

· 论著 ·

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

崔 丽¹, 刘 俊² (1. 南京市红十字医院药剂科, 江苏 南京 210001; 2. 皖南医学院弋矶山医院药剂科, 安徽 芜湖 241001)

[摘要] 目的 评价华法林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。方法 按照设定的标准选取皖南医学院弋矶山医院 2012 年 1 月—2013 年 10 月行心脏机械瓣膜置换术后接受华法林低强度抗凝治疗(目标国际标准化比值 INR 为 1.6~2.5)患者 107 例, 采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性方法(PCR-RFLP)和测序技术对 CYP2C9 和 VKORC1 基因进行检测。依据 INR 监测结果调整华法林至稳定剂量, 并根据华法林实际稳定剂量将患者分为低剂量组(≤ 1.5 mg/d)、中剂量组(1.5~4.5 mg/d)和高剂量组(≥ 4.5 mg/d)。利用国际华法林药物基因组联合会(IWPC)模型计算华法林预测剂量, 比较华法林预测剂量与实际稳定剂量的平均绝对误差(MAE), 计算预测剂量位于理想剂量(实际稳定剂量 20% 界限)、高估和低估剂量患者比例, 并以华法林预测剂量和实际稳定剂量拟合相关回归曲线 R^2 评价该模型预测剂量的准确性。结果 华法林预测剂量与实际稳定剂量 MAE 为(0.89±0.62) mg/d, 相关回归系数 R^2 为 0.325, 预测剂量在理想剂量范围内的比例为 42.06%, 其中高剂量组位于理想剂量范围内比例为 50.00%, 高于中剂量组(43.75%)和低剂量组(11.11%)。结论 IWPC 模型对中国汉族人群华法林剂量预测的效果有限, 适合于中国汉族人华法林低强度抗凝治疗药物的基因组学模型仍需进一步大规模临床研究和验证。

[关键词] 华法林; 药物基因组学; 模型; 基因多态性; 低强度抗凝; 机械瓣膜置换

[中图分类号] R973.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1006-0111(2016)03-0241-05

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2016.03.012

Evaluation of pharmacogenetic algorithms in dose prediction under low dose warfarin anticoagulation in mechanical cardiac valve replacement patients

CUI Li¹, LIU Jun² (1. Department of Pharmacy, Nanjing Red Cross Hospital, Nanjing 210001, China; 2. Department of Pharmacy, Yijishan Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, China)

[Abstract] **Objective** Our aim is to assess the performance of warfarin pharmacogenetic algorithms in patients post mechanical cardiac valve replacement under low dose warfarin anticoagulation. **Methods** Based on the specified standard, from January 2012 to October 2013, 107 patients of Yijishan Hospital of Wannan Medical College were enrolled in the study. The target international normalized ratio (INR) ranging from 1.6 to 2.5 post surgery of mechanical cardiac valve replacement were set under low dose warfarin anticoagulation. All the patients' CYP2C9 and VKORC1 genetic polymorphisms were detected by PCR-RELP and sequencing technology, and their doses of warfarin were adjusted by the results of INR. The patients were stratified into 3 groups according to the dose range: lower dose group (≤ 1.5 mg/d), intermediate dose group (1.5~4.5 mg/d) and higher dose group (≥ 4.5 mg/d). Then the predictive warfarin doses were calculated by international warfarin pharmacogenetics consortium (IWPC) algorithm, the performance of the algorithm was evaluated by the mean absolute error (MAE) between warfarin predicted doses and actual stable doses, and the percentage of patients whose predicted doses within ideal doses (20% of their actual stable doses), over doses and under doses were compared. As well, the predicted warfarin doses were also regressed on stable doses, from which we obtain R^2 values. **Results** MAE between warfarin predicted doses and stable doses was (0.89±0.62) mg/d with $R^2=0.325$. The percentage of warfarin predicted doses within ideal doses was 42.06%, and the percentage within ideal doses in higher group was 50.00%, which was higher than in intermediate dose group (43.75%) and lower dose group (11.11%). **Conclusion** The performance of IWPC algorithm used in warfarin anticoagulation dose assessment in Chinese Han population is infinite, the pharmacogenetic algorithms suitable for the Chinese Han population with low dose warfarin anticoagulation need to be further studied and verified clinically.

