

# 华法林药物基因组学的研究推动其个体化医疗的进程

曾 婷, 陈苏红, 刘志红, 王升启\*

(军事医学科学院放射与辐射医学研究所, 北京 100850)

**摘要:** 药物基因组学可以帮助人们更好地认识药物与机体之间的相互作用。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师, 如何合理使用已经成为一个难题。近年来, 随着药物基因组学的快速发展, 研究发现药动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用药中的国内外最新进展, 为华法林个体化医疗提供参考依据。

**关键词:** 华法林; 药物基因组学; 治疗, 个体化

中图分类号: R973.2

文献标识码: A

文章编号: 1000-3002(2009)02-0146-06

DOI: 10.3867/j.issn.1000-3002.2009.02.011

许多情况下, 临床最佳用药剂量受个体对药物反应的限制, 这些药物反应包括药效和不良反应。不良反应是造成治疗失败的主要原因, 尤其是慢性病的治疗。譬如, 不同患者使用抗凝血药物华法林的剂量可以相差 20 倍, 而治疗帕金森病的药物左旋多巴的剂量可相差 60 倍<sup>[1]</sup>。

药物基因组学可以帮助人们更好地认识药物与机体之间的相互作用, 这将有助于提高疗效、防止药物不良反应 (adverse drug reaction, ADR)、减少医疗费用及药品成本给社会带来的负担, 其前景在于由个体遗传差异来决定药物及剂量选择, 从而实现个性化、增加疗效以及减少不良反应的药物治。当前, 药物基因组学的信息大部分是基于编码药物代谢酶、载体、受体和蛋白的基因多态性的研究以及药物信号通路的研究。在目前临床实践中, 药物基因组学只对一小部分药物进行了研究, 而华法林就是其中一个重要的研究对象。

## 1 华法林的主治和临床并发症

华法林是常用的香豆素类口服抗凝药, 用于预防和治疗血栓栓塞性疾病, 如心肌梗死、缺血性发作和血栓栓塞性静脉炎等, 并且外科心脏人工瓣膜置换术、人工血管移植术等术后也须常规服用华法林<sup>[2]</sup>。目前, 临床多用定期监测国际标

准化率 (international normalized ratio, INR) 和凝血酶原时间的方法对个体进行剂量调整。然而, 华法林的抗凝治疗指数范围狭窄, 临床疗效和不良反应个体差异很大, 剂量很难掌握, 如果剂量不足就会导致血栓, 剂量稍大则会引起出血。

## 2 华法林的抗凝血机制

含有  $\gamma$ -谷氨酸残基的维生素 K (vitamin K, Vit K) 依赖性凝血因子 (coagulation factor, F) II, FVII, FIX, FX, 以及蛋白 C 和 S, 必须经过 Vit K 依赖性羧化酶  $\gamma$ -谷氨酸羧化酶 (gamma-glutamyl carboxylase gene, GGCX) 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 Vit K 被氧化成环氧型 Vit K<sup>[3-4]</sup>。华法林作为 Vit K 拮抗药通过阻断 Vit K 还原, 使得含有谷氨酸残基的 FII, FVII, FIX, FX, 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 Vit K 结合, 进一步阻碍 Vit K 环氧化物由环氧型向氢醌型转变。氢醌型 Vit K 必须通过环氧型 Vit K 被还原才能使 Vit K 依赖性凝血因子前体被持续羧化成有活性的凝血因子。体内环氧型 Vit K 被还原为氢醌型 Vit K 由 Vit K 环氧化物还原酶复合体 (vitamin K epoxide reductase complex, 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 VKORC II 亚单位 1 基因 (VKORC II subunit 1 gene, VKORC1)<sup>[5-6]</sup>, Rost 等<sup>[5]</sup> 和 Brenner 等<sup>[7]</sup> 发现 GGCX 和 VKORC1 基因先天性缺损患者患有混乱的血栓病, Rost 等还发现 VKORC1 功能性的变异是华法林产生耐药性的原因。

