

# 河北省汉族人群CYP450 2C9和VKORC1基因多态性与华法林剂量相关性研究

张亚楠 崔炜 韩梅 郑斌 刘凡 谢瑞芹 杨晓红 谷国强 郑红梅 温进坤

**【摘要】** 目的 了解河北省汉族人群CYP450 2C9和VKORC1的基因多态性分布与其他不同民族之间的差异,探讨CYP450 2C9\*3+1075C/A和VKORC1-1639A/G基因多态性与华法林剂量的关系。方法 随机选取门诊体检的健康人487名,检测CYP450 2C9\*3+1075C/A和VKORC1-1639A/G基因型及其分布频率,并与国外多个民族的CYP450 2C9\*3+1075C/A和VKORC1-1639A/G的基因多态性进行比较。选取服用华法林稳定剂量的患者101例,检测其基因型并结合其个体差异和华法林的稳定剂量进行分析。结果 487名正常人CYP450 2C9\*3+1075C/A基因型中,AA型为449名(92.2%),AC型36名(7.4%),CC型2名(0.4%);VKORC1-1639A/G基因型中AA型为415名(85.2%),GA型72名(14.8%),未发现GG型(0.0%)。采用多元逐步回归得出有关华法林稳定剂量的方程: $\ln(D)=0.346+0.017(\text{体重})-0.376(\text{CYP450 2C9*3+1075C/A})+0.148(\text{VKORC1-1639A/G})-0.002(\text{年龄})$ ( $r=0.827, P=0.02$ )。结论 汉族人群CYP450 2C9和VKORC1存在明显的基因多态性。CYP450 2C9\*3+1075C/A和VKORC1-1639A/G的基因型和患者个体之间的体重、年龄差异是影响华法林稳定剂量的因素。

**【关键词】** 华法林;基因多态性;多聚酶链反应;限制性片段长度多态性

**Gene polymorphism of CYP450 2C9 and VKORC1 in Chinese population and their relationships to the maintaining dosage of warfarin** ZHANG Ya-nan<sup>1</sup>, CUI Wei<sup>1</sup>, HAN Mei<sup>2</sup>, ZHENG Bin<sup>2</sup>, LIU Fan<sup>1</sup>, XIE Rui-qin<sup>1</sup>, YANG Xiao-hong<sup>1</sup>, GU Guo-qiang<sup>1</sup>, ZHENG Hong-mei<sup>1</sup>, WEN Jin-kun<sup>2</sup>. 1 Department of Cardiology, The Second Hospital of Hebei Medical University and Institute of Cardiocerebrovascular Disease of Hebei Province, Shijiazhuang 050000, China; 2 Department of Biochemistry and Molecular Biology, Institute of Basic Medicine, Hebei Medical University

Corresponding author: CUI Wei, Email: cuiwei@hb2h.com

**【Abstract】** **Objective** To investigate the distribution of gene polymorphism of CYP450 2C9 and VKORC1-1639A/G in the Chinese population as well as the difference of genetic polymorphism between Chinese Han population and other ethnic populations. Contribution of CYP2C9 and VKORC1 genotype to the maintenance doses on warfarin was also studied. **Methods** The genotype and allele frequencies were calculated and compared with those in other populations. One hundred and one patients with stable anticoagulation with warfarin under a target international normalized ratio (INR) of 2.0 to 3.0 were enrolled for studying the relationship between the CYP2C9 and VKORC1 gene polymorphism and the warfarin maintaining dosage. **Results** CYP450 2C9\*3+1075C/A allele frequencies were: AA in 449 cases (92.2%), AC in 36 cases (7.4%) and CC in 2 cases (0.4%), respectively. VKORC1-1639A/G allele frequencies were AA in 415 cases (85.2%), GA in 72 cases (14.8%), but GG in no case (0.0%), respectively. When linear stepwise regression analysis was used to identify factors contributing to warfarin stable dose, the final equation was:  $\ln(D) = 0.346 + 0.017(\text{weight}) - 0.376(\text{CYP450 2C9*3+1075C/A}) + 0.148(\text{VKORC1-1639A/G}) - 0.002(\text{age})$  ( $r=0.827, P=0.02$ ). **Conclusion** There existed significant gene polymorphism CYP450 2C9\*3+1075C/A and VKORC1-1639A/G in the Chinese Han population. Both Gene polymorphisms of CYP450 2C9\*3+1075C/A and VKORC1-1639A/G were significantly affecting the maintaining dose of warfarin in the Chinese population.

