sup>[4-5]</sup>; 同时 VKORC1 可通过干扰凝血因子 II、VII、IX、X 的合成而影响华法林的抗凝作用<sup>[6]</sup>。因此, CYP2C9 和 VKORC1 基因多态性与华法林的抗凝作用密切相关<sup>[7]</sup>。

近年随着药物基因组学的发展, 有大样本量的全基因组关联研究(genome wide association study, GWAS)和临床研究表明, CYP2C9 和 VKORC1 基因在华法林发挥抗凝作用中起主要作用<sup>[2, 8-10]</sup>。华法林药物基因组学联合会(The International Warfarin Pharmacogenetics Consortium, IWPC)研究显示, 基于华法林药物基因组学(包括基因型)构建的药物基因组学的临床用药模型优于基于临床特征构建的临床用药模型<sup>[11]</sup>。目前, IWPC 建立的华法林剂量公益网站([www.warfarindosing.org](http://www.warfarindosing.org))<sup>[12]</sup>会根据患者的基因型和临床特征(如性别、种族、年龄、身高、体质量、临床诊断、用药情况等)自动计算出华法林推荐剂量。基于此, 本研究旨在分析 CYP2C9\*3 和 VKORC1-1639G>A 位点基因多态性对华法林个体用药的指导价值。

## 1 对象与方法

**1.1 研究对象** 收集 2020 年 6 月至 2021 年 6 月在安徽医科大学附属巢湖医院药剂科治疗药物监测实验室进行 CYP2C9\*3 和 VKORC1-1639G>A 位点基因多态性检测的住院患者 54 例, 均为汉族人群, 其中男 31 例(占 57.4%), 女 23 例(占 42.6%); 年龄( $75.5 \pm 6.8$ )岁; 身高( $163.4 \pm 7.8$ )cm; 体质量( $61.9 \pm 10.2$ )kg; 临床诊断: 冠心病 17 例(占 31.5%), 心功能不全 16 例(占 29.6%), 心律失常 6 例(占 11.1%), 心力衰竭 3 例(占 5.6%), 心房颤动 2 例(占 3.7%), 脑梗死 2 例(占 3.7%), 风湿性心脏病 2 例(占 3.7%), 胸闷 2 例(占 3.7%), 急性冠脉综合征 1 例(占 1.8%), 心绞痛 1 例(占 1.8%), 高血压 1 例(占 1.8%), 头晕和眩晕 1 例(占 1.8%); CYP2C9\*3 和 VKORC1-1639G>A 位点基因多态性: AA/AA 基因型 48 例(占 88.9%), AA/GA 基因型 4 例(占

7.4%), AC/AA 基因型 1 例(占 1.9%), AA/GG 基因型 1 例(占 1.9%)。本研究已通过安徽医科大学附属巢湖医院伦理委员会审核批准。

**1.2 主要仪器和试剂** 主要仪器: 超净工作台(苏州净化设备有限公司生产, 型号: SW-CJ-1FD), 旋涡混合器(美国 Thermo Fisher 生产), 电热恒温水浴锅(上海精宏实验设备有限公司生产, 型号: DK-S22), 荧光检测仪(西安天隆科技有限公司生产, RT-Cycler™ 436/TL998A), 台式低温离心机(长沙英泰仪器有限公司生产), 微量移液枪(芬兰百得实验室仪器有限公司生产)。主要试剂: 核酸纯化试剂(西安天隆科技有限公司生产), 测序反应通用试剂盒(西安天隆科技有限公司生产)。