## 3 华法林的药物基因组学信息

有 30 多种基因相互作用决定华法林的代谢、转运和药理作用, 药理通路的分析取得了很大进展<sup>[8]</sup>。患者不同的药物基因组学信息是导致华法林剂量差异的重要因素。Voora 等<sup>[9]</sup> 提出基因突变使得华法林的治疗产生了两种显著的表现: 增加了低凝血酶原血的概率和产生华法林的耐药性。在许多情况下, 基因型是决定华法林达到最佳抗凝血效果的关键变量。由遗传因素导致低凝血酶原血的患者最常见的原因是由 CYP2C9 代谢活性降低和药物靶标 VKORC 低表达引起的。

### 3.1 CYP2C9 遗传多态性对华法林代谢产生的影响

华法林通过细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP450)

收稿日期: 2007-12-06 接受日期: 2008-03-26

作者简介: 曾 婷 (1977-), 女, 江西于都人, 硕士研究生, 研究方向为分子诊断学; E-mail: zengting2000@21cn.com

\* 联系作者 E-mail: sqwang@nic.bmi.ac.cn Tel/Fax: (010) 66932211

同工酶进行代谢。华法林由消旋异构体 R 和 S 混合物组成, 其中 S 异构体的抗凝作用比 R 异构体强 5 倍<sup>[2]</sup>。数据显示 60% ~ 70% 的抗凝作用由 S-华法林承担, 而 30% ~ 40% 的由 R-华法林承担<sup>[10]</sup>。S-华法林主要由细胞色素 P4502C9 基因 (cytochrome P-450 2C9 gene, CYP2C9) 代谢, R-华法林由 CYP3A4, CYP1A2 和 CYP1A1 参与代谢<sup>[11]</sup>。CYP2C9, CYP3A4, CYP1A2 和 CYP1A1 的基因变异会引起华法林用药的个体差异<sup>[12-13]</sup>。其中 CYP2C9 是研究的热点, 至今已确定 CYP2C9 的 50 多种变异, Yin 等<sup>[14]</sup>总结了 14 种影响酶活性和华法林清除率的错义突变, 分别为 CYP \* 2 (430C > T), CYP2C9 \* 3 (1075A > C), CYP2C9 \* 4 (1076T > C), CYP2C9 \* 5 (1080C > G), CYP2C9 \* 6 (del818A), CYP2C9 \* 8 (449G > A), CYP2C9 \* 11 (1003C > T), CYP2C9 \* 12 (1465C > T), CYP2C9 \* 13 (269T > C), CYP2C9 \* 14 (374G > A), CYP2C9 \* 15 (485C > A), CYP2C9 \* 16 (895A > G), CYP2C9 \* 17 (1144C > T), CYP2C9 \* 19 (1362G > C)。其中 CYP2C9 \* 6 和 CYP2C9 \* 15 突变引起酶失活, CYP2C9 \* 8 突变引起酶活性增强, 其余 CYP 亚型突变都不同程度地引起酶活性降低。其中 CYP2C9 \* 2 和 CYP2C9 \* 3 与华法林的剂量相关<sup>[15-16]</sup>。CYP2C9 \* 2 型和 CYP2C9 \* 3 型突变是发现最早、研究最多的。Higashi 等<sup>[17]</sup>首次报道了 CYP2C9 基因分型和抗凝或出血之间的关联。其后, Sanderson 等<sup>[18]</sup>系统的代谢研究表明 CYP \* 2 或 CYP \* 3 变异降低华法林的剂量, CYP \* 3 变异体的降幅更大 (减少 30%)。而且 Gage 等<sup>[19]</sup>发现, 携带 CYP \* 2 或 CYP \* 3 变异型的患者华法林代

谢慢于携带野生型的患者, 传统的药量易产生过量反应, 导致出血反应。

### 3.2 CYP2A6 与华法林的关系

Freeman 等<sup>[20]</sup>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。与经过体重调整用以去除体重因素的野生基因型相比, 表现有 CYP2C9 \* 2, CYP2C9 \* 3 或者是 CYP2A6 \* 2 的个体都与华法林的用量减少相关联。

