北京地区汉族儿童华法林药物基因多态性的分布与比较Δ

马晓妹[1,2*]，张明明[1]，王宏茂[1]，孟　莉[1]，李晓惠[1,2#]（1.首都儿科研究所附属儿童医院心血管内科，北京 100020；2.北京大学首都儿科研究所教学医院心血管内科，北京　100020）

中图分类号　R968；R973+.2　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2024）14-1759-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.14.15

摘　要　目的　分析北京地区汉族儿童华法林药物基因多态性的分布特点。**方法**　收集2019年3月至2023年3月在首都儿科研究所附属儿童医院心血管内科住院患儿*VKORC1* rs9923231、*CYP2C9* rs1799853*2、*CYP2C9* rs1057910*3、*CYP4F2* rs2108622、*APOE* rs429358、*APOE* rs7412、*ABCB1* rs1045642、*EPHX1* rs1051740、*EPHX1* rs2234922共6个基因9个华法林药物基因位点信息，并与国内外文献已报道人群数据进行比较。**结果**　北京地区汉族儿童*APOE* rs429358突变基因型频率男性（19.8%）高于女性（13.5%）（$P<0.05$）。北京地区汉族儿童*VKORC1* rs9923231以纯合突变型（83.3%）为主，与日本儿童（82.2%）一致，高于以白种人为主的英国、瑞典、美国、德国儿童（10.4%～18.3%）（$P<0.05$）。北京地区汉族儿童*CYP2C9*以*1/*1型（91.9%）为主，与日本儿童（94.6%）一致，高于以白种人为主的英国、瑞典、美国、德国（66.1%～73.4%）（$P<0.05$）。*EPHX1* rs1051740突变基因型频率成人（78.5%）高于儿童（63.5%）（$P<0.05$）。**结论**　北京地区汉族儿童*VKORC1* rs9923231、*ABCB1* rs1045642突变较多；其华法林药物基因多态性在不同性别、与不同国家以及与中国汉族成人的比较中均存在一定的分布差异，用药时需谨慎使用已报道数据。

关键词　华法林；基因多态性；药物基因组学；儿童；药物遗传学

Distribution and comparison of warfarin drug-gene polymorphism in Han children from Beijing area

MA Xiaomei[1,2], ZHANG Mingming[1], WANG Hongmao[1], MENG Li[1], LI Xiaohui[1,2]（1. Dept. of Cardiovascular Medicine, Children's Hospital Affiliated to Capital Institute of Pediatrics, Beijing 100020, China; 2. Dept. of Cardiovascular Medicine, Teaching Hospital of Peking University Capital Institute of Pediatrics, Beijing 100020, China）

ABSTRACT　OBJECTIVE To analyze the distribution characteristics of warfarin drug-gene polymorphism in Han children from Beijing area. **METHODS** Data of nine warfarin drug-gene loci about *VKORC1* rs9923231, *CYP2C9* rs1799853*2 and rs1057910*3, *CYP4F2* rs2108622, *APOE* rs429358 and rs7412, *ABCB1* rs1045642, *EPHX1* rs1051740 and rs2234922 were collected from dept. of cardiovascular medicine, Children's Hospital Affiliated to Capital Institute of Pediatrics from March 2019 to March 2023, and the population data reported in domestic and foreign literature were compared. **RESULTS** In Beijing area, the frequency of *APOE* rs429358 mutant genotype was higher in males (19.8%) than in females (13.5%) ($P<0.05$). *VKORC1* rs9923231 was dominated by homozygous mutant genotype (83.3%), which was consistent with children in Japan (82.2%), and higher than that of predominantly Caucasian children in the UK, Sweden, the United States, and Germany (10.4%-18.3%) ($P<0.05$); *CYP2C9* was dominated by *1/*1 type (91.9%), which was consistent with children in Japan (94.6%), and higher than that of predominantly Caucasian children in the UK, Sweden, the United States, and Germany (66.1%-73.4%) ($P<0.05$). The frequency of *EPHX1* rs1051740 mutant genotype was higher in adults (78.5%) than in children (63.5%) ($P<0.05$). **CONCLUSIONS** More mutations of *VKORC1* rs9923231 and *ABCB1* rs1045642 are found in Han children from Beijing area. The distribution of warfarin drug-gene polymorphisms in Han children from Beijing area is different among different genders, as well as compared with other countries, and Chinese Han adults. Therefore, caution should be exercised when using the reported data.

