

· 心脏专栏 ·

基于基因多态性的华法林个体化给药对老年心脏瓣膜置换术后并发症发生率的影响

邢蓓蓓, 申红, 王巍, 刘璞娟*

(河北医科大学第一医院急诊科, 河北石家庄 050031)

[摘要] 目的 研究基于基因多态性的华法林个体化给药对老年心脏瓣膜置换术后并发症发生率的影响。方法 分别以2019年1—12月和2020年1—12月在我院接受治疗的患者作为研究组以及对照组各120例作为研究对象, 对照组患者华法林治疗方案: 起始剂量为3 mg/d, 根据患者的临床症状以及并发症的发生情况调整药物的剂量为1.5~6 mg/d。研究组患者则在入组后, 依据维生素K还原酶还原酶复合物1(vitamin K epoxide reductase complex subunit 1, VKORC1)以及细胞色素p450酶2C9(cytochrome P450 2C9, CYP2C9)的基因多态性, AA型患者的使用剂量为3 mg/d, GG型患者的使用剂量为6 mg/d, AG型患者的使用剂量为4.5 mg/d。比较2组患者的基因多态性、心血管事件发生情况、药代动力学指标以及并发症发生情况。结果 2组VKORC1以及CYP2C9基因多态性差异无统计学意义($P>0.05$)。研究组国际标准化比值(international normalized ratio, INR)[(2.01±0.02) vs. (2.22±0.01)]($t=102.879, P<0.001$)、过度抗凝次数[(9.62±2.37)次 vs. (22.58±2.74)次]($t=39.188, P<0.001$)、华法林半衰期[(58.71±0.02) h vs. (61.99±0.03) h]($t=996.536, P<0.001$)、药峰时间[(2.71±0.02) h vs. (2.99±0.03) h]($t=85.070, P<0.001$)低于对照组, INR达标时间[(6.52±2.72) s vs. (4.89±2.33) s]($t=4.986, P<0.001$)、清除率[(138.01±11.02) mL/h vs. (112.22±11.25) mL/h]($t=17.940, P<0.001$)、最高血药浓度[(621.29±11.92) $\mu\text{g/L}$ vs. (607.78±11.94) $\mu\text{g/L}$]($t=8.772, P<0.001$)高于对照组。研究组患者皮肤紫癜($\chi^2=4.655, P=0.031$)、牙龈出血($\chi^2=7.211, P=0.007$)、鼻腔出血($\chi^2=5.661, P=0.017$)发生率低于对照组。结论 基于基因多态性的华法林个体化给药可有效降低老年心脏瓣膜置换术后并发症发生率, 建议临床推广。

[关键词] 心脏瓣膜假体植入; 华法林; 基因多态性 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2025.01.004

[中图分类号] R645.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-3205(2025)01-0020-05

Effect of individualized warfarin administration based on gene polymorphism on the incidence of complications after heart valve replacement in elderly patients

XING Bei-bei, SHEN Hong, WANG Wei, LIU Pu-juan*

(Department of Emergency, the First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050031, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of individualized warfarin administration based on gene polymorphism on the incidence of complications after heart valve replacement in elderly patients. **Methods** Patients treated in our hospital from January to December 2019 and from January to December 2020 were selected as the research group ($n=120$) and another 120 patients served as the control group. The warfarin treatment plan for patients in the control group was as follows: the initial dose of warfarin was 3 mg/d, and the dose of warfarin was adjusted to 1.5–6 mg/d according to the clinical symptoms and complications of patients. After enrollment, the research group received a dose of 3 mg/d for AA type patients, 6 mg/d for GG type, and 4.5

[收稿日期] 2023-06-21

[基金项目] 河北省医学科学研究重点课题计划(20160701)