## 1.3 基因多态性检测方法

**1.3.1 采集血液样本** 采集患者静脉血 1~2 ml, 置于含乙二胺四乙酸抗凝剂的紫色采血管, 采血前患者无需空腹, 可正常饮食。由专人将血液样本送至治疗药物监测实验室, 4℃冰箱保存, 24 h 内检测。

**1.3.2 从血液样本中富集白细胞** 在 1.5 ml 离心管中加入 1.0 ml  $1 \times \text{NH}_4\text{Cl}$  的预处理液, 然后加入 200  $\mu\text{l}$  混匀的全血, 上下颠倒 10 次, 室温静置 5 min, 室温 3 000 r/min 离心 5 min(离心半径 6.45 cm), 之后将上层透明红色液体吸干净; 加入 1 ml  $1 \times \text{NH}_4\text{Cl}$  的彻底重悬白细胞, 离心后将上层液体吸干净, 注意避免吸走管底白细胞。向富集白细胞的离心管中加入 30~50  $\mu\text{l}$  核酸纯化试剂, 反复吹打混匀, 室温静置 20~30 min, 期间颠倒混匀 2 次, 待检测。

**1.3.3 上样** 根据待检测的基因位点, 取对应的测序反应通用试剂盒, 将样本编号标注在试剂管盖上; 向相应编号的试剂中加入 1.5  $\mu\text{l}$  处理后的白细胞样本(加样时应再次混匀, 枪头在管内液体中间吸足 1.5  $\mu\text{l}$  样本, 若加入量过少会直接影响结果), 盖紧管盖, 短暂离心后上机检测。

**1.3.4 运行** 提前打开荧光检测仪, 软件为仪器自带的荧光检测软件。仪器进行自检运行, 打开荧光检测软件, 选择待检测的基因位点, 设置待检样本(注意待检样本放入仪器的位置顺序与软件设置的位置顺序一致); 放入样本后开始运行。

**1.3.5 结果分析、判读** 运行完成后, 软件“结果”栏给出样本基因型分析结果。

**1.4 华法林治疗情况** 根据《华法林抗凝治疗的中国专家共识》<sup>[13]</sup>, 住院患者口服华法林 2~3 d 后每日或隔日检测 INR, 直到 INR 达标(根据既往华人的研究结果, 以 INR 为 1.5~2.5 判定为达标<sup>[14-16]</sup>)并维持至少 2 d, 之后可根据患者具体情况数天至 1 周检测 1 次 INR, 出院后每 4 周检测 1 次 INR。根据 CYP2C9\*3 和 VKORC1-1639G>A 位点基因多态性并参照华法林剂量公益网站计算华法林推荐剂量, 以华法林

推荐剂量  $\pm 0.2$  mg 作为华法林推荐剂量范围。比较华法林使用剂量为推荐剂量者与华法林使用剂量为非推荐剂量者华法林治疗 2~3 d 后 INR 达标率。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 22.0 统计学软件进行数据处理。符合正态分布的计量资料以  $(\bar{x} \pm s)$  表示, 计数资料以相对数表示, 组间比较采用 Fisher's 确切概率法。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 临床资料及基因分型 54 例患者于服用华法林 2~3 d 后检测 INR 者 23 例, 其中男 14 例 (占 60.9%), 女 9 例 (占 39.1%); 年龄  $(75.6 \pm 6.5)$  岁; 身高  $(162.9 \pm 8.4)$  cm; 体质量  $(62.6 \pm 12.0)$  kg; 临床诊断: 心功能不全 11 例 (占 47.8%), 冠心病 7 例 (占 30.4%), 心律失常 2 例 (占 8.7%), 心力衰竭 1 例 (占 4.3%), 心房颤动 1 例 (占 4.3%), 脑梗死 1 例 (占 4.3%); CYP2C9\*3 和 VKORC1-1639G>A 基因多态性: AA/AA 基因型 18 例 (占 78.3%), AA/GA 基因型 3 例 (占 13.0%), AC/AA 基因型 1 例 (占 4.3%)、AA/GG 基因型 1 例 (占 4.3%)。

2.2 华法林用药及 INR 检测情况 23 例患者中华法林使用剂量为推荐剂量者 11 例, 华法林治疗 2~3 d 后 INR 达标 10 例; 华法林使用剂量为非推荐剂量者 12 例, 华法林治疗 2~3 d 后 INR 达标 2 例。华法林使用剂量为推荐剂量者华法林治疗 2~3 d 后 INR 达标率高于华法林使用剂量为非推荐剂量者, 差异有统计学意义 ( $P < 0.001$ ), 见表 1。