### 3.3 VKORC1 遗传多态性与华法林药效的关联

VKOR 是华法林的靶标酶, 于 1974 年首次被发现, 直到 2004 年才证实编码 VKOR 的基因 VKORC1<sup>[5-6]</sup>。VKORC1 位于染色体 16P11.2, 约 4.5 kb。先天性 VKORC1 不足将导致出血的表型, 称为维生素 K (Vit K) 依赖的凝血因子 II 型缺陷症, Rost 等<sup>[5]</sup>发现并证实此表型的患者存在 Arg98Trp 错义突变。Rost 等<sup>[5]</sup>, Harrington 等<sup>[21]</sup>及 Bodin 等<sup>[22]</sup>分别在华法林耐药患者发现其他 VKORC1 错义突变基因 Val45Ala、Arg58Gly 和 Leu128Arg。这些错义突变基因使得所有 Vit K 凝血因子活性降低。表 1 总结了与华法林靶标酶活性及耐药性相关的 VKORC1 基因多态性。

尽管这些突变对酶活性的影响以及华法林诱导的抑制作用已经在体外证实了, 但其他突变的影响仍有待研究<sup>[21,23]</sup>。最近 Obayashi 等<sup>[23]</sup>在日本人群中发现 113A > C (D38S) 与华法林低剂量相关。

**Tab 1. Genetic polymorphisms detected in open reading frame (ORF) of VKORC1 gene associated with sensitivity to warfarin**

Position in ORF	Substitution	Warfarin sensitivity	Dose/mg·d <sup>-1</sup>	Reference
47G > C	C16S	No change	2.7	[23]
85G > T	V29L	Resistance	100 mg per week	[5]
106G > T	D36Y	Resistance	80 mg per week	[24]
112G > T	D38Y	No change	5.3	[25]
121G > T	A41S	Resistance	15.5	[26]
129C > T	C43C	NA	NA	[5]
134T > C	V45A	Resistance	No response	[5]
172A > G	R58G	Resistance	220 mg per week	[5]
196G > A	V66M	Resistance	25	[21]
203A > G	H68R	No change	3.8	[23]
292C > T	R98W	Inactive VKOR	NA	[5]
358C > T	L120L	NA	NA	[5]
83T > G	L128R	Resistance	No response	[5]
383T > G	L128R	Resistance	45	[22]
452G > A	R151Q	No effect	3.7	[25]

NA: not available. Warfarin sensitive dose  $\leq 1.5 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ , warfarin resistant dose  $\geq 6.0 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ .

VKOR1 多态性会影响华法林的剂量。Yuan 等<sup>[27]</sup>发现 VKORC1 启动子的多态性(-1639G>A), 在 11 例华法林敏感的患者中( $\leq 1.5 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ) 全为 AA 基因型, 在华法林耐药的 5 个患者中或者为 AG 型或为 GG 型, 在 104 个随机选择的患者中 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 变异频率亚洲人比白种人低, 但华法林维持剂量却比白种人低, 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 基因型频率在亚洲人和白种人之间的分布不同。亚洲人中, AA 纯合子基因型占绝大多数(82.1%), 而白种人 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。

D'Andrea 等<sup>[25]</sup>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 CC 型( $n=540$ ) $6.2 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 、CT 型( $n=69$ ) $4.8 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 和 TT 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。

Rieder 等<sup>[26]</sup>分析了 VKORC1 的单倍型, 证实了 VKORC1 对华法林个体剂量差异的显著影响。VKORC1 基因多态性与不良出血反应密切相关。Reitsma 等<sup>[28]</sup>考察了 110 名服用华法林后严重出血的患者, 对照 220 名服用华法林没有出血情况的患者, 发现 VKORC1 1173C>T 等位基因中存在 T 等位基因的患者出血的概率大于 1173CC 患者。

### 3.4 华法林剂量的种族和个体差异

华法林剂量的种族差异很大。亚洲人的维持剂量比白种人要低 30%~40%<sup>[29-30]</sup>。这些差异一部分是由 CYP2C9 和 VKORC1 的种族差异造成的。