[Key words] warfarin; pharmacogenetic; algorithm; gene polymorphism; low dose anticoagulation; mechanical cardiac valve

replacement

心脏瓣膜疾病是我国常见病和多发病,人工瓣膜置换术是治疗严重瓣膜疾病的有效手段,在我国机械瓣膜使用率高达70%。由于机械瓣膜材料特性及患者术后血流动力学的改变,患者换瓣术后需给予终身抗凝治疗。华法林是目前临床应用最广泛的口服抗凝血药,同时也是机械瓣膜置换术后抗凝治疗首选药物。华法林具有治疗窗窄、个体用药差异明显、影响因素多等特点。据统计,华法林抗凝不足引起的栓塞及抗凝过量所致的出血占心脏瓣膜术后远期并发症的75%^[1]。患者抗凝不足,可使血栓栓塞发生率增加2倍以上。而患者术后不抗凝或中止抗凝,则血栓栓塞发生率可增加3倍以上^[2]。华法林抗凝过量可导致患者的出血,其出血危险性可达1%~5%^[3]。目前,华法林剂量的调整主要凭借临床经验并结合凝血酶原时间(PT)和国际标准化比值(INR)检测结果,但仍存在一定局限性。因此,如何科学掌握和调整华法林给药剂量,优化华法林给药方案已成为临床亟待解决的问题。

遗传药理学和药物基因组学的发展证实了遗传因素是导致华法林个体剂量差异最主要的原因。目前已知与华法林药动学和药效学相关的基因达30余种^[4],其中VKORC1和CYP2C9基因多态性是华法林个体剂量差异的两个主要影响因素。国际华法林药物基因组联合会(international warfarin pharmaco-genetics consortium, IWPC)收集了5700例来自4大洲9个国家的21个研究机构使用华法林达到稳定临床疗效的患者信息,并建立数据库。Klein等^[5]对此数据库进行筛选和验证,建立了目前涉及病例规模最大的IWPC模型,该模型可解释华法林34.7%的个体剂量差异。基于我国目前临床大多采用华法林低强度抗凝治疗,本研究旨在利用IWPC模型预测机械瓣膜置换术后华法林低强度抗凝治疗剂量,并对预测效果进行分析,以评价模型预测华法林的低强度抗凝治疗剂量的准确性。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取皖南医学院弋矶山医院心胸外科2012年1月—2013年10月期间行心脏机械瓣膜置换手术患者,记录患者基本信息,包括性别、年龄、体质量、身高、体质量指数、体表面积、瓣膜手术类型、肝肾功能、合并用药和疾病状态等。①纳入标准:患者年龄 ≥ 18 岁,中国汉族人;华法林均需达到稳定剂量,即华法林连续服用时间 ≥ 3 个月,连续

3次INR达目标抗凝强度,监测间隔时间至少为1周。②排除标准:心功能Ⅲ级或以上;肝功能不全,血清转氨酶 $\geq 3 \times 40$ U/L或胆红素 $\geq 2 \times 17.1$ $\mu\text{mol/L}$;肾功能不全,血清肌酐值 ≥ 200 $\mu\text{mol/L}$;严重营养不良;妊娠期妇女;甲状腺功能异常者。该研究采用低强度抗凝标准,其中主动脉瓣置换(aortic valve replacement, AVR)INR控制在1.6~2.2,二尖瓣置换(mitral valve replacement, MVR)、主动脉瓣及二尖瓣双瓣置换(double valve replacement, DVR)INR控制在1.8~2.5。

依据纳入标准,共筛选出107例患者。根据患者华法林实际给药剂量将其分为3个剂量组,即低剂量组(≤ 1.5 mg/d)、中剂量组(1.5~4.5 mg/d)和高剂量组(≥ 4.5 mg/d),各组患者在抗凝治疗前对CYP2C9和VKORC1基因进行检测。

1.2 抗凝治疗 所有患者术后24~48 h开始给予华法林(芬兰奥立安药业,3.0 mg/片)抗凝治疗,华法林初始剂量为3.0 mg/d,华法林口服第2天开始每日监测PT-INR值,依据监测结果调整华法林剂量至目标抗凝强度。