**【Key words】** Warfarin; Gene polymorphism; Polymerase chain reaction; Restriction fragment length polymorphism

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2010.02.023

作者单位:050000 石家庄,河北医科大学第二医院河北省心脑血管病研究所心内科(张亚楠、崔炜、刘凡、谢瑞芹、杨晓红、谷国强、郑红梅);河北医科大学基础医学研究所生物化学与分子生物学研究室(韩梅、郑斌、温进坤)

通信作者:崔炜, Email: cuiwei@hb2h.com

华法林(warfarin)是临床上常用的口服抗凝药物。在体内,华法林的代谢具有构象选择性,抗凝作用更强的S-对映体85%以上经由CYP2C9代谢转化为无活性的6-和7-化产物。维生素环氧化物还原酶复合体亚单位1(VKORC1)是维生素K循环中的关键酶,华法林因抑制该酶而产生抗凝作用。随着药物遗传学的研究进展,目前已经发现在VKORC1和CYP2C9的编码区和非编码区存在大量的多态性位点,是引起个体间及民族人群间对华法林代谢能力不同的原因之一。我们对河北省汉族人群CYP450 2C9和VKORC1基因遗传多态性进行研究,并结合国外文献进行不同民族人群之间比较,从而探讨其基因多态性在不同民族之间的分布差异,为应用华法林抗凝治疗提供理论依据。

### 对象与方法

1. 研究对象:随机选取2006年4—8月在河北医科大学第二医院门诊体检的健康人487名,均为河北省汉族人,其中男性291名,女性196名;年龄(53.82±14.28)岁。选取2006年4月至2007年12月在心内科、呼吸内科、心外科服用华法林稳定剂量的患者101例,均为河北省汉族人、无血缘关系,排除充血性心力衰竭、肝功能不全及口服其他干扰性药物者。其中男性53例,女性48例;年龄(51.34±14.00)岁;其中房颤患者19例,瓣膜置换术后患者57例,肺栓塞患者13例,深静脉血栓患者12例。

2. 试剂和仪器:DNA抽提试剂盒为上海生工生物工程有限公司产品,限制性内切酶*Nsi*I、*Msp*I为英国New England Biolabs公司产品。CYP450 2C9\*3+1075C/A和VKORC1-1639A/G的引物序列由上海生工生物工程有限公司合成(表1)。PCR扩增仪为Gene Amp PCR System 2400(PE公司)。

表1 引物序列及退火温度

| 基因       | 引物序列(5'~3')            | 产物长度<br>(bp) | 退火温度<br>(℃) |
|----------|------------------------|--------------|-------------|
| CYP2C9*3 | TGCACGAGGTCCAGAGATGC   | 141          | 56          |
|          | GATACTATGAATTTGGGACTTC |              |             |
| VKORC1   | GCCAGCAGGAGAGGGAATA    | 290          | 58          |
|          | AGTTGGACTACAGGTGCCT    |              |             |

3. DNA的提取:DNA的提取采用上海生工生物工程有限公司的UNIQ-10柱式血液基因组小量抽提试剂盒。

4. 酶切及分型鉴定:①CYP450 2C9\*3+1075C/A酶切分型:37℃水浴箱温浴过夜,PCR扩增的长度为141 bp,经酶切后表现为3种基因型:AA基因

型为112 bp、29 bp;AC基因型为141 bp、112 bp、29 bp;CC基因型为141 bp。②VKORC1-1639A/G酶切分型:PCR扩增的长度为290 bp,经酶切后表现为3种基因型:AA基因型为290 bp;GA基因型为290 bp、122 bp、168 bp;GG基因型为122 bp、168 bp。