[作者简介] 邢蓓蓓(1981-), 女, 河北石家庄人, 河北医科大学

第一医院医师, 医学学士, 从事心脏外科疾病诊治研究。

* 通信作者。E-mail: ydy20241@163.com

mg/d for AG type based on the gene polymorphisms of vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 (VKORC1) and cytochrome p450 2C9 (CYP2C9). Gene polymorphism, incidence of cardiovascular events, pharmacokinetic indexes and complications were compared between the two groups. **Results** There was no significant difference in VKORC1 and CYP2C9 gene polymorphisms between the two groups ($P > 0.05$). International normalized ratio (INR) [(2.01±0.02) vs. (2.22±0.01)] ($t = 102.879$, $P < 0.001$), times of excessive anticoagulation [(9.62±2.37) vs. (22.58±2.74)] ($t = 39.188$, $P = 0.001$), half-life of warfarin [(58.71±0.02) h vs. (61.99±0.03) h] ($t = 996.536$, $P < 0.001$), and the peak time [(2.71±0.02) h vs. (2.99±0.03) h] ($t = 85.070$, $P = 0.001$) were lower in the research group than in the control group, while INR standard time [(6.52±2.72) s vs. (4.89±2.33) s] ($t = 4.986$, $P < 0.001$), the clearance rate [(138.01±11.02) mL/h vs. (112.22±11.25) mL/h] ($t = 17.940$, $P < 0.001$), and the highest blood drug concentration [(621.29±11.92) μg/L vs. (607.78±11.94) μg/L] ($t = 8.772$, $P < 0.001$) were higher than those in the control group. The incidence of skin purpura ($\chi^2 = 4.655$, $P = 0.031$), gingival bleeding ($\chi^2 = 7.211$, $P = 0.007$) and nasal bleeding ($\chi^2 = 5.661$, $P = 0.017$) in the research group was lower than that in the control group. **Conclusion** The individualized administration of warfarin based on gene polymorphism can effectively reduce the incidence of complications after heart valve replacement in the elderly, and it is recommended to be popularized in clinical practice.

[Key words] heart valve prosthesis implantation; warfarin; gene polymorphism

心脏瓣膜病是临床较为常见的心脏疾病,主要包括心脏瓣膜关闭不全以及心脏瓣膜狭窄^[1]。心脏瓣膜病的治疗主要采取手术治疗,手术方式主要有瓣膜置换术、瓣膜成形术以及瓣膜修补术等^[2]。在对患者进行心脏瓣膜置换手术过程中,其材料主要是由合成材料组成的人工机械瓣膜,或者以生物组织制成的人工心脏瓣膜手术器材,在术后发生急性心力衰竭,右心室功能障碍以及低心排出量综合症等风险显著升高^[3],对于手术效果以及术后生存率具有较高的影响。在对患者手术后需要使用非苷类肌力扩血管药物进行治疗,有效提升患者的手术效果。华法林是人工瓣膜置换术后常用的预防血栓的药物之一^[4]。在对人工瓣膜置换术后患者的华法林治疗过程中具有严格的治疗窗。如果剂量不足,可能会造成其抗凝效果的不佳,如果剂量过大,则会造成局部出血^[5]。而在临床影响华法林治疗剂量的因素主要包括遗传性因素以及非遗传性因素,而遗传性因素中细胞色素 p450 酶 2C9 (cytochrome P450 2C9, CYP2C9) 以及维生素 K 还氧化酶还原酶复合物 1 (vitamin K epoxide reductase complex subunit 1, VKORC1) 基因多态性是近年来研究的重点^[6]。通过对机体基因分型的差异,进而对临床用药进行指导,成为目前研究的热点^[7-8]。本研究主要通过基于基因多态性的华法林个体化给药对老年心脏瓣膜置换术后并发症发生率的影响,以期为临床治疗

提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究为回顾性研究,分别以我院 2019 年 1—12 月以及 2020 年 1—12 月治疗的患者作为研究组以及对照组各 120 例作为研究对象。纳入标准:①所有患者均符合心脏瓣膜手术标准^[9];②年龄 18~75 岁;③美国麻醉医师协会 (American Society of Anesthesiologists, ASA) 评级为 2~3 级;④纽约心脏协会 (New York Heart Association, NYHA) 评级为 2~3 级;⑤均为首次手术。排除标准:①术中同时进行其他手术患者;②术前发生休克;③围手术期死亡患者。2 组性别、年龄、体重指数、并发糖尿病、高血压、高脂血症差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。见表 1。

本研究经医院医学伦理委员会审批通过。

1.2 研究方法 对照组华法林治疗方案:对患者的华法林药物 (Orion Corporation, H20171095) 的起始剂量为 3 mg/d,在对患者的治疗过程中,根据患者的临床症状以及并发症的发生情况,调整药物的剂量为 1.5~6 mg/d。