KEYWORDS　warfarin; gene polymorphism; pharmacogenomics; children; pharmacogenetics

华法林是目前世界范围内使用最广泛的口服抗凝剂，在儿童群体中被广泛应用于川崎病合并冠脉瘤、动静脉血栓、先天性心脏病矫治术后等[1]。然而华法林治疗窗狭窄、个体间剂量差异大，近年来药物基因组学研究发现，这种差异与基因多态性密切相关。既往研究报道，在成人患者中，*VKORC1*、*CYP2C9*、*CYP4F2*、*APOE*、*EPHX1*、*ABCB1*基因多态性均是导致华法林剂量个体差异的重要遗传因素[2-4]。然而有关儿童华法林药物遗传学的研究有限，多集中于*VKORC1*、*CYP2C9*这两个对华

Δ**基金项目**　北京市属医院科研培育计划项目（No.PX20231305）

＊**第一作者**　医师，博士研究生。研究方向：儿童心血管疾病、儿童抗凝治疗。E-mail：malala11@163.com

＃**通信作者**　主任医师，博士生导师，博士。研究方向：儿童心血管疾病、儿童抗凝治疗。E-mail：lxhmaggie@pumc.edu.cn

法林剂量个体差异影响较大的基因，其他基因相关报道甚少，且不同特征人群的研究结果不完全一致。本研究回顾性分析了华法林药物上述6个基因共9个单核苷酸多态性（single nucleotide polymorphism，SNP）位点[（*VKORC1* rs9923231（－1639G＞A）、*CYP2C9* rs1799853（*2 430C＞T）、*CYP2C9* rs1057910（*3 1075A＞C）、*CYP4F2* rs2108622（1297G＞A）、*APOE* rs429358（388T＞C）、*APOE* rs7412（526C＞T）、*ABCB1* rs1045642（3435T＞C）、*EPHX1* rs1051740（337T＞C）、*EPHX1* rs2234922（416A＞G）]在北京地区汉族儿童中的分布特征，并与国内外文献报道的数据进行比较，旨在为儿童华法林个体化用药提供依据。

1 资料与方法

1.1 北京地区汉族儿童一般资料

采用回顾性分析，选取2019年3月至2023年3月在首都儿科研究所附属儿童医院心血管内科住院并完成了华法林药物相关基因检测的患儿为研究对象，收集患儿的检验结果。本研究的纳入标准为：（1）9个华法林药物基因位点检测结果完整；（2）患儿临床资料完整；（3）患儿年龄＜18岁。本研究的排除标准为：少数民族患儿。本研究经首都儿科研究所伦理委员会批准，伦理批件号为SHERLL2023048。

1.2 方法

1.2.1 北京地区汉族儿童*VKORC1*、*CYP2C9*、*CYP4F2*、*APOE*、*EPHX1*、*ABCB1*基因多态性分析

采用QIAamp DNA血液试剂盒（德国Qiagen公司）提取外周血基因组DNA，使用Primer3基因软件设计位点特异性聚合酶链式反应（PCR）引物，采用GeneAmp 9700 PCR扩增仪（美国Thermo Fisher Scientific公司）进行扩增，扩增产物经纯化后上机完成测序。基因扩增及序列分析由北京博奥晶典生物技术有限公司完成。

1.2.2 *VKORC1*、*CYP2C9*、*CYP4F2*、*APOE*、*EPHX1*、*ABCB1*基因多态性的文献收集与比较

计算机检索PubMed、Web of Science、中国知网、万方数据等数据库，收集国外儿童*VKORC1* rs9923231、*CYP2C9* rs1799853*2、*CYP2C9* rs1057910*3、*CYP4F2* rs2108622，以及中国汉族成人*APOE* rs429358、*APOE* rs7412、*ABCB1* rs1045642、*EPHX1* rs2234922、*EPHX1* rs1051740基因多态性分布的文献。文献提取资料包括国家、种族、基因型分布频率，并与本研究中北京地区汉族儿童基因型数据进行比较。