5. 统计学分析:基因和等位基因频率采用直接计数法统计,然后进行 $\chi^2$ 检验以确定是否符合Hardy-Weinberg(H-W)遗传平衡定律,当 $P>0.05$ 时表明所选样本已经达到遗传平衡。基因型和等位基因频率的组间比较采用 $\chi^2$ 检验。计量资料采用均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,主要指标均进行正态性检验,多组数据比较采用方差分析,并进行方差齐性检验,两组间比较采用*t*检验。各影响因素对华法林维持剂量差异的解释程度用多元逐步回归,所有数据采用SPSS 13.0软件进行统计分析,以 $P<0.05$ 为有统计学意义。

### 结 果

1. 基因型分布:487名正常人中,CYP450 2C9\*3+1075C/A基因型:AA型449名(92.2%),AC型36名(7.4%),CC型2名(0.4%),见表2。性别和年龄分布的差异均无统计学意义。VKORC1-1639A/G基因型:AA型415名(85.2%),GA型72名(14.8%),未发现GG型(0.0%)。H-W平衡检验结果表明所选群体两种的基因型频率已经达遗传平衡(表3)。101名患者中,CYP450 2C9\*3+1075C/A基因型:AA型93名(92.08%),AC型8例(7.92%),未发现CC型(0.00%)。VKORC1-1639A/G基因型:AA型87例(86.14%),GA型14例(13.96%),未发现GG型(0.00%)。正常人群组与服用华法林药物组基因型在CYP450 2C9\*3+1075C/A( $P=0.926$ )和VKORC1-1639A/G( $P=0.812$ )突变上的差异无统计学意义。

2. 各地区人群CYP450 2C9\*3+1075C/A突变率的比较:本研究的487名正常人群突变率与我国人群、北京市汉族人群、广东省人群无明显差异,与韩国和日本无明显差异,与中国新疆维吾尔族人群、美国、俄罗斯、意大利、瑞士和土耳其人的差异有统计学意义( $P<0.05$ )(表4)。各地区人群的VKORC1-1639A/G突变率的比较表明(表5):本文487名正常人群的突变率与新疆汉族和台湾人群无明显差异;与日本人、新加坡人无明显差异;与马来西亚人、西班牙人的差异有统计学意义( $P<0.05$ );与印度人、美国人、英国人、法国人、高加索人的差异也有统计学意义( $P<0.01$ )。

表2 487名汉族正常人群基因型分布

| 基因型          | 例数(%)     | 男/女     | 年龄(岁)       |
|--------------|-----------|---------|-------------|
| P4502C9*1/*1 | 449(92.2) | 267/182 | 52.24±14.36 |
| VKORC1AA     | 381(78.2) | 226/155 | 54.93±14.25 |
| VKORC1GA     | 68(14.0)  | 41/27   | 50.43±14.46 |
| VKORC1GG     | 0(0)      | -       | -           |
| P4502C9*1/*3 | 36(7.4)   | 22/14   | 49.19±12.66 |
| VKORC1AA     | 32(6.6)   | 19/13   | 49.25±11.58 |
| VKORC1GA     | 4(0.8)    | 3/1     | 48.75       |
| VKORC1GG     | 0(0)      | -       | -           |
| P4502C9*3/*3 | 2(0.4)    | 2       | 40.5        |
| VKORC1AA     | 2(0.4)    | 2       | 40.5        |
| VKORC1GA     | 0(0)      | -       | -           |
| VKORC1GG     | 0(0)      | -       | -           |
| VKORC1 AA    | 415(85.2) | 247/168 | 54.42±14.13 |
| CYP2C9*1/*1  | 381(78.2) | 226/155 | 54.93±14.25 |
| CYP2C9*1/*3  | 32(6.6)   | 19/13   | 49.25±11.58 |
| CYP2C9*3/*3  | 2(0.4)    | 2       | 40.5        |
| VKORC1 GA    | 72(14.8)  | 44/28   | 50.33±14.76 |
| CYP2C9*1/*1  | 68(14.0)  | 41/27   | 50.43±14.46 |
| CYP2C9*1/*3  | 4(0.8)    | 3/1     | 48.75       |
| CYP2C9*1/*3  | 0         | 0       | 0           |
| VKORC1 GG    | 0         | -       | 0           |
| CYP2C9*1/*1  | 0         | -       | 0           |
| CYP2C9*1/*3  | 0         | -       | 0           |
| CYP2C9*1/*3  | 0         | -       | 0           |