1.3 基因型检测 患者在接受华法林抗凝治疗前采用限制性片段长度多态性(RFLP)方法和测序技术进行基因型检测。取外周静脉血2 ml,以乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝,立即2000 r/min离心,于-20℃保存。利用全血基因组抽提试剂盒(上海百傲科技有限公司,BST01010)提取患者基因组DNA,-20℃冷冻保存。分批将提取好的基因组DNA进行CYP2C9*3、VKORC1-1639G/A位点聚合酶链反应(PCR),对所需片段进行扩增。扩增引物分别为:CYP2C9*3上游引物5'-TG-CACGAGGTCCAGAGATGC-3',下游引物5'-AAACATGGAGTTGCAGTGTAG-3';VKORC1-1639G/A上游引物5'-GCCAGCAGGAGAGG-GAAATA-3',下游引物5'-AGTTTGGACTA-CAGGTGCCT-3'(上海英骏生物科技有限公司)。反应体系均为25 μl ,Taq酶0.625 U(上海普洛麦格生物有限公司),MgCl₂1.5 mmol/L,在94℃变性5 min,30个循环包括94℃变性30 min,59℃退火20 s,72℃扩增30 s,最后72℃扩增7 min,每批样品设空白对照。PCR产物分别加入内切酶NsiI和MspI 5U(NEB北京有限公司),缓冲溶液2.5 μl ,水2 μl ,将PCR产物及酶切结果用2%琼脂糖凝胶电泳,紫外灯下观测条带数并记录,利用BE-2.0基

因图象分析软件(软件登记号:2002SR3064)确定患者基因分型。随机抽取10%~15%样本重复实验验证基因检测结果。

1.4 模型预测效果评价指标^[6,7] 将患者的基因型和其他信息代入IWPC给药方程中,计算华法林预测剂量(mg/d)。比较华法林预测剂量与实际稳定剂量的平均绝对误差(mean absolute error, MAE)。以华法林实际稳定剂量±20%作为理想剂量,其中理想预测百分比=预测剂量介于理想剂量内例数/总例数×100%;高估百分比=预测剂量超出理想剂量范围例数/总例数×100%;低估百分比=预测剂量低于理想剂量范围例数/总例数×100%,并比较华法林低剂量组、中剂量组和高剂量组的理想预测百分比、高估预测百分比和低估预测百分比。以华法林稳定剂量为纵坐标,华法林预测剂量为横坐标作散点图,得到拟合直线,对华法林稳定剂量与预测剂量进行相关性分析并以拟合指数 R^2 作为判断模型准确性的指标, R^2 大于0.50提示

模型准确性较好。

1.5 统计学处理 采用SPSS 11.5统计软件包进行各项统计分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,不同组别间计量资料的比较采用 t 检验或单因素方差分析;计数资料以频数表示,研究对象Hardy-Weinberg遗传平衡的符合程度进行 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基本情况 107例患者分为低剂量组9例(8.41%)、中剂量组80例(74.77%)和高剂量组18例(16.82%)。经检验,3组患者基本信息差异无统计学意义,详见表1。

2.2 基因检测结果 按照患者CYP2C9*3基因型不同分为AA型和AC型,VKORC1-1639 G/A基因型分为AA型、GA型和GG型,所有基因分布符合Hardy-Weinberg遗传平衡($P > 0.05$),具有群体代表性,见表2。

表1 不同剂量组患者基本信息

患者基本信息	高剂量组 (n=18)	中剂量组 (n=80)	低剂量组 (n=9)	F/ χ^2	P
性别(男/女)	6/3	40/40	8/10	1.213	0.545
年龄(岁)	56.89±6.40	49.61±2.15	49.72±4.33	2.643	0.075
体重(kg)	60.11±6.65	61.40±2.66	65.67±5.31	1.142	0.323
身高(cm)	163.45±5.17	163.45±2.11	164.56±4.23	0.208	0.650
体表面积(m ²)	1.61±0.11	1.63±0.04	1.69±0.09	0.934	0.396
体质量指数(kg/m ²)	22.47±2.09	23.07±1.15	24.14±1.21	0.506	0.604
AVR(例,%)	2(22.22)	25(31.25)	4(22.22)	5.158	0.271
MVR(例,%)	2(22.22)	30(37.50)	4(22.22)	5.158	0.271
DVR(例,%)	5(55.56)	25(31.25)	10(55.56)	5.158	0.271