1.3 统计学处理

使用SPSS 26.0软件进行统计分析。总体样本的等位基因分布频率采用Hardy-Weinberg平衡检验。计数资料以例数和率（%）表示，采用χ^2检验及Fisher确切概率法比较不同群体的基因型频率分布差异。计量资料不满足正态分布以$M(P_{25},P_{75})$表示。检验水准$\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 北京地区汉族儿童华法林药物基因多态性分析结果

2.1.1 一般资料

2019年3月至2023年3月，在首都儿科研究所附属儿童医院心血管内科住院的患儿中，共有1 014例患儿检测了华法林药物基因，排除少数民族患儿后，最终纳入869例患儿作为研究对象。其中男性565例，女性304例；患儿年龄为[3（1.5，6.0）]岁；疾病以川崎病为主，占73%（635/869）。

2.1.2 患儿9个华法林药物基因型频率分布结果

869例患儿*VKORC1* rs9923231以纯合突变型较为多见，*CYP2C9* rs1799853*2、*CYP2C9* rs1057910*3、*CYP4F2* rs2108622、*APOE* rs429358、*APOE* rs7412、*EPHX1* rs2234922以野生型较为多见，*ABCB1* rs1045642、*EPHX1* rs1051740以杂合突变型为主。统计分析结果显示，等位基因分布频率均符合Hardy-Weinberg平衡（$P>0.05$），说明本研究中北京地区汉族儿童群体基因的遗传处于平衡状态。结果见表1。

表1 869例患儿9个华法林药物基因型及等位基因频率分布比较[例（%）]

基因位点	基因型			等位基因			
	野生型	杂合突变型	纯合突变型	野生等位基因	突变等位基因	χ^2	P
VKORC1 rs9923231	3（0.4）	142（16.3）	724（83.3）	148（8.5）	1 590（91.5）	2.067	0.191
CYP2C9 rs1799853*2	868（99.9）	1（0.1）	0（0）	1 737（99.9）	1（0.1）	0	1
CYP2C9 rs1057910*3	800（92.1）	68（7.8）	1（0.1）	1 668（96.0）	70（4.0）	0.129	1
CYP4F2 rs2108622	456（52.5）	345（39.7）	68（7.8）	1 257（72.3）	481（27.7）	0.060	0.794
APOE rs429358	716（82.4）	142（16.3）	11（1.3）	1 574（90.6）	164（9.4）	1.677	0.233
APOE rs7412	729（83.9）	131（15.1）	9（1.0）	1 589（91.4）	149（8.6）	1.279	0.268
ABCB1 rs1045642	116（13.3）	428（49.3）	325（37.4）	660（38.0）	1 078（62.0）	1.800	0.190
EPHX1 rs1051740	317（36.5）	416（47.9）	136（15.7）	1 050（60.4）	688（39.6）	0.001	1
EPHX1 rs2234922	674（77.6）	186（21.4）	9（1.0）	1 534（88.3）	204（11.7）	0.947	0.415

2.1.3 不同性别患儿9个华法林药物基因型频率分布比较

APOE rs429358突变基因型（CC/CT）频率男性（112/565，19.8%）显著高于女性（41/304，13.5%）（$P<0.05$）。其余8个华法林药物基因型频率分布与性别无关，男性与女性的频率分布差异均无统计学意义（$P>0.05$）。结果见表2。

2.2 北京地区汉族儿童与不同国家儿童华法林药物基因型频率分布比较

文献检索结果显示，关于儿童，已有研究仅报道了*VKORC1* rs9923231、*CYP2C9* rs1799853*2、*CYP2C9* rs1057910*3、*CYP4F2* rs2108622的分布情况，因此仅提

表2　869例患儿9个华法林药物基因的基因型频率分布比较[例(%)]