CYP2C9 基因变异有不同的分布, 人种差异非常明显。白种人中突变发生率高于亚洲人和非洲人, 而一些突变型只存在于某个或某几个人群中。CYP2C9 \*2 和 CYP2C9 \*3 等位基因的发生频率在不同种族之间的差异很大。在白种人中, CYP2C9 \*2 和 CYP2C9 \*3 等位基因的发生频率为 8%~20% 和 6%~10%<sup>[31-34]</sup>。而在亚洲人和非洲人中这些变异频率很低, 非洲人携带 CYP2C9 \*2 的频率为 2%~4%, 亚洲人携带 CYP2C9 \*3 等位基因的频率为 1%~2%<sup>[31,35]</sup>。许多研究证明了这些基因多态性对临床的影响<sup>[16,36-38]</sup>。CYP2C9 \*4 等位基因在亚洲人群中的频率非常低。CYP2C9 \*5 和 CYP2C9 \*6 等位基因在非洲人群中的频率不超过 1%, 在白种人群和亚洲人群则未发现<sup>[22]</sup>。其他 CYP2C9 等位基因在不同人群中的分布情况还须研究证实。

VKORC1 的基因多态性也存在着显著的种族差异, 在日本人中的 -1639G>A 变异的 AA 亚型频率为 83%, 中国人为 82%<sup>[27]</sup>, 而白种人只有 14%<sup>[39]</sup>。对应华法林低剂量组的 VKORC1 A 亚族在亚洲人中的频率最高为 89%, 而对应低剂量组的 VKORC1 B 亚族在白种人的频率最低为 58%<sup>[26]</sup>。一项研究对 556 名随机的不同种族的健康人进行 CYP2C9 \*2, CYP2C9 \*3 和 VKORC1 进行分型, 在“低剂量”亚族中, 亚洲人的比例最高(86%), 非洲人的比例最低(22%)<sup>[40]</sup>。这些数据与亚洲人服用更低剂量的华法林而非洲人需要更高平

均剂量的事实相吻合。

### 3.5 与华法林个体差异相关的其他基因

现在仍然有 40% 的华法林变异的原因未明朗。如 ABCB1 [ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP), member 1] 即多药耐药基因 1 (multidrug resistance gene1, MDR1) 或 P-糖蛋白基因 (P-glycoprotein gene, P-gp 基因)。MDR1 (ABCB1) 基因编码的 P-gp 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<sup>[8]</sup>研究了华法林敏感性与 ABCB1 的关系, 发现一种包含外显子 26 3435T 的 ABCB1 单倍体在所需华法林低剂量的患者中过度表达, 表明 P-gp 在华法林的代谢过程中发挥了一定作用。其他与 Vit K 循环相关的酶的基因多态性也影响了华法林的抗凝效果, 如编码 Vit K 依赖凝血因子的基因 (F II, F VII, F XI, F X)、GGCX、载脂蛋白 E (apolipoprotein E)、编码微粒体环氧化物水解酶 (microsomal epoxide hydrolase, mEH) 的候选基因。Aquilante 等<sup>[41]</sup>研究发现凝血因子 FVII D/I、Arg353Gln 和 FX D/I 多态性对华法林抗凝疗效具有一定的作用, 其中 FVII D/I 多态性具有统计学意义 ( $P=0.04$ )。Shikata 等<sup>[42]</sup>也研究了凝血因子多态性与华法林的疗效关系, 发现 F II (165 Thr→Met) 和 F VII (-402 G→A) 基因突变与华法林的抗凝疗效相关。Kimura 等<sup>[43]</sup>用多元线性回归分析发现, GG CX 8016G>A 多态性解释了 4.6% 的华法林剂量个体差异。Chen 等<sup>[44]</sup>研究发现, GG CX 基因多态性在单变量模型中解释了 3.5% 的华法林剂量个体差异, 而在与 VKORC1, CYP2C9 的多变量回归模型中, 其解释了 3.3% 的个体剂量差异。Wajih 等<sup>[45]</sup>研究发现, calumenin 基因 (CALU) 与 VKOR 结合而抑制华法林的作用。Vecsler 等<sup>[46]</sup>发现, CALU (G11A) 突变型比野生型需要更高的华法林剂量。Loebstein 等<sup>[47]</sup>研究表明, mEH T612C 的纯合子比杂合子和野生型的所需华法林剂量要高, 除了 CYP2C9 之外, mEH T612C 表型的变异使华法林的剂量每周增加 50 mg。