## 3 讨论

本研究结果显示, 54 例患者共检测出 4 种 CYP2C9\*3 和 VKORC1-1639G>A 基因型, 分别为 AA/AA 基因型 48 例 (占 88.9%)、AA/GA 基因型 4 例 (占 7.4%)、AC/AA 基因型 1 例 (占 1.9%)、AA/GG 基因型 1 例 (占 1.9%)。既往研究表明, 中原地区汉族和回族人群 CYP2C9\*3 和 VKORC1-1639G>A 基因突变频率很低, 其中携带 AA/AA 基因型的患者占总体的 80%~90%, 携带杂交突变基因型的患者占总体的 10%~20%<sup>[17-19]</sup>, 本研究结果与之相似, 表明本研究样本量虽然有限, 但具有代表性。

《华法林抗凝治疗的中国专家共识》<sup>[13]</sup>指出, 华法林最佳抗凝强度为 INR 介于 2.0~3.0 之间, 此时出血和血栓栓塞风险均最低, 不建议低强度抗凝治疗 ( $\text{INR} < 2.0$ ), 以免增加卒中发生风险。研究表明, 在东亚地区, 采用低强度华法林治疗 (INR 为 1.5~2.5) 的患者与采用最佳抗凝强度治疗 (INR 为 2.0~3.0) 的患者心血管死亡率比较无统计学差异, 表明低强度华法林治疗较为安全<sup>[14]</sup>; 且该研究结果也在老年心脏机械瓣膜置换术后患者和稳定型冠心病伴心房颤动患者中得到证实<sup>[20-21]</sup>。TAO 等<sup>[15]</sup>通过人工智能自适应神经模糊推理系统 (adaptive neural-based fuzzy inference system, ANFIS) 预测个体化华法林的用药剂量, 该研究选取中国 15 个省份 21 863 例心脏瓣膜置换术后接受华法林治疗的患者为研究对象, 通过 ANFIS 预测患者术后华法林用药剂量并与国际推荐的 INR (2.5~3.5) 相比, 证实中国人需要更低的抗凝强度 (INR 为 1.5~2.5)。另外, 华法林中强度抗凝治疗组患者出血事件总

表 1 23 例患者华法林用药及 INR 检测情况

Table 1 Warfarin administration and INR detection in 23 patients

病例编号	CYP2C9*3 和 VKORC1-1639G>A 位点基因多态性	推荐剂量	使用剂量	INR 检测时间	INR
1	AA/AA 基因型	2.3 mg	1.875 mg, 1 次/d	华法林治疗 3 d 后	1.95
2	AA/AA 基因型	2.5 mg	2.25 mg, 1 次/d	华法林治疗 3 d 后	1.19
3	AA/AA 基因型	3.0 mg	3.75 mg, 1 次/d	华法林治疗 2 d 后	3.04
4	AA/AA 基因型	2.3 mg	2.5 mg, 1 次/d	华法林治疗 3 d 后	1.86
5	AA/AA 基因型	2.2 mg	2.5 mg, 1 次/d	华法林治疗 3 d 后	2.65
6	AA/GA 基因型	3.3 mg	2.5 mg, 1 次/d	华法林治疗 2 d 后	1.16
7	AA/AA 基因型	2.4 mg	2.5 mg, 1 次/d	华法林治疗 3 d 后	2.23
8	AA/AA 基因型	2.3 mg	2.5 mg, 1 次/d	华法林治疗 2 d 后	1.83
9	AA/GA 基因型	3.4 mg	2.5 mg, 1 次/d	华法林治疗 2 d 后	1.01
10	AA/AA 基因型	2.8 mg	2.5 mg, 1 次/d	华法林治疗 2 d 后	1.17
11	AA/AA 基因型	2.3 mg	2.5 mg, 1 次/d	华法林治疗 3 d 后	2.00
12	AA/AA 基因型	2.7 mg	2.5 mg, 1 次/d	华法林治疗 2 d 后	1.79
13	AA/AA 基因型	2.1 mg	2.5 mg, 1 次/d	华法林治疗 3 d 后	2.58
14	AA/AA 基因型	2.5 mg	2.5 mg, 1 次/d	华法林治疗 2 d 后	1.99
15	AA/AA 基因型	2.2 mg	2.5 mg, 1 次/d	华法林治疗 3 d 后	2.01
16	AA/AA 基因型	2.6 mg	2.0 mg, 1 次/d	华法林治疗 2 d 后	1.01
17	AC/AA 基因型	2.7 mg	2.5 mg, 1 次/d	华法林治疗 3 d 后	2.07
18	AA/AA 基因型	2.7 mg	2.5 mg, 1 次/d	华法林治疗 2 d 后	1.54
19	AA/AA 基因型	2.3 mg	2.5 mg, 1 次/d	华法林治疗 3 d 后	1.96
20	AA/AA 基因型	2.4 mg	2.5 mg, 1 次/d	华法林治疗 3 d 后	1.87
21	AA/AA 基因型	2.6 mg	2.5 mg, 1 次/d	华法林治疗 3 d 后	1.17
22	AA/GG 基因型	3.9 mg	2.5 mg, 1 次/d	华法林治疗 2 d 后	1.04
23	AA/GA 基因型	3.9 mg	2.5 mg, 1 次/d	华法林治疗 2 d 后	1.23