基因位点	男性			女性			χ^2	P
	野生型	杂合突变型	纯合突变型	野生型	杂合突变型	纯合突变型		
VKORC1 rs9923231	2(0.4)	90(15.9)	473(83.7)	1(0.3)	52(17.1)	251(82.6)	0.387	0.867
CYP2C9 rs1799853*2	565(100)	0(0)	0(0)	303(99.7)	1(0.3)	0(0)	0.099	0.753
CYP2C9 rs1057910*3	519(91.9)	45(8.0)	1(0.2)	281(92.4)	23(7.6)	0(0)	0.546	0.932
CYP4F2 rs2108622	300(53.1)	214(37.9)	51(9.0)	156(51.3)	131(43.1)	17(5.6)	4.453	0.107
APOE rs429358	453(80.2)	102(18.1)	10(1.8)	263(86.5)	40(13.2)	1(0.3)	7.026	0.028
APOE rs7412	477(84.4)	80(14.2)	8(1.4)	252(82.9)	51(16.8)	1(0.3)	3.022	0.216
ABCB1 rs1045642	73(12.9)	275(48.7)	217(38.4)	43(14.1)	153(50.3)	108(35.5)	0.771	0.681
EPHX1 rs1051740	200(35.4)	268(47.4)	97(17.2)	117(38.5)	148(48.7)	39(12.8)	2.959	0.226
EPHX1 rs2234922	440(77.9)	119(21.1)	6(1.1)	234(77.0)	67(22.0)	3(1.0)	0.174	0.944

取上述4个SNP位点数据进行比较。统计分析结果显示，北京地区汉族儿童*VKORC1* rs9923231纯合突变型频率显著高于英国、瑞典、德国、美国儿童，*CYP2C9**1/*1型频率显著高于英国、瑞典、美国、德国儿童（$P<0.05$），而*VKORC1* rs9923231纯合突变型、*CYP2C9**1/*1型频率与日本儿童比较差异无统计学意义（$P>0.05$）。*CYP4F2* rs2108622在北京地区汉族儿童中的基因多态性分布与日本、英国、美国、法国儿童相似，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。结果见表3、表4。

表3　不同国家儿童*VKORC1*、*CYP4F2*基因型频率分布比较[例(%)]

基因位点	国家	种族	野生型	杂合突变型	纯合突变型	χ^{2a}	P^a
VKORC1 rs9923231	中国(北京地区)	黄种人	3(0.3)	142(16.3)	724(83.3)		
	日本[5]	未提及	0(0)	8(17.8)	37(82.2)	0.025	0.987
	英国[6]	76%白种人	43(35.8)	55(45.8)	22(18.3)	92.345	<0.001
	瑞典[7]	83%白种人	24(37.5)	31(48.4)	9(14.1)	103.080	<0.001
	美国[8]	85%白种人	32(33.3)	54(56.3)	10(10.4)	109.910	<0.001
	德国[9]	白种人	27(45.7)	25(42.4)	7(11.9)	110.716	<0.001
CYP4F2 rs2108622	中国(北京地区)	黄种人	456(52.5)	345(39.7)	68(7.8)		
	日本[5]	未提及	17(37.8)	24(53.3)	4(8.9)	4.344	0.109
	英国[6]	76%白种人	61(50.8)	49(40.8)	10(8.3)	0.046	0.976
	美国[8]	85%白种人	57(57.0)	32(32.0)	11(11.0)	1.503	0.515
	法国[10]	90%白种人	46(56.8)	26(32.1)	9(11.1)	1.503	0.515

a：与中国(北京地区)比较。

表4　不同国家儿童*CYP2C9*基因型频率分布比较[例(%)]