表3 CYP450 2C9\*3+1075C/A 和 VKORC1-1639A/G 基因型 H-W 平衡检验

| 表现型           | CYP450 2C9*3+1075C/A |         |                | VKORC1-1639A/G |         |       |
|---------------|----------------------|---------|----------------|----------------|---------|-------|
|               | 实际频数                 | 预计频数    | 基因频率           | 实际频数           | 预计频数    | 基因频率  |
| AA            | 449                  | 447.821 | 0.921          | 415            | 417.661 | 0.852 |
| AC            | 36                   | 38.357  | 0.073          | 72             | 66.677  | 0.147 |
| CC            | 2                    | 0.821   | 0.004          | 0              | 2.661   | 0     |
| $P=0.175\ 03$ |                      |         | $P=0.078\ 148$ |                |         |       |

表4 不同地区的P450 2C9\*3基因频率(%)

| 地区                  | P450 2C9基因表现型* |           |          | P450 2C9等位基因 |      |
|---------------------|----------------|-----------|----------|--------------|------|
|                     | AA             | AC        | CC       | A            | C    |
| 中国人群 <sup>[1]</sup> | 159(94.1)      | 9(5.3)    | 1(0.6)   | 97.0         | 3.0  |
| 北京汉族 <sup>[2]</sup> | 127(93.0)      | 10(7.0)   | 0(0)     | 96.0         | 4.0  |
| 广东人群 <sup>[3]</sup> | 93(93.0)       | 7(7.0)    | 0(0)     | 96.5         | 3.5  |
| 维吾尔族 <sup>[4]</sup> | 151(76.0)      | 5(3.0)    | 32(16.0) | 80.0         | 17.0 |
| 日本 <sup>5</sup>     | 309(96.0)      | 9(4.0)    | 0(0)     | 99.0         | 1.0  |
| 韩国 <sup>[6]</sup>   | 561(98.0)      | 13(2.0)   | 0(0)     | 99.0         | 1.0  |
| 美国 <sup>[7]</sup>   | 373(65.4)      | 65(1.6)   | 3(0.5)   | 80.7         | 7.2  |
| 俄罗斯 <sup>[8]</sup>  | 202(67.9)      | 33(11.1)  | 1(0.3)   | 82.4         | 6.5  |
| 意大利 <sup>[9]</sup>  | 102(65.0)      | 22(14.0)  | 2(1.0)   | 80.0         | 9.0  |
| 瑞士 <sup>[10]</sup>  | 287(67.0)      | 50(12.0)  | 3(1.0)   | 81.9         | 7.4  |
| 土耳其 <sup>[11]</sup> | 308(61.7)      | 86(17.23) | 4(0.8)   | 79.4         | 10.0 |
| 本研究                 | 542(92.2)      | 44(7.5)   | 2(0.3)   | 95.9         | 4.1  |