注: INR= 国际标准化比值; 以华法林推荐剂量  $\pm 0.2$  mg 作为华法林推荐剂量范围

发生率高于华法林低强度抗凝治疗组, 提示华法林低强度抗凝治疗有助于预防出血事件, 安全性更高<sup>[16]</sup>。上述研究均表明, 华法林低强度抗凝治疗可以减少出血发生, 且不增加血栓栓塞发生风险。因此, 本研究将华法林低强度抗凝治疗 (INR 为 1.5~2.5) 作为 INR 达标的判定标准。

参照华法林剂量公益网站计算出的华法林推荐剂量, 本组患者华法林使用剂量为推荐剂量者 11 例, 华法林使用剂量为非推荐剂量者 12 例, 提示临床上仍有很大一部分患者未按照华法林的推荐剂量给药, 且存在剂量调整不规范情况, 进而导致 INR 不达标或达标时间延长。本研究结果显示, 华法林使用剂量为推荐剂量者华法林治疗 2~3 d 后 INR 达标率高于华法林使用剂量为非推荐剂量者, 提示按照 CYP2C9\*3 和 VKORC1-1639G>A 位点基因多态性推荐华法林用药剂量可提高华法林抗凝效果及用药合理性。此外, 临床上还有一大部分使用华法林治疗的患者未进行基因多态性检测, 究其原因可能为基因检测费用昂贵, 患者不愿意检测。近年来, 诸多研究采用 IWPC 模型计算华法林预测剂量<sup>[22-23]</sup>, 以期减少单纯根据临床经验进行抗凝治疗带来的弊端、科学指导华法林抗凝治疗、降低华法林用药过量导致的出血风险; 但其对中国汉族人群华法林用药剂量的预测效果有限, 故适合中国汉

族人群华法林低强度抗凝治疗药物的基因组学模型仍需大规模临床研究进一步构建。

综上所述,按照 CYP2C9\*3 和 VKORC1-1639G>A 位点基因多态性推荐华法林用药剂量可使患者 INR 尽快达标,进而提高华法林抗凝效果及用药合理性。但本研究纳入的样本量较小,基因多态性检测能否真正为临床治疗提供理论依据还需大规模临床研究进一步验证。

作者贡献:丁维剑进行文章的构思与设计,负责撰写、修订论文,负责文章的质量控制及审校,并对文章整体负责、监督管理;丁维剑、苗仁华进行研究的实施与可行性分析,结果分析与解释;汪亚南进行数据收集、整理、分析。