## 4 结合分子诊断学与数理统计学对华法林实施个体化给药

在现有的华法林药物基因组学信息基础上, 有研究者对华法林的个体化用药做过一些尝试。Sconce 等<sup>[48]</sup>在对 297 名服用华法林的白种人进行研究后, 建立了一个计算公式: 剂量 =  $0.628 - 0.0135(\text{年龄}) - 0.240(\text{CYP2C9} * 2) - 0.370(\text{CYP2C9} * 3) - 0.241(\text{VKORC1}) + 0.0162(\text{身高})$ 。这个公式解释了白种人近 55% 的华法林日平均用量变率。由于没有考虑患者并存疾病和联合用药, 不能决定这些因素对华法林剂量的影响。这一公式适用于需要华法林长期治疗的患者。

Takahashi 等<sup>[29]</sup>已证明 VKORC1 (1173C>T) 和 CYP2C9 (\*2 \*3 \*11) 基因多态性、年龄和体重等独立的因素共同影响导致了华法林的种族个体差异。在这项研究中, 70% 的白种人、83% 的非洲人和 20% 的日本人分别存在 CYP2C9 和 VKORC1 基因多态性, 使得华法林种族及个体差异显著。研

究最终得出的回归方程如下:①对于 CYP2C9 和 VKORC1 纯野生型患者,维持剂量(mg) =  $6.6 - 0.035 \times \text{年龄} + 0.031 \times \text{体重(kg)}$ ; ②对于存在 CYP2C9 杂合突变亚型或纯合突变亚型的患者维持剂量要在①的基础上分别进一步降低 1.3 和 2.9 mg。这些由相应方程式计算得出。根据标准不完全回归系数,CYP2C9 和 VKORC1 是产生华法林个体差异的主要原因,占所有因素中的 57% 权重。

Mushiroda 等<sup>[39]</sup>建立了另外一种算法,研究了 828 名服用华法林的日本患者。患者按照 CYP2C9 (\*1\*3) 和 VKORC1 1173T>C 基因型分为 3 组,比较华法林的剂量中值,CYP2C9 \*3/\*3 和 VKORC1 1173T/T 组的剂量中值最高为  $5 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ , CYP \*1/\*1 和 VKORC1 1173C/C 组的剂量中值最高为  $5 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$  (经秩和检验 Kruskal-Wallis 检验统计分析  $P = 4.4 \times 10^{-13}$ ), 3 组间的显著差异具有统计学意义。

## 5 结语

随着药物基因组学的不断发展,如何运用华法林的药物基因组学信息帮助患者更安全有效地用药,成为近年来研究的热点。许多研究发现,CYP2C9 和 VKORC1 这两类易感基因是造成华法林用药的个体化差异和种族差异的主要原因。其他参与华法林代谢、转运和药理作用的基因多态性的研究也有很大的进展。尽管如此,由于很多研究存在方法上的限制,故对较少出现的基因多态性位点无法进行详细的研究,而且有些相关基因多态性的研究尚处于起步阶段,故一些基因多态性对华法林抗凝疗效的影响仍待进一步深入阐明。另外,除了基因因素的影响外,其他一些如年龄、体重、合并用药等非基因因素也会对华法林的抗凝疗效产生很大的影响,对此,有一些研究对这两大类因素综合影响进行了初步的探讨,并建立了一些算法。相信随着检测方法的高速发展和华法林药理机制研究的深入阐明,不久的将来可以实现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。