研究组则在入组后,及时对患者的基因多态性进行检测, VKORC1-1639 以及 CYP2C9 * 3 的基因多态性进行用药指导,其中以 VKORC1-1639 以及 CYP2C9 * 3 的基因行为 AA 型患者的使用剂量为

3 mg/d, GG型患者的使用剂量为6 mg/d, AG型患者的使用剂量为4.5 mg/d^[10]。

表1 2组一般资料比较

Table 1 Comparison of general data between the two groups

(n=120)

组别	性别(例数,%)		年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	体重指数 ($\bar{x} \pm s$)	糖尿病 (例数,%)	高血压 (例数,%)	高脂血症 (例数,%)
	男性	女性					
研究组	55(45.83)	65(54.17)	67.80±2.56	24.40±2.15	45(37.50)	77(64.17)	61(50.83)
对照组	51(42.50)	69(57.50)	67.77±2.44	24.31±2.22	49(40.83)	79(65.83)	62(51.67)
χ^2/t 值	0.271		0.073	0.252	0.280	0.071	0.021
P 值	0.603		0.942	0.801	0.597	0.787	0.897

基因多态性检测:抽取患者治疗前的外周静脉血,使用EDTA抗凝处理后的全血(3 mL)在2 500 r/min状态下离心2 min,取细胞上清得到血浆,通过QIAAMPDNABloodMiniKit试剂盒进一步纯化血浆DNA,得到血浆后放置-20℃保存待测。根据Genebank发布的基因序列采用Primer 5.0软件分别对相关位点设计引物。VKORC1-1639的引物设定为上游3'-CTCCCTACTTGTAAGT-TGT-5',下游3'-ATAGGGTTCATTCCCATACG-5', CYP2C9 * 3的引物设定为上游3'-ATCTGGAGGAAGCGGTAGTG-5',下游3'-AATAGGTTTTGAGGGCCATG-5'; PCR反应体系为25 μL,其中含10xbuffer 2.5 μL, dNTPS 1 μL, TaqDNA聚合酶0.4 μL, DNA模板1 μL, 引物1 μL, ddH₂O补足。扩增方法:95℃条件下预变性5 min, 94℃变性30 s, 50~60℃退火时间30 s, 72℃延伸10 min, 一共35个循环。通过试剂盒对目标片段回收,处理后通过DNA测序仪完成测定。基因的分型采用半巢式聚合酶链式反应连接的限制性片段长度多态性分析方法对患者样本的基因进行多态性分型。

1.3 观察指标 ①比较2组的VKORC1-1639以及CYP2C9 * 3基因多态性,分别对研究组以及对照组的VKORC1-1639以及CYP2C9 * 3基因多态性进行比较。②比较2组的心血管事件发生情况,分别对2组干预1周内的国际标准化比值(international normalized ratio, INR)、过度抗凝次数、INR达标时间进行比较。③比较2组的药代动力学指标,分别对2组入组1周后开始进行药代动力学研究,分别对患者于第0、72、144、216 h进行24 h尿液收集,记录尿液总量,对尿液的华法林累积量进行测量,分别对患者于第2、6、24、48、72、96、120、144、168、216、264、312、360 h对患者进行血液采集2 mL,测量血液华法林累积量。比较2组清除率(clearance, CL)、华法林半衰期(half life time, $t_{1/2}$)、

最高血药浓度(peak concentration, C_{max})、达峰时间(peak time, t_{max})。④比较2组患者的并发症,分别对2组患者的牙龈出血、皮肤紫癜以及鼻腔出血情况进行比较。

1.4 统计学方法 应用SPSS 26.0统计软件分析数据。计数资料比较采用 χ^2 检验,计量资料比较采用独立样本t检验,采用Logistic回归分析生存情况的危险因素。 $P > 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2组VKORC1-1639以及CYP2C9 * 3基因多态性比较 2组VKORC1-1639以及CYP2C9 * 3基因多态性之间的基因多态性之间的差异无统计学意义($P > 0.05$),见表2、3。