本文无利益冲突。

## 参考文献

- [1] WADSWORTH D, SULLIVAN E, JACKY T, et al. A review of indications and comorbidities in which warfarin may be the preferred oral anticoagulant [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2021, 46 (3): 560–570. DOI: 10.1111/jcpt.13343.
- [2] VALERIE S, MATTHEW S, EUGENE S. Warfarin drug interactions [J]. *Pediatric Nursing*, 1994, 20 (1): 56.
- [3] TAVARES L C, MARCATTOL R, SANTOS P C J L. Genotype-guided warfarin therapy: current status [J]. *Pharmacogenomics*, 2018, 19 (7): 667–685. DOI: 10.2217/pgs-2017-0207.
- [4] 郑红艳, 宋杰. CYP2C9 和 VKORC1 基因多态性对华法林剂量的影响 [J]. *医学综述*, 2011, 17 (2): 178–180.  
ZHENG H Y, SONG J. Effect of polymorphisms of CYP2C9 and VKORC1 on warfarin dosage [J]. *Medical Recapitulate*, 2011, 17 (2): 178–180.
- [5] 梁飒, 黄锐, 郑雅格, 等. 新型口服抗凝剂与华法林在非瓣膜性心房颤动患者中的应用分析 [J]. *疑难病杂志*, 2017, 16 (8): 769–772. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2017.08.004.  
LIANG S, HUANG R, ZHENG Y G, et al. The usage of novel oral anticoagulants and warfarin in patients with non valvular atrial fibrillation [J]. *Chinese Journal of Difficult and Complicated Cases*, 2017, 16 (8): 769–772. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2017.08.004.
- [6] HUANG T S, ZHANG L, HE Q, et al. DNA sensors to assess the effect of VKORC1 and CYP2C9 gene polymorphisms on warfarin dose requirement in Chinese patients with atrial fibrillation [J]. *Australas Phys Eng Sci Med*, 2017, 40 (1): 249–258. DOI: 10.1007/s13246-016-0519-x.
- [7] LIMDIN A, BROWNT M, YAN Q, et al. Race influences warfarin dose changes associated with genetic factors [J]. *Blood*, 2015, 126 (4): 539–545. DOI: 10.1182/blood-2015-02-627042.
- [8] AGRAWAL S, HEISSM S, FENTERR B, et al. Impact of CYP2C9-interacting drugs on warfarin pharmacogenomics [J]. *Clin Transl Sci*, 2020, 13 (5): 941–949. DOI: 10.1111/cts.12781.
- [9] AL-EITAN L N, ALMASRIA Y, KHASAWNEHR H. Effects of CYP2C9 and VKORC1 polymorphisms on warfarin sensitivity and responsiveness during the stabilization phase of therapy [J]. *Saudi Pharm J*, 2019, 27 (4): 484–490. DOI: 10.1016/j.jsps.2019.01.011.
- [10] 马建新, 马丽群, 刘畅, 等. CYP2C9 与 CYP2C19 基因多态性对老年非瓣膜性心房颤动患者华法林维持剂量影响 [J]. *临床军医杂志*, 2018, 46 (5): 540–543. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2018.05.09.  
MA J X, MA L Q, LIU C, et al. The effects of CYP2C9 and CYP2C19 gene polymorphisms on maintenance dosage of Warfarin in elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation [J]. *Clinical Journal of Medical Officers*, 2018, 46 (5): 540–543. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2018.05.09.
- [11] MA Z Y, CHENG G, WANG P, et al. Clinical model for predicting warfarin sensitivity [J]. *Sci Rep*, 2019, 9 (1): 12856. DOI: 10.1038/s41598-019-49329-0.
- [12] KAYE J B, SCHULTZLE, STEINERHE, et al. Warfarin pharmacogenomics in diverse populations [J]. *Pharmacotherapy*, 2017, 37 (9): 1150–1163. DOI: 10.1002/phar.1982.
- [13] 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. DOI: 10.3760/ema.j.issn.0578-1426.2013.01.027.
- [14] 顾蓉, 邹焱, 惠杰, 等. 东亚地区非瓣膜性心房颤动患者低强度华法林抗凝治疗有效性与安全性的 meta 分析 [J]. *临床心血管病杂志*, 2017, 33 (10): 971–976. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1439.2017.10.013.  
GU R, ZOU Y, HUI J, et al. Efficacy and safety of low intensity warfarin anticoagulation therapy in patients with nonvalvular atrial fibrillation in East Asia: a Meta analysis [J]. *Journal of Clinical Cardiology*, 2017, 33 (10): 971–976. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1439.2017.10.013.
- [15] TAO H, LI Q, ZHOU Q, et al. A prediction study of warfarin individual stable dose after mechanical heart valve replacement: adaptive neural-fuzzy inference system prediction [J]. *BMC Surg*, 2018, 18 (1): 10. DOI: 10.1186/s12893-018-0343-1.
- [16] 李德名. 低强度华法林抗凝治疗高卒中风险、高出血风险房颤的抗栓疗效和安全性研究 [J]. *北方药学*, 2017, 14 (10): 163–164. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8351.2017.10.140.
- [17] 齐光照, 薄惠, 王维杰. 中原地区汉族和回族中国人 CYP2C9\*3、VKORC1-1639G>A 和 CYP4F2\*3 的遗传多态性 [J]. *山西医科大学学报*, 2017, 48 (12): 1265–1272. DOI: 10.13753/j.issn.1007-6611.2017.12.014.  
QI G Z, BO H, WANG W J. Genetic polymorphisms of CYP2C9\*3, VKORC1-1639G>A and CYP4F2\*3 among Han and Hui Chinese populations of central China [J]. *Journal of Shanxi Medical University*, 2017, 48 (12): 1265–1272. DOI: 10.13753/j.issn.1007-6611.2017.12.014.