## 6 参考文献:

- [1] Lu AY. Drug-metabolism research challenges in the new millennium: individual variability in drug therapy and drug safety[J]. *Drug Metab Dispos*, 1998, **26**(12):1217-1222.
- [2] Kresge N, Simoni RD, Hill RL. Hemorrhagic sweet clover disease, dicumarol and warfarin: the work of Karl Paul Link[J]. *J Biol Chem*, 2005, **280**:e5-e6.
- [3] Nelsestuen GL, Zytovicz TH, Howard JB. The mode of action of vitamin K. Identification of gamma-carboxyglutamic acid as a component of prothrombin[J]. *J Biol Chem*, 1974, **249**(19):6347-6350.
- [4] Stenflo J, Fernlund P, Egan W, Roepstorff P. Vitamin K dependent modifications of glutamic acid residues in prothrombin[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1974, **71**(7):2730-2733.
- [5] Rost S, Fregin A, Ivaskevicius V, Conzelmann E, Hörtnagel K, Pelz HJ, et al. Mutations in VKORC1 cause warfarin resistance and multiple coagulation factor deficiency type 2[J]. *Nature*, 2004, **427**(6974):537-541.
- [6] Li T, Chang CY, Jin DY, Lin PJ, Khvorova A, Stafford DW. Identification of the gene for vitamin K epoxide reductase[J]. *Nature*, 2004, **427**(6974):541-544.
- [7] Brenner B, Sánchez-Vega B, Wu SM, Lanir N, Stafford DW, Solera J. A missense mutation in gamma-glutamyl carboxylase gene causes combined deficiency of all vitamin K-dependent blood coagulation factors[J]. *Blood*, 1998, **92**(12):4554-4559.
- [8] Wadelius M, Chen LY, Eriksson N, Bumpstead S, Ghorri J, Wadelius C, et al. Association of warfarin dose with genes involved in its action and metabolism[J]. *Hum Genet*, 2007, **121**(1):23-34.
- [9] Voora D, Eby C, Linder MW, Milligan PE, Bukaveckas BL, McLeod HL, et al. Prospective dosing of warfarin based on cytochrome P-450 2C9 genotype[J]. *Thromb Haemost*, 2005, **93**(4):700-705.
- [10] Takahashi H, Echizen H. Pharmacogenetics of warfarin elimination and its clinical implications[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2001, **40**(8):587-603.
- [11] Redman AR. Implications of cytochrome P450 2C9 polymorphism on warfarin metabolism and dosing[J]. *Pharmacotherapy*, 2001, **21**(2):235-242.
- [12] Kaminsky LS, Zhang ZY. Human P450 metabolism of warfarin[J]. *Pharmacol Ther*, 1997, **73**(1):67-74.
- [13] Thijssen HH, Flinois JP, Beaune PH. Cytochrome P4502C9 is the principal catalyst of racemic acenocoumarol hydroxylation reactions in human liver microsomes[J]. *Drug Metab Dispos*, 2000, **28**(11):1284-1290.
- [14] Yin T, Miyata T. Warfarin dose and the pharmacogenomics of CYP2C9 and VKORC1-rationale and perspectives[J]. *Thromb Res*, 2007, **120**(1):1-10.
- [15] Rettie AE, Wienkers LC, Gonzalez FJ, Trager WF, Korzekwa KR. Impaired(S)-warfarin metabolism catalysed by the R144C allelic variant of CYP2C9[J]. *Pharmacogenetics*, 1994, **4**(1):39-42.
- [16] Sullivan-Klose TH, Ghanayem BI, Bell DA, Zhang ZY, Kaminsky LS, Shenfield GM, et al. The role of the CYP2C9-Leu359 allelic variant in the tolbutamide polymorphism[J]. *Pharmacogenetics*, 1996, **6**(4):341-349.
- [17] Higashi MK, Veenstra DL, Kondo LM, Wittkowsky AK, Srinouanprachanh SL, Farin FM, et al. Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy[J]. *JAMA*, 2002, **287**(13):1690-1698.
- [18] Sanderson S, Emery J, Higgins J. CYP2C9 Gene variants, drug dose, and bleeding risk in warfarin-treated patients: a HuGenet systematic review and meta-analysis[J]. *Genet Med*, 2005, **7**(2):97-104.
- [19] Gage BF, Eby CS. Pharmacogenetics and anticoagulant therapy[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2003, **16**(1-2):73-78.
- [20] Freeman BD, Zehnbauser BA, McGrath S, Borecki I, Buchman TG. Cytochrome P450 polymorphisms are associated with reduced warfarin dose[J]. *Surgery*, 2000, **128**(2):281-285.
- [21] Harrington DJ, Underwood S, Morse C, Shearer MJ, Tuddenham