注: \*括号外数据为样本数, 括号内数据为基因频率; <sup>a</sup>与本研究比较,  $P<0.05$

表5 不同地区的VKORC1基因频率(%)

| 地区                     | VKORC1基因表现型* |           |           | VKORC1等位基因* |            |
|------------------------|--------------|-----------|-----------|-------------|------------|
|                        | GG           | GA        | AA        | G           | A          |
| 中国新疆汉族 <sup>[12]</sup> | 1(0)         | 53(26.0)  | 151(74.0) | 55(13.0)    | 355(87.0)  |
| 中国台湾 <sup>[13]</sup>   | 0(0)         | 41(18.7)  | 178(81.3) | 41(9.4)     | 397(90.6)  |
| 日本 <sup>[14]</sup>     | 2(0.8)       | 37(15.5)  | 200(83.7) | 41(8.6)     | 437(91.4)  |
| 新加坡 <sup>[15]</sup>    | 0(0)         | 35(25.1)  | 104(74.9) | 35(12.6)    | 243(87.4)  |
| 马来西亚 <sup>[15]</sup>   | 7(8.5)       | 40(48.8)  | 35(42.7)  | 54(33.0)    | 110(67.0)  |
| 印度 <sup>[15]</sup>     | 28(80.0)     | 4(11.4)   | 3(8.6)    | 60(85.7)    | 10(14.3)   |
| 高加索人 <sup>[15]</sup>   | 36(39.1)     | 43(46.7)  | 13(14.2)  | 115(62.5)   | 69(37.5)   |
| 英国 <sup>[16]</sup>     | 74(25.0)     | 165(56.0) | 58(19.0)  | 313(52.7)   | 281(47.3)  |
| 法国 <sup>[17]</sup>     | 72(32.4)     | 110(49.5) | 40(18.1)  | 254(57.2)   | 190(42.8)  |
| 西班牙 <sup>[18]</sup>    | 29(24.4)     | 46(38.7)  | 44(36.9)  | 104(43.7)   | 134(56.3)  |
| 美国 <sup>[19]</sup>     | 148(42.7)    | 157(45.2) | 42(12.1)  | 453(65.3)   | 241(34.7)  |
| 本研究                    | 0(0)         | 86(14.6)  | 502(85.4) | 86(7.3)     | 1090(92.7) |

注: \*同表4; <sup>c</sup>与本研究比较,  $P<0.01$

3. 服用华法林患者的基因型比较: 在101名患者中, 女性患者华法林维持量低于男性患者( $P=0.017$ ), 但经过体重或体表面积校正后的华法林用量在性别上的差异无统计学意义。CYP450 2C9\*3+1075C/A 和 VKORC1 -1639A/G 的不同基因型与所对应的年龄、性别比、体重分布见表6。

由于患者的华法林维持量呈偏态分布, 对其进行自然对数转换, 经 Kolmogorov-Smirnov 检验近似正态分布( $Z=1.322, P=0.061$ )。采用多元逐步回归得出的方程:  $\ln(D)=0.346+0.017(\text{体重, kg})-0.376(\text{CYP450 2C9*3} + 1075\text{C/A}) + 0.148(\text{VKORC1}-1639\text{A/G}) - 0.002(\text{年龄, 岁})$ 。其中基因型 CYP450 2C9\*1/\*1 赋值 1, CYP450 2C9\*1/\*3 赋值为 2; 基因型 VKORC1AA 赋值为 1, VKORC1GA 赋值为 2,  $r=0.827, r^2_{adj}=0.671, P=0.02$ , 表明约 67.1% 服用华法林个体的差异可以用此方程解释 ( $P=0.000$ )。

### 讨 论

CYP2C9 等位基因的频率在不同种族人群中有很大的差异。国内外研究表明<sup>[20-22]</sup>, 携带 CYP2C9\*3 等位基因的受试者 CYP2C9 代谢活力和相关底物药物剂量需求有显著下降。CYP2C9\*3 型突变发生在第 7 外显子 Nsi I 位点, 1075 位核苷酸发生 A/C 突变, 相应第 359 位氨基酸也由异亮氨酸(Ile)突变为亮氨酸(Leu), 导致底物识别位点一个  $\beta$  折叠的破坏, 失去 Nsi I 位点, 而产生一个 Kpn I 位点。由于 Ile 参与酶的活性构件, 突变型改变酶结构, 从而降低了酶的催化能力。突变型 CYP2C9\*3(Ile359Leu) 所编码的酶, 其活性为野生型的 5% ~ 15% 左右<sup>[23]</sup>。在 Topic 等<sup>[24]</sup> 研究中选取 181 例克罗埃西亚籍患者,