表2 2组患者VKORC1-1639基因多态性比较

Table 2 Comparison of VKORC1-1639 gene polymorphisms between the two groups

(n=120, 基因数,%)

组别	基因型			等位基因	
	GG	AG	AA	G	A
研究组	95(79.17)	12(10.00)	13(10.83)	202(84.17)	38(15.83)
对照组	92(76.67)	13(10.83)	15(12.50)	197(82.08)	43(17.92)
χ^2 值	0.231			0.371	
P 值	0.891			0.542	

表3 2组患者CYP2C9 * 3基因多态性比较

Table 3 Comparison of CYP2C9 * 3 gene polymorphisms between the two groups

(n=120, 基因数,%)

组别	基因型			等位基因	
	GG	AG	AA	G	A
研究组	89(74.17)	15(12.50)	16(13.33)	193(80.42)	47(19.58)
对照组	92(76.67)	15(12.50)	13(10.83)	199(82.92)	41(17.08)
χ^2 值	0.602			0.501	
P 值	0.835			0.479	

2.2 2组心血管事件发生情况比较 研究组INR、过度抗凝次数低于对照组, INR达标时间高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表4。

2.3 2组药代动力学指标比较 研究组CL、 C_{max} 高于对照组, $t_{1/2}$ 、 t_{max} 低于对照组, 差异有统计学意义

($P < 0.05$), 见表 5。

2.4 2 组并发症发生率比较 研究组皮肤紫癜、牙龈出血、鼻腔出血发生率低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表 6。

表 4 2 组心血管事件发生情况比较

Table 4 Comparison of cardiovascular events between the two groups

($n = 120, \bar{x} \pm s$)			
组别	INR	过度抗凝次数(次)	INR 达标时间(s)
研究组	2.01±0.02	9.62±2.37	6.52±2.72
对照组	2.22±0.01	22.58±2.74	4.89±2.33
<i>t</i> 值	102.879	39.188	4.986
<i>P</i> 值	<0.001	<0.001	<0.001

表 5 2 组药代动力学指标比较

Table 5 Comparison of pharmacokinetic indexes between the two groups

($n = 120, \bar{x} \pm s$)				
组别	CL(mL/h)	$t_{1/2}$ (h)	t_{max} (h)	C_{max} ($\mu\text{g/L}$)
研究组	138.01±11.02	58.71±0.02	2.71±0.02	621.29±11.92
对照组	112.22±11.25	61.99±0.03	2.99±0.03	607.78±11.94
<i>t</i> 值	17.940	996.536	85.070	8.772
<i>P</i> 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 6 2 组并发症发生率比较

Table 6 Comparison of complications between the two groups

($n = 120, \text{例数}, \%$)			
组别	皮肤紫癜	牙龈出血	鼻腔出血
研究组	1(0.83)	0(0.00)	1(0.83)
对照组	7(5.83)	7(5.83)	8(6.67)
χ^2 值	4.655	7.211	5.661
<i>P</i> 值	0.031	0.007	0.017

3 讨 论

华法林是临床常用的抗凝类药物, 其价格低廉且治疗效果较好, 已经作为临床最重要的口服抗凝药物^[11]。但是在不同的机体之间, 其维持剂量存在显著的差异。所以及时通过对患者华法林治疗剂量的有效掌握, 对于降低临床不良反应, 提升治疗效果具有显著的意义。有研究^[12-13]报道显示, 在对心脏瓣膜置换术患者进行抗凝药物治疗过程中, 其主要是通过通过对 VKORC1 重组抗体的有效作用, 进一步影响 CYP2C9 的代谢。所以在临床对患者的华法林治疗过程中, 其抗凝的效果与 VKORC1 以及 CYP2C9 的活性呈现明显的相关性。而在正常的人群中, VKORC1 以及 CYP2C9 呈现明显的基因多态性, 而该种基因多态性又具有相应的种族以及地区性差异^[14]。