- EG, Mumford AD. Pharmacodynamic resistance to warfarin associated with a Val66Met substitution in vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 [J]. *Thromb Haemost*, 2005, **93** (1): 23–26.
- [22] Bodin L, Horellou MH, Flaujac C, Lorient MA, Samama MM. A vitamin K epoxide reductase complex subunit-1 (VKORC1) mutation in a patient with vitamin K antagonist resistance [J]. *J Thromb Haemost*, 2005, **3**(7):1533–1535.
- [23] Obayashi K, Nakamura K, Kawana J, Ogata H, Hanada K, Kurabayashi M, *et al.* VKORC1 Gene variations are the major contributors of variation in warfarin dose in Japanese patients [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2006, **80**(2):169–178.
- [24] Loebstein R, Dvoskin I, Halkin H, Vecsler M, Lubetsky A, Rechavi G, *et al.* A coding VKORC1 Asp36Tyr polymorphism predisposes to warfarin resistance [J]. *Blood*, 2007, **109** (6): 2477–2480.
- [25] D'Andrea G, D'Ambrosio RL, Di Perna P, Chetta M, Santacroce R, Brancaccio 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**(2):645–649.
- [26] Rieder MJ, Reiner AP, Gage BF, Nickerson DA, Eby CS, McLeod HL, *et al.* Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose [J]. *N Engl J Med*, 2005, **352**(22):2285–2293.
- [27] 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** (13): 1745–1751.
- [28] Reitsma PH, van der Heijden JF, Groot AP, Rosendaal FR, Büller HR. A C1173T dimorphism in the VKORC1 gene determines coumarin sensitivity and bleeding risk [J]. *PLoS Med*, 2005, **2**(10):e312.
- [29] 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** (2):101–110.
- [30] Takahashi H, Wilkinson GR, Caraco Y, Muszkat M, Kim RB, Kashima T, *et al.* Population differences in S-warfarin metabolism between CYP2C9 genotype-matched Caucasian and Japanese patients [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2003, **73**(3):253–263.
- [31] Xie HG, Prasad HC, Kim RB, Stein CM. CYP2C9 Allelic variants: ethnic distribution and functional significance [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2002, **54**(10):1257–1270.
- [32] Stubbins MJ, Harries LW, Smith G, Tarbit MH, Wolf CR. Genetic analysis of the human cytochrome P450 CYP2C9 locus [J]. *Pharmacogenetics*, 1996, **6**(5):429–439.
- [33] Yasar U, Eliasson E, Dahl ML, Johansson I, Ingelman-Sundberg M, Sjöqvist F. Validation of methods for CYP2C9 genotyping: frequencies of mutant alleles in a Swedish population [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999, **254**(3):628–631.
- [34] Gaikovich EA, Cascorbi I, Mrozikiewicz PM, Brockmüller J, Frötschl R, Köpke K, *et al.* Polymorphisms of drug-metabolizing enzymes CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A1, NAT2 and of P-glycoprotein in a Russian population [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2003, **59**(4):303–312.
- [35] Lee CR, Goldstein JA, Pieper JA. Cytochrome P450 2C9 polymorphisms: a comprehensive review of the *in-vitro* and human data [J]. *Pharmacogenetics*, 2002, **12**(3):251–263.
- [36] Kirchheiner J, Bauer S, Meineke I, Rohde W, Prang V, Meisel C, *et al.* Impact of CYP2C9 and CYP2C19 polymorphisms on tolbutamide kinetics and the insulin and glucose response in healthy volunteers [J]. *Pharmacogenetics*, 2002, **12**(2):101–109.
- [37] Goldstein JA. Clinical relevance of genetic polymorphisms in the human CYP2C subfamily [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2001, **52** (4):349–355.
- [38] Kirchheiner J, Meineke I, Freytag G, Meisel C, Roots I, Brockmüller J. Enantiospecific effects of cytochrome P450 2C9 amino acid variants on ibuprofen pharmacokinetics and on the inhibition of cyclooxygenases 1 and 2 [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2002, **72**(1):62–75.
- [39] Mushiroda T, Ohnishi Y, Saito S, Takahashi A, Kikuchi Y, Saito S, *et al.* Association of VKORC1 and CYP2C9 polymorphisms with warfarin dose requirements in Japanese patients [J]. *J Hum Genet*, 2006, **51**(3):249–253.
- [40] Marsh S, King CR, Porche-Sorbet RM, Scott-Horton TJ, Eby CS. Population variation in VKORC1 haplotype structure [J]. *J Thromb Haemost*, 2006, **4**(2):473–474.
- [41] Aquilante CL, Langae 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**(4):291–302.
- [42] Shikata E, Ieiri I, Ishiguro S, Aono H, Inoue K, Koide T, *et al.* Association of pharmacokinetic (CYP2C9) and pharmacodynamic (factors II, VII, IX, and X; proteins S and C; and gamma-glutamyl carboxylase) gene variants with warfarin sensitivity [J]. *Blood*, 2004, **103**(7):2630–2635.
- [43] Kimura R, Miyashita K, Kokubo Y, Akaiwa Y, Otsubo R, Nagatsuka K, *et al.* Genotypes of vitamin K epoxide reductase, gamma-glutamyl carboxylase, and cytochrome P450 2C9 as determinants of daily warfarin dose in Japanese patients [J]. *Thromb Res*, 2007, **120**(2):181–186.
- [44] Chen LY, Eriksson N, Gwilliam R, Bentley D, Deloukas P, Wadelius M. Gamma-glutamyl carboxylase (GGCX) microsatellite and warfarin dosing [J]. *Blood*, 2005, **106** (10):3673–3674.
- [45] Wajih N, Sane DC, Hutson SM, Wallin R. The inhibitory effect of calumenin on the vitamin K-dependent gamma-carboxylation system. Characterization of the system in normal and warfarin-resistant rats [J]. *J Biol Chem*, 2004, **279**(24):25276–25283.
- [46] Vecsler M, Loebstein R, Almog S, Kurnik D, Goldman B, Halkin H, *et al.* Combined genetic profiles of components and regulators of the vitamin K-dependent gamma-carboxylation system affect individual sensitivity to warfarin [J]. *Thromb Haemost*, 2006, **95**(2):205–211.