(下转第 128 页)

- WANG L, WANG W, ZHAO Y Q, et al. Effect of targeted control of intracranial pressure on brain oxygen metabolism in patients with craniocerebral injury [J]. *Clinical Journal of Medical Officers*, 2019, 47(11): 1193–1196. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2019.11.12.
- [11] HALL A, O'KANE R. The best marker for guiding the clinical management of patients with raised intracranial pressure—the RAP index or the mean pulse amplitude? [J]. *Acta Neurochir*, 2016, 158(10): 1997–2009. DOI: 10.1007/s00701-016-2932-z.
- [12] CARRERA E, KIM D J, CASTELLANI G, et al. What shapes pulse amplitude of intracranial pressure? [J]. *J Neurotrauma*, 2010, 27(2): 317–324. DOI: 10.1089/neu.2009.0951.
- [13] NINCEVIC Z, MESTROVIC J, NINCEVIC J, et al. Low-dose mannitol (0.3 g/kg) improves the pulsatility index and minimum diastolic blood flow velocity in traumatic brain injury [J]. *Brain Inj*, 2015, 29(6): 766–771. DOI: 10.3109/02699052.2015.1004743.
- [14] EIDE P K. The correlation between pulsatile intracranial pressure and indices of intracranial pressure–volume reserve capacity: results from ventricular infusion testing [J]. *J Neurosurg*, 2016, 125(6): 1493–1503. DOI: 10.3171/2015.11.JNS151529.
- [15] BENTSEN G, STUBHAUG A, EIDE P K. Differential effects of osmotherapy on static and pulsatile intracranial pressure [J]. *Crit Care Med*, 2008, 36(8): 2414–2419. DOI: 10.1097/CCM.0b013e318180fe04.
- [16] EIDE P K, SORTEBERG W. Association among intracranial compliance, intracranial pulse pressure amplitude and intracranial pressure in patients with intracranial bleeds [J]. *Neurol Res*, 2007, 29(8): 798–802. DOI: 10.1179/016164107X224132.
- [17] 张东, 陈来照, 梁宗星. 颅内压监测临床研究现状及相关参数进展 [J]. *中华神经创伤外科电子杂志*, 2019, 5(4): 248–252. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-9141.2019.04.013.
- ZHANG D, CHEN L Z, LIANG Z X. Clinical research status and related parameter of intracranial pressure monitoring [J]. *Chinese Journal of Neurotraumatic Surgery: Electronic Edition*, 2019, 5(4): 248–252. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-9141.2019.04.013.
- [18] 潘榆春, 薛元峰, 胡红娟, 等. 颅内压及相关参数与老年高血压性脑出血预后的关系研究 [J]. *临床神经外科杂志*, 2020, 17(4): 405–407, 412.
- PAN Y C, XUE Y F, HU H J, et al. Study on relationship between ICP and related parameters and prognosis of hypertensive cerebral hemorrhage in elderly [J]. *Journal of Clinical Neurosurgery*, 2020, 17(4): 405–407, 412.