表2 CYP2C9*3和VKORC1-1639 G/A基因型与等位基因的频率分布

基因	基因型	例数 (%)	等位 基因	例数 (%)	χ^2	P
CYP2C9*3	AA	100(93.46)	A	207(96.73)	0.007	>0.05
	AC	7(6.54)	C	7(3.27)		
VKORC1-1639G/A	AA	88(82.24)	A	194(90.65)	0.008	>0.05
	GA	18(16.82)	G	20(9.35)		
	GG	1(0.94)				

2.3 模型预测效果评估 华法林模型预测剂量为(3.47±0.79) mg/d,明显高于华法林实际稳定剂量(3.17±1.27) mg/d($t = 25.883, P < 0.001$),其MAE为(0.89±0.62) mg/d。华法林预测剂量在理想剂量范围内45例(42.06%),12例(11.21%)

高于理想剂量,50例(46.73%)低于理想剂量,其在各剂量组分布见表3。华法林预测剂量与稳定剂量存在相关性($r = 0.570, R^2 = 0.325, P < 0.001$),其相关性曲线见图1。

3 讨论

3.1 CYP2C9和VKORC1基因突变频率存在明显民族和种族分布差异。CYP2C9*2和CYP2C9*3等位基因突变频率在高加索人群中较高,分别达到8%~20%和6%~10%,而在亚洲人群中比较少,CYP2C9*2的突变型稀有或缺失,CYP2C9*3的突变型也仅有1%~4%^[8]。中国汉族等亚洲人群中VKORC1-1639G/A也主要以AA型为主。Yang等^[9]研究显示,亚洲人群VKORC1-1639AA、

表3 不同剂量组华法林预测剂量的评价

组别	低估 [例(%)]	理想 [例(%)]	高估 [例(%)]	MAE (mg/d)	F	P
低剂量组(n=9)	8(88.89)	1(11.11)	0	1.41±0.71***		
中剂量组(n=80)	40(50.00)	35(43.75)	5(6.25)	0.75±0.54***	8.388	<0.001
高剂量组(n=18)	2(11.11)	9(50.00)	7(38.89)	1.18±0.67		

*** P=0.001,与高剂量组比较

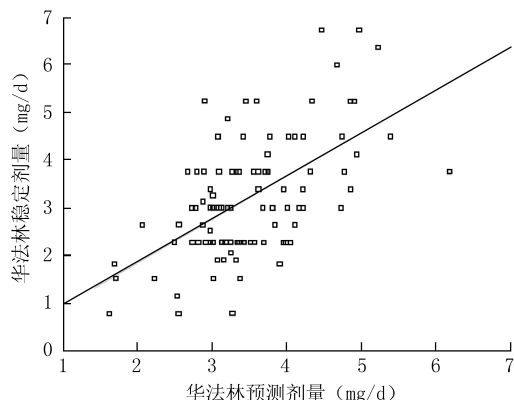


图1 华法林预测剂量与稳定剂量的相关性

(n=107, P<0.001, R²=0.325)

GA、GG 基因型频率分别为 80.4%、18.3% 和 1.3%，而西方高加索人群分别为 16.3%、48.9% 和 36.7%。本次基因检测结果显示，CYP2C9 * 3 以 AA 型为主(93.46%)，AC 型基因频率为 6.54%，未检测到 CYP2C9 * 2 等位基因，VKORC1-1639 G/A 以 AA 型为主(82.24%)，GA 型和 GG 型基因频率分别为 16.82% 和 0.94%，与上述文献报道相似。

3.2 本研究显示，华法林预测剂量与稳定剂量虽存在一定相关性(P<0.001)，但也存在差异，预测剂量明显高于稳定剂量(P<0.001)，其 MAE 为(0.89±0.62) mg/d。总体而言，IWPC 模型对纳入研究的中国汉族人群华法林剂量预测准确性较差(R²=0.325)，且预测剂量在理想剂量范围内的比例仅为 42.06%，低于文献报道^[10]。11.21% 的患者预测剂量过高，可能面临抗凝过量而增加出血风险，而 46.73% 的患者预测剂量偏低，可能导致华法林抗凝无效而增加患者血栓栓塞风险。此外，研究亦发现，高剂量组和中剂量组模型预测准确性优于低剂量组，这与国内其他研究结果一致^[10,11]。高剂量组和中剂量组模型理想预测比例分别为 50.00% 和 43.75%，而低剂量组中有 88.89% 预测剂量偏低，且低剂量组的 MAE 明显高于其他剂量组(P<0.001)。研究结果提示 IWPC 模型可能更适用于中剂量和高剂量患者，尤其适用于华法林剂量≥4.5 mg/d 的患者，而对华法林剂量≤1.5 mg/d 的患者预测准确性有限。