表6 101例服用华法林患者不同基因型的数据比较

| 基因型             | 例数 | 男/女   | 年龄(岁)       | 华法林用量(mg) | 体重(kg)      | 体表面积(cm <sup>2</sup> ) |
|-----------------|----|-------|-------------|-----------|-------------|------------------------|
| CYP450 2C9*1/*1 | 93 | 50/43 | 51.04±13.99 | 3.11±0.76 | 65.15±10.77 | 1.69±0.17              |
| CYP450 2C9*1/*3 | 8  | 3/5   | 54.75±14.68 | 2.21±0.60 | 68.56±12.12 | 1.71±0.18              |
| CYP450 2C9*3/*3 | 0  | -     | -           | -         | -           | -                      |
| VKORC1 AA       | 87 | 45/42 | 52.29±13.69 | 2.91±0.67 | 64.36±9.83  | 1.68±0.16              |
| VKORC1 GA       | 14 | 8/6   | 45.43±14.99 | 3.86±0.95 | 69.64±10.83 | 1.77±0.16              |
| VKORC1 GG       | 0  | -     | -           | -         | -           | -                      |

与华法林的最佳维持量4.1 mg/d相比,CYP2C9\*3杂合型的用量下降26%,CYP2C9\*3纯合型的用量下降66%,因此携带这种等位基因的个体在接受某些CYP2C9底物药的常规治疗时发生严重副作用的风险增大。

在中国人群中,CYP2C9\*3的突变基因频率文献报道的差别很大。本研究结果显示487名健康人的CYP2C9\*3的突变率为4.1%。以INR值达到2.0~3.0为华法林维持量靶目标值,CYP450 2C9\*1/\*1基因型的患者华法林维持量为(3.11±0.76)mg/d,而CYP450 2C9\*1/\*3基因型患者的华法林维持量为(2.21±0.60)mg/d,两者间的差异有统计学意义( $P=0.002$ )。

由于CYP2C9的突变率很低,目前越来越多的学者青睐于VKORC的研究。维生素K环氧化物还原酶复合体(VKORC)是一个多蛋白复合体,通过参与维生素K循环使凝血因子持续生成。目前国外学者已分离纯化出其中的一种亚基VKORC1,药理学研究结果表明,VKORC由VKORC1激活,VKORC1不但主导维生素K依赖性凝血因子的生成,而且是华法林的作用靶点<sup>[13]</sup>。野生型VKORC1的过度表达,会导致VKORC活性显著降低,对华法林的抑制有明显作用<sup>[25]</sup>。Yin和Miyata<sup>[26]</sup>认为,华法林的个体用药差异是由VKORC1的多态性所决定,是CYP2C9基因突变效应的3倍。本文结果显示487名健康人基因A的突变率为92.6%。VKORC1 GA基因型的患者华法林维持量为(3.86±0.95)mg/d,而VKORC1 AA基因型的患者华法林维持量为(2.91±0.67)mg/d,两者间的差异有统计学意义( $P=0.000$ )。说明VKORC1-1639A/G的突变会减少服用华法林的用量。

本研究结果显示,河北省汉族人群的CYP450 2C9\*3+1075C/A和VKORC1-1639A/G突变在性别和年龄上的差异无统计学意义,但与欧洲等国家人群有明显差异。本研究还显示服用华法林患者其稳定剂量进行自然对数转换,采用多元逐步回归得

出的方程,约67.1%的华法林个体差异可以用此方程解释( $P=0.000$ ),其稳定剂量与性别和身高无关。

华法林与基因多态性的关系是复杂的。CYP450 2C9\*3+1075C/A和VKORC1-1639A/G仅

仅是影响华法林稳定剂量基因突变中的2个有代表性基因,而影响华法林稳定剂量的其他因素也与地域和种有关。上述结果为研究华法林临床治疗个体化提供了分子遗传学数据,并为华法林剂量调整从基因水平方面提供理论依据。