- (收稿日期: 2021-09-20; 修回日期: 2021-11-05)  
(本文编辑: 谢武英)
- 
- (上接第 124 页)
- [18] 李强, 邓艳辉, 韦美丹, 等. 基于 warfarindosing 网站预测汉族人群华法林给药剂量与实际剂量的相关性研究 [J]. *实用药物与临床*, 2019, 22(12): 1238–1241. DOI: 10.14053/j.cnki.ppcr.201912002.
- LI Q, DENG Y H, WEI M D, et al. Correlation between predicted warfarin dose with warfarindosing website and actual dose in Han population [J]. *Practical Pharmacy and Clinical Remedies*, 2019, 22(12): 1238–1241. DOI: 10.14053/j.cnki.ppcr.201912002.
- [19] 刘芑菲, 卓钟灵, 苏明, 等. 中国汉族人群 CYP2C9 及 VKORC1 基因多态性及其对华法林用药剂量的相关性研究 [J]. *中华检验医学杂志*, 2020, 4(1): 71–77. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-8158.2020.01.008.
- LIU P F, ZHUO Z L, SU M, et al. Effects of CYP2C9 and VKORC1 genetic polymorphisms in Chinese Han population on maintenance dosage of warfarin [J]. *Chinese Journal of Laboratory Medicine*, 2020, 4(1): 71–77. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-8158.2020.01.008.
- [20] 刘岳, 任怡荣, 朱火兰, 等. 新型口服抗凝药物在非瓣膜性心房颤动患者中的应用及挑战 [J]. *中国全科医学*, 2020, 23(23): 2872–2873, 2894. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2020.00.364.
- LIU Y, REN Y R, ZHU H L, et al. Application and challenge of novel oral anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation [J]. *Chinese General Practice*, 2020, 23(23): 2872–2873, 2894. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2020.00.364.
- [21] 陈海平. 低强度和中强度华法林抗凝对老年稳定性冠状动脉粥样硬化性心脏病并发非瓣膜性心房颤动患者的效果分析 [J]. *医学理论与实践*, 2021, 34(12): 2134–2135, 2149. DOI: 10.19381/j.issn.1001-7585.2021.12.068.
- [22] 刘俊, 栾家杰, 徐文科, 等. 中国汉族人群基于临床特征和基因型华法林个体化给药模型的研究 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2014, 19(3): 284–290.
- LIU J, LUAN J J, XU W K, et al. Study on warfarin individual dosage model based on clinical factors and gene in Chinese Han population [J]. *Chinese Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 2014, 19(3): 284–290.
- [23] 崔丽, 刘俊. 药物基因组学模型对机械瓣膜置换术后华法林低强度抗凝治疗剂量预测效果的评价 [J]. *药学实践杂志*, 2016, 34(3): 241–244, 270. DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2016.03.012.
- CUI L, LIU J. Evaluation of pharmacogenetic algorithms in dose prediction under low dose warfarin anticoagulation in mechanical cardiac valve replacement patients [J]. *Journal of Pharmaceutical Practice*, 2016, 34(3): 241–244, 270. DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2016.03.012.
- (收稿日期: 2021-09-23; 修回日期: 2021-11-11)  
(本文编辑: 谢武英)