本研究中, 研究组在用药过程中依据不同的基

因型给予不同的用药指导, 研究组的不良反应发生率显著低于对照组。分析认为, VKORC1 以及 CYP2C9 基因的多态性对于华法林药物的代谢力学以及药物动力学均有显著的影响, 对于机体用药的差异也产生了不同的影响, 随着年龄的升高, 机体的肝肾功能均出现明显的下降趋势^[15-16], 对于凝血因子的合成能力则呈现明显的下降趋势, 肝细胞色素 p450 酶的含量以及活性也呈现明显的下降趋势, 机体血浆蛋白对于以上凝血因子的合成能力以及华法林的代谢也明显降低, 也是导致高龄患者华法林剂量减少的重要原因。在临床对于华法林药物治疗的患者中, 其推荐剂量从 1.5~6 mg/d 不等^[17], 其剂量的使用个体差异性较大, 给临床的用药指导带来很大的挑战。而在实际的临床, 对患者的治疗过程中, 通常以华法林的使用剂量为 3 mg/d 开始^[18], 根据患者的实际临床效果以及可能产生的并发症, 逐步对华法林的使用剂量进行调整。但是, 在测过程中需要对患者的用药情况持续进行监测。同时, 样本量较高, 对于临床的指导意义较小^[19]。而本研究中通过对患者基因多态性的分析, 进一步对华法量剂量进行指导, 有效提升了华法林用药的安全性和有效性。针对不同的基因检测结果给予患者有效的治疗以及科学指导, 进一步发挥了华法林的抗凝作用, 降低由此可能出现的出血等风险, 是临床个体化治疗以及精准化治疗的重要措施之一。但是也有研究指出^[20], 在对心脏瓣膜置换手术患者的术后应用, 华法林的情况分析中, 基因多态性只能够对 30%~60% 的个体差异性进行解释, 而 40%~70% 的华法林个性化治疗的因素与机体实际的用药情况、疾病状态以及饮食情况呈现明显的相关性, 有些中药成分中的人参皂甙可以诱导机体肝脏 CYP450 酶的活性, 进而造成华法林在体内的代谢速率呈现明显的上升趋势, 进一步降低其抗凝作用^[21-22]。而临床常用的奥美拉唑药物则可以对肝脏 CYP450 酶的活性进行有效抑制, 进一步降低华法林的代谢速率而造成华法林短期内在机体内大量的聚集, 其血压浓度呈现明显的升高趋势, 对于机体的抗凝作用显著升高^[23]。如果持续增加华法林的使用剂量, 则可以导致机体出血风险的显著升高。也有研究指出^[24], 舍曲林则可以通过对 CYP2C9 受体的显著性抑制作用进一步造成华法林水平升高, 当泼尼松与华法林进行联合使用时则可以导致 INR 显著降低。灯盏花素则可以通过对凝血因子的刺激性作用, 进一步激活机体的纤溶活性影响华法林的治疗效果^[25]。所以, 在未来, 可根据患者的基因多态性以

及其他环境因素进行有效结合分析,进一步对患者的华法林治疗效果进行评价,有效提升患者的治疗效果。

综上所述,基于基因多态性的华法林个体化给药可有效降低老年患者心脏瓣膜置换术后并发症发生率,建议临床推广。

[参考文献]