3.3 IWPC 模型在中国汉族人群中预测华法林剂量准确性较差可能与以下因素有关：①IWPC 模型具有明确的种族特征，其纳入的主要为西方高加索人。与西方人相比，中国汉族人群对华法林更为敏感，要达到相同的抗凝疗效，中国人所需的华法林剂量需减少约 40%~50%^[12]，中国患者华法林初始剂量多为 2.5 mg/d 或 3.0 mg/d，而西方人多采用 5.0 mg/d。因此，IWPC 模型可能更适用于西方人华法林剂量的预测，而在中国人中预测价值有限。②IWPC 模型采用目标 INR 2.0~3.0 中等强度抗凝标准，无法对上述 INR 范围外的剂量给予准确的预测，而中国人群大多采用低强度抗凝标准，本研究亦采用 INR 1.6~2.5 低强度抗凝治疗。③IWPC 模型仅纳入 CYP2C9 和 VKORC1 基因型和华法林部分影响因素，而忽略华法林其他影响因素。研究表明，华法林的抗凝疗效还受到 CYP4F2、CYP2A6、载脂蛋白 E (ApoE)、γ-谷氨酰羧化酶(GGCX)、多药耐药基因(MDR1)等基因的调控，其中 CYP4F2 rs2108622 可解释中国汉族人群 4% 华法林剂量差异^[13]。此外，白细胞计数及维生素 K 摄入量的改变也可能影响华法林剂量^[14]。

4 结论

研究结果表明，IWPC 模型对中国汉族人群华法林剂量预测准确性较差，尤其对于使用较小剂量华法林的患者，其预测准确性有限。由于本研究纳入的样本量偏少，可能对研究结果产生一定偏差，仍需基于中国汉族人群华法林药物基因组学大样本量、多基因、多因素的联合研究，建立真正适合中国人群华法林低强度抗凝治疗剂量的预测模型，从而实现华法林抗凝治疗的规范化、科学化、个体化。

【参考文献】

- [1] Emery RW, Emery AM, Raikar GV, et al. Anticoagulation for mechanical heart valves: a role for patient based therapy [J]. J Thromb Thrombolysis, 2008, 25(1):18-25.
- [2] 马凤香, 武金花, 陈培恒. 心脏瓣膜置换术后抗凝治疗的健康教育[J]. 中国医药导报, 2009, 6(18):158.

地尔组患者心率都有所增加,这可能与乌拉地尔的兴奋突触前 α_2 受体和中枢 5-羟色胺-1A (5-HT-1A) 受体有关。因此在合并心率较快、交感神经明显兴奋患者宜首选乌拉地尔。而在超过 2h 的检测中,乌拉地尔并未在肾功能衰竭病人中表现出能进一步降低舒张压的作用。

乌拉地尔和尼卡地平都有头晕、头痛、恶心、呕吐、出汗、烦躁、乏力、心悸等副反应。本研究中,两组高血压急症患者不良反应比较无显著性差异,且大多数患者可以耐受。3 例低血压均发生于静脉推注后,提示静脉推注药时应该严密监测血压、心率,以预防严重的副作用出现。尼卡地平组患者虽然心率有明显升高,但患者大多可以耐受,无明显主诉。

综上所述,乌拉地尔和尼卡地平在肾功能衰竭患者的高血压急症中均能起到安全、有效的降压作用,尼卡地平较乌拉地尔早期降压更快,但有心率增快副作用,应根据病人实际病情正确选择药物。