### 参 考 文 献

- [1] Chen K, Wang R, Wen SY, et al. Determination of the P450 2C9 genetic polymorphisms in healthy volunteers utilizing oligonucleotide microarray. Chin J Clin Pharmacol, 2005, 21(3): 176-179. (in Chinese)  
陈曦,王睿,文思远,等.用基因芯片技术测定健康人群P4502C9基因多态性.中国临床药理学杂志,2005,21(3): 176-179.
- [2] Li J, Wen SY, Wang R, et al. Influence of cytochrom P450 CYP2C9 polymorphism on the pharmacokinetics of tolbutamide metabolism using oligonucleotide genotyping microarray. Acta Pharmaceutica Sinica, 2005, 40(8): 695-699. (in Chinese)  
李健,文思远,王睿,等.细胞色素P450 CYP2C9基因多态性对甲苯磺丁脲代谢动力学的影响.药学报,2005,40(8): 695-699.
- [3] He ZY, Sun LM, Li YQ, et al. Allele and genotype frequencies of CYP2C9 in Guangdong population. Guangdong Med J, 2006, 27(8): 1131-1132. (in Chinese)  
何震宇,孙丽敏,李月琴,等.广东人群CYP2C9等位基因及基因型分布频率.广东医学,2006,27(8): 1131-1132.
- [4] Tang HN, Du YK, Zhang ZG. The genetic polymorphism of CYP2C9 in healthy Uygurs in Xinjiang. Chin Remedies & Clin, 2007, 7(2): 91-94. (in Chinese)  
唐和年,杜宇奎,张志刚.新疆维吾尔族健康人群细胞色素P450基因多态性研究.中华药物与临床,2007,7(2): 91-94.
- [5] Imai J, Ieiri I, Mamiya K, et al. Polymorphism of the cytochrome P450 (CYP) 2C9 gene in Japanese epileptic patients: genetic analysis of the CYP2C9 locus. Pharmacogenetics, 2000, 10(1): 85-89.
- [6] Yoon YR, Shon JH, Kim MK, et al. Frequency of cytochrome P450 2C9 mutant alleles in a Korean population. Br J Clin Pharmacol, 2001, 51(3): 277-280.
- [7] Caldwell MD, Berg RL, Zhang KQ, et al. Evaluation of genetic factors for warfarin dose prediction. Clin Med Res, 2007, 5(1): 8-16.