- [1] 胡建鹏,李云,熊能,等.高原人群 CYP2C9 和 VKORC1 基因多态性及其与华法林用药剂量的相关性研究[J].中国现代医学杂志,2022,32(9):65-72.
- [2] 王莽原,朱涛,俞国军,等.CYP4F2 基因多态性对心脏机械瓣膜置换术后患者华法林初始剂量的影响[J].四川大学学报(医学版),2021,52(1):129-133.
- [3] 李文慧,胡琨,谢秋芬,等.基于 CYP2C9 和 VKORC1 基因多态性的华法林个体化用药临床研究分析[J].中国临床药理学杂志,2022,38(13):1553-1557.
- [4] 王亮,陈凡一,石伟,等.三磷酸腺苷黏合转运体 B1 基因多态性对老年心房颤动患者华法林稳态剂量的影响[J].中华老年心脑血管病杂志,2021,23(4):383-386.
- [5] 孙雪,郭彩会,宋浩静,等.载脂蛋白 E 基因多态性对中国人群华法林维持剂量影响的 meta 分析[J].中国现代应用药学,2021,38(16):1988-1993.
- [6] 所伟,石秀锦,许莎,等.竞争性等位基因特异性 PCR 在药物相关基因多态性检测中的优化及评价[J].中国药学杂志,2021,56(18):1508-1511.
- [7] 武元竹,刘俊,杨魁,等.皖南地区汉族人群华法林稳定剂量模型预测准确性的评价与建立[J].中国医院药学杂志,2022,42(23):2520-2524.
- [8] Xia X, Huang N, Li B, et al. To establish a model for the prediction of initial standard and maintenance doses of warfarin for the Han Chinese population based on gene polymorphism: a multicenter study[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2021,78(1):43-51.
- [9] Xia X, Fu J, Wu T, et al. Effect of gene polymorphism on bleeding complications in Chinese Han patients taking warfarin[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2021,78(2):205-214.
- [10] Houtman E, Coutinho de Almeida R, Tuerlings M, et al. Characterization of dynamic changes in Matrix Gla Protein (MGP) gene expression as function of genetic risk alleles, osteoarthritis relevant stimuli, and the vitamin K inhibitor warfarin[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2021, 29(8): 1193-1202.
- [11] 罗平,张慧,何玮雯,等.基于基因多态性调整华法林治疗儿童脑静脉窦血栓形成 1 例[J].儿科药理学杂志,2022,28(8):13-16.
- [12] 努尔巴哈尔·热木图拉,阿曼姑·阿不都沙拉木,杨和银.不同民族心房颤动患者 CYP2C9 * 3 和 VKORC1 基因多态性与华法林用药量关联性研究[J].社区医学杂志,2021,19(17):1039-1042.
- [13] Fu T, Chen M, Xu L, et al. Association of the MYH6 gene polymorphism with the risk of atrial fibrillation and warfarin anticoagulation therapy[J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2021,25(9):590-599.
- [14] 靳云洲.CYP2C9 和 VKORC1 基因检测指导心脏瓣膜置换术后华法林用药的研究[J].实用临床医药杂志,2022,26(1):22-25.
- [15] 何婷,杨岚,徐健.CYP2C9 基因多态性与华法林用药剂量的相关性研究进展[J].大连医科大学学报,2022,44(6):550-555.
- [16] Kumar DK, Uppugunduri CRS, Shewade DG, et al. Influence of CYP2C9 polymorphisms on plasma concentration of warfarin and 7-hydroxy warfarin in south indian patients[J]. *Curr Drug Metab*, 2021,22(12):989-995.
- [17] Uehara S, Uno Y, Inoue T, et al. Individual differences in metabolic clearance of S-warfarin efficiently mediated by polymorphic marmoset cytochrome P450 2C19 in livers[J]. *Drug Metab Dispos*, 2016,44(7):911-915.
- [18] 应华波,黄晓.非维生素 K 拮抗剂口服抗凝药实验室监测及特殊人群使用[J].中山大学学报(医学科学版),2023,44(5):728-734.
- [19] Sangkuhl K, Claudio-Campos K, Cavallari LH, et al. Pharm var gene focus: CYP2C9[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2021,110(3):662-676.
- [20] Murdock DR, Venner E, Muzny DM, et al. Genetic testing in ambulatory cardiology clinics reveals high rate of findings with clinical management implications[J]. *Genet Med*, 2021, 23(12):2404-2414.
- [21] 林升雄,吴丹娜,曹一秋.CYP2C9 及 VKORC1 基因多态性检测指导心脏瓣膜患者术后抗凝治疗的临床观察[J].河北医学,2022,28(2):292-295.
- [22] 张亚芳,杨平,吴成斌.非瓣膜性房颤患者基因多态性对华法林抗栓治疗疗效的影响研究[J].中国心血管病研究,2023,21(10):921-926.
- [23] 李婧,李林静,刘转,等.CYP2C9 和 VKORC1 基因多态性检测试剂盒的性能验证[J].检验医学与临床,2021,18(2):156-160.
- [24] 黄艳,闫占力,李慧,等.44 例汉族川崎病患者华法林药物基因 CYP2C9, VKORC1 基因多态性研究[J].检验医学与临床,2023,20(S1):137-139.
- [25] 何婷,杨岚,徐健.CYP2C9 基因多态性与华法林用药剂量的相关性研究进展[J].大连医科大学学报,2022,44(6):550-555.

(本文编辑:赵丽洁)