【参考文献】

- [1] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 (2005 年修订版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006.
- [2] 孙 菁, 周进祝. 内科学[M]. 8 版. 北京: 科学出版社, 2003: 268.
- [3] 张龙友, 刘易新, 于东明. 尼卡地平静脉注射治疗高血压急症 25 例临床观察[J]. 医学研究杂志, 2009, 38(10): 57-59.
- [4] Denolle T, Sassano P, Allain H, *et al*. Effects of nicardipine and clonidine on cognitive functions and electroencephalography in hypertensive patients [J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2002, 16(6): 527-535.
- [5] 田国祥, 孟庆义. 高血压急症治疗. 尼卡地平的兴起[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2010, 2(1): 6-8.
- [6] Suzuki S, Ohesuka S, Ishikawa K, *et al*. Effects of nicardipine on coronary, vertebral and renal arterial flows in patients with essential hypertension [J]. *Hypertens Res*, 2003, 26(3): 193-199.
- [7] 王 涛, 秦 俭, 王 晶, 等. 尼卡地平与乌拉地尔治疗高血压急症比较[J]. 现代生物医学进展, 2011, 11(21): 4065-4067.
- [8] 姜成菊, 邱家学, 徐 韵, 等. 尼卡地平治疗高血压急症的 Meta 分析[J]. 中国药物应用与监测, 2013, 10(5): 245-251.
- [9] 宋尚明, 朱兴雷, 周生芬, 等. 乌拉地尔和尼卡地平治疗高血压急症比较[J]. 中国新药与临床杂志, 2005, 24(10): 795-798.
- [10] 刘学敏, 殷春阳. 乌拉地尔和尼卡地平治疗高血压急症的疗效比较[J]. 医药导报, 2012, 31(9): 1158-1160.
- [11] 谢云燕, 秦 俭, 牛秋丽, 等. 乌拉地尔和尼卡地平对老年高血压急症的疗效及安全性比较[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2014, 4(16): 370-373.
- [收稿日期] 2015-03-24 [修回日期] 2015-11-06
- [本文编辑] 顾文华
- [10] 谭胜蓝, 彭 娟, 周新民, 等. 验证并比较华法林稳定剂量预测模型对中国心脏瓣膜置换术后患者预测准确性[J]. 中国临床药理学与治疗学杂志, 2012, 17(9): 1026-1033.
- [11] 王红娟, 刘 瑜, 杨 洁, 等. 中国患者华法林抗凝治疗剂量的药物基因组学相关性及其药物基因组学方程的比较分析[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2012, 11(7): 522-526.
- [12] Tang GM, Wu E, Lam YY, *et al*. Role of warfarin pharmacogenetic testing in clinical practice [J]. *Pharmacogenomics*, 2010, 11(3): 439-448.
- [13] Cen HJ, Zeng WT, Leng XY, *et al*. CYP4F2 rs2108622: a minor significant genetic factor of warfarin dose in Han Chinese patients with mechanical heart valve replacement [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2010, 70(2): 234-240.
- [14] 祝 锦, 张 微, 张伟娟, 等. 中国汉族人群华法林药物基因组学剂量预测公式比较[J]. 中国药理学杂志, 2011, 46(24): 1929-1934.
- [收稿日期] 2014-11-17 [修回日期] 2015-04-24
- [本文编辑] 陈 静
- [3] 王兆钺. 抗凝治疗及出血危险的研究现状[J]. 血栓与止血学, 2011, 17(5): 231-233.
- [4] 张 魁, 董 然. 中国人群瓣膜置换术后华法林个体化治疗最新研究进展[J]. 心肺血管病杂志, 2012, 3(2): 217-219.
- [5] Klein TE, Altman RB, Eriksson N, *et al*. Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(8): 753-764.
- [6] 余靓平, 宋洪涛, 曾志勇, 等. 基于药物基因组学的华法林给药模型的验证[J]. 中华心血管病杂志, 2012, 40(7): 614-619.
- [7] 王红娟, 刘 瑜, 杨 洁, 等. 药物基因组学方程对中国患者低强度华法林抗凝治疗剂量的预测效果分析[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2012, 11(8): 584-587.
- [8] 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.
- [9] Yang L, Ge W, Yu F, *et al*. Impact of VKORC1 gene polymorphism on inter-individual and interethnic warfarin dosage requirement—a systematic review and meta analysis [J]. *Thromb Res*, 2010, 125(4): e159-e166.

(上接第 244 页)