- [8] Pchelina SN, Sirotkina OV, Taraskina AE, et al. The frequency of cytochrome P450 2C9 genetic variants in the Russian population and their associations with individual sensitivity to warfarin therapy. *Thromb Res*, 2005, 115(3): 199-203.
- [9] Duan XH, Zhou HH. Induction mechanism and research progress of CYP2C9. *Chin Pharmacol*, 2004, 20(9): 961-965. (in Chinese) 段晓红, 周宏灏. 细胞色素氧化酶 CYP2C9 的诱导机制及研究进展. *中国药理学通报*, 2004, 20(9): 961-965.
- [10] Yasar U, Eliasson E, Dahl ML, et al. Validation of methods for CYP2C9 genotyping: frequencies of mutant alleles in a Swedish population. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999, 254(3): 628-631.
- [11] Aynacioglu AS, Brockmoller J, Bauer S, et al. Frequency of cytochrome P450 CYP2C9 variants in a Turkish population and functional relevance for phenytoin. *Br J Clin Pharmacol*, 1999, 48(3): 409-415.
- [12] Tang HN, Zhang ZG, Du YK. Polymorphism of VKORC1-1639A/G in healthy people of Han and Uygur population in Xinjiang Uygur autonomous region. *Chin J Birth Health & Heredity*, 2007, 15(3): 16-18. (in Chinese) 唐和年, 张总刚, 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. *中国优生与遗传杂志*, 2007, 15(3): 16-18.
- [13] Yuan HY, Chen JJ, Lee MT, et al. A novel functional VKORC1 promoter polymorphism is associated with inter-individual and inter-ethnic differences in warfarin sensitivity. *Hum Mol Genet*, 2005, 14(13): 1745-1751.
- [14] Obayashi K, Nakamura K, Kawana J, et al. VKORC1 gene variations are the major contributors of variation in warfarin dose in Japanese patients. *Clin Pharmacol Ther*, 2006, 80(2): 169-178.
- [15] Lee SC, Ng SS, Oldenburg J, et al. Interethnic variability of warfarin maintenance requirement is explained by VKORC1 genotype in an Asian population. *Clin Pharmacol Ther*, 2006, 79(3): 197-205.
- [16] Sconce EA, Khan TI, Wynne HA, et al. The impact of CYP2C9 and VKORC1 genetic polymorphism and patient characteristics upon warfarin dose requirements: proposal for a new dosing regimen. *Blood*, 2005, 106(7): 2329-2333.
- [17] Bodin L, Verstuyft C, Tregouet DA, et al. Cytochrome P450 2C9 (CYP2C9) and vitamin K epoxide reductase (VKORC1) genotypes as determinants of acenocoumarol sensitivity. *Blood*, 2005, 106(1): 135-140.
- [18] Montes R, Ruiz de Gaona E, Martinez-Gonzalez MA, et al. The C-1639G > A polymorphism of the VKORC1 gene is a major determinant of the response to acenocoumarol in anticoagulated patients. *Br J Haematol*, 2006, 133(2): 183-187.
- [19] Aquilante CL, Langaee TY, Lopez LM, et al. Influence of coagulation factor, vitamin K epoxide reductase complex subunit 1, and cytochrome P450 2C9 gene polymorphisms on warfarin dose requirements. *Clin Pharmacol Ther*, 2006, 79(4): 291-302.
- [20] Zhang YF, Chen XY, Guo YJ, et al. Impact of cytochrome P450 CYP2C9 variant allele CYP2C9\*3 on the pharmacokinetics of glibenclamide and lornoxicam in Chinese subjects. *Acta Pharmaceutica Sinica*, 2005, 40(9): 796-799. (in Chinese) 张逸凡, 陈笑艳, 郭颖杰, 等. 细胞色素 P450 CYP2C9\*3 对格列本脲和氯诺昔康中国人体药代动力学的影响. *药学报*, 2005, 40(9): 796-799.
- [21] Takanashi K, Tainaka H, Kobayashi K, et al. CYP2C9 11c359 and Leu359 variants: enzyme kinetic study with seven substrates. *Pharmacogenetics*, 2000, 10(2): 95-104.
- [22] You JH, Zuo Z, Lo CM, et al. Any effect of CYP2C9 variants on warfarin clearance in Chinese patients? *Thromb Haemost*, 2007, 97(5): 866-868.
- [23] Scordo MG, Caputi AP, D'Arrigo C, et al. Allele and genotype frequencies of CYP2C9, CYP2C19 and CYP2D6 in an Italian population. *Pharmacol Res*, 2004, 50(2): 195-200.
- [24] 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.
- [25] Rost S, Fregin A, Ivaskevicius V, et al. Mutations in VKORC1 cause warfarin resistance and multiple coagulation factor deficiency type 2. *Nature*, 2004, 427(6974): 537-541.
- [26] Yin T, Miyata T. Warfarin dose and the pharmacogenomics of CYP2C9 and VKORC1 - rationale and perspectives. *Thromb Res*, 2007, 120(1): 1-10.

(收稿日期: 2009-07-07)

(本文编辑: 张林东)

· 有错即改 ·

## 本刊2009年第12期“博尔纳病病毒感染与病毒性脑炎发病的关系”一文基金项目补遗

本刊2009年第12期第1284页“博尔纳病病毒感染与病毒性脑炎发病的关系”(作者: 马彦、王振海、孔繁元、张颖)一文的基金资助项目: 国家高技术研究发展计划(863计划)(2006AA02Z196); 国家自然科学基金(30760067); 宁夏自然科学基金(NZ0790); 第四十二批中国博士后科学基金(20070420721)。

本刊编辑部