- [47] Loebstein R, Vecsler M, Kurnik 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**(5): 365 - 372.
- [48] 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**(7):2329 - 2333.

## Pharmacogenomic research advances in warfarin individualized therapy

ZENG Ting, CHEN Su-Hong, LIU Zhi-Hong, WANG Sheng-Qi\*

(*Institute of Radiation Medicine, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China*)

**Abstract:** Pharmacogenomic information may allow predictions about effective drug dosage and therapeutic and toxic effects to be made prior to drug administration. Warfarin is the most widely used oral anticoagulant in the world for patients with venous thrombosis, pulmonary embolism, chronic atrial fibrillation, and prosthetic heart valves. Warfarin therapy, however, can be difficult to manage because of the drug's narrow therapeutic index and the wide individual variability in patient response. With rapid development of pharmacogenomics, approximately 30 genes in pharmacokinetics and pharmacodynamics have been found to contrib-

ute to therapeutic effects of warfarin, and genetic polymorphisms in these genes may modulate its anticoagulant activity. The review summarizes the latest pharmacogenomic information of warfarin. Effective clinical translation would establish warfarin pharmacogenomics as a heuristic model for its individualized therapy.

**Key words:** warfarin; pharmacogenomics; therapy, individualized

\* Corresponding author.

(本文编辑 乔虹)

## 国际第9届及中国第1届乳铁蛋白会议通知

“第9届国际乳铁蛋白会议”和“首届中国乳铁蛋白会议”将先后于2009年10月18-22日和22-23日在北京友谊宾馆举行。会议经农业部批准,得到国家自然科学基金委、北京市自然科学基金委、中国农业科学院、第三世界科学院和若干国际乳业公司资助,由国际乳铁蛋白科学组织委员会主办、中国农业科学院饲料研究所承办、农业生物技术国家重点实验室协办。优选论文将在SCI杂志《BioMetals》出版。组委会诚邀您登陆 [www.lactoferrin-conference.com](http://www.lactoferrin-conference.com) 注册。

**会议主题:**乳铁蛋白结构、功能及应用

**注册费:**分别为6000.0(国际)和1000.0(国内)元人民币,研究生减半优惠。

**报名截止时间:**国际和国内会议分别为2009年8月15日和10月15日。

**联系人:**王建华, [jhwangfribio@yahoo.com.cn](mailto:jhwangfribio@yahoo.com.cn); [wangjianhua@mail.caas.ne.cn](mailto:wangjianhua@mail.caas.ne.cn)

**电话:**(010)82106081,82106079

**传真:**(010)82106079

**秘书处:**北京中关村南大街12号中国农业科学院饲料研究所基因工程室 邮编:100081