国家	种族	*1/*1	*1/*2	*1/*3	*2/*2	*2/*3	*3/*3	χ^{2a}	P^a
中国(北京地区)	黄种人	799(91.9)	1(0.1)	68(7.8)	0(0)	0(0)	1(0.1)		
日本[11]	未提及	35(94.6)	0(0)	2(5.4)	0(0)	0(0)	0(0)	0.740	0.691
英国[6]	76%白种人	84(70.0)	17(14.2)	17(14.2)	1(0.8)	1(0.8)	0(0)	18.606	<0.001
瑞典[7]	83%白种人	47(73.4)	8(12.5)	7(10.9)	1(1.6)	1(1.6)	0(0)	15.619	<0.001
美国[8]	85%白种人	67(72.0)	16(17.2)	9(9.7)	0(0)	1(1.1)	0(0)	19.690	<0.001
德国[9]	白种人	39(66.1)	11(18.6)	8(13.6)	1(1.7)	0(0)	0(0)	24.910	<0.001

a：与中国(北京地区)比较。

2.3　北京地区汉族儿童与成人华法林药物基因型频率分布比较

本研究未检索到*APOE*、*ABCB1*、*EPHX1*基因多态性与儿童华法林应用的相关研究，但中国成人领域研究表明，*APOE*、*ABCB1*、*EPHX1*基因也会在不同程度上影响华法林药物剂量[3]，故将北京地区汉族儿童与中国汉族成人的研究结果进行对比。结果显示，*APOE* rs429358、*APOE* rs7412、*ABCB1* rs1045642、*EPHX1* rs2234922在北京地区汉族儿童中的基因多态性分布与中国汉族成人相似，差异均无统计学意义（$P>0.05$）；*EPHX1* rs1051740突变基因型（杂合突变型/纯合突变型）频率成人（78.5%）显著高于儿童（63.5%）（$P<0.05$）。结果见表5。

表5　北京地区汉族儿童与中国汉族成人*APOE*、*ABCB1*、*EPHX1*基因型频率分布比较[例(%)]

基因位点	人群	民族	野生型	杂合突变型	纯合突变型	χ^2	P
APOE rs429358	北京地区汉族儿童	汉族	716(82.4)	142(16.3)	11(1.3)	3.721	0.165
	中国汉族成人[3]	汉族	186(86.9)	20(9.3)	8(3.7)		
APOE rs7412	北京地区汉族儿童	汉族	729(83.9)	131(15.1)	9(1.0)	1.975	0.393
	中国汉族成人[3]	汉族	186(86.9)	22(10.3)	6(2.8)		
ABCB1 rs1045642	北京地区汉族儿童	汉族	116(13.3)	428(49.3)	325(37.4)	0.708	0.731
	中国汉族成人[12]	90%汉族	42(14.5)	126(43.6)	121(41.9)		
EPHX1 rs1051740	北京地区汉族儿童	汉族	317(36.5)	416(47.9)	136(15.7)	10.463	0.005
	中国汉族成人[3]	汉族	46(21.5)	95(44.4)	73(34.1)		
EPHX1 rs2234922	北京地区汉族儿童	汉族	674(77.6)	186(21.4)	9(1.0)	1.917	0.432
	中国汉族成人[4]	汉族	138(73.4)	43(22.9)	7(3.7)		

3　讨论

基因多态性可以显著改变个体对华法林的反应，导致抗凝治疗效果差异，限制了其临床应用的安全性。本研究结果显示，在北京地区汉族儿童群体中，*APOE* rs429358突变基因型频率男性显著高于女性；*VKORC1*以纯合突变型为主、*CYP2C9*以野生型为主，分布水平均与日本儿童相似，均高于英国、瑞典、美国、德国儿童；*EPHX1* rs1051740突变基因型频率低于中国汉族成人。

*APOE*基因是由299个氨基酸残基组成的一种碱性蛋白，负责将脂类物质从消化道向循环系统转运，也可以受体特异性的方式将富含维生素K的载脂蛋白向肝脏中转运，不同*APOE*亚型对维生素K残余乳糜微粒的清除能力不同，因此*APOE*的基因多态性能够通过影响维生素K的转运能力进而影响华法林的治疗效果[3]。一项荟萃分析研究提示，突变基因型的亚洲成人趋于需要较低的华法林维持剂量，忽略*APOE*的遗传变异可能会导致过度抗凝，从而增加出血的风险[13]。Rafiee等[14]研究发现，*APOE*基因的E3/E4、E2/E4基因型患者较E3/E3基因型患者需要更高剂量的华法林。Cavallari等[15]针对非裔美国患者进行研究发现，*APOE*基因型与达到华法林稳定剂量的持续时间相关，与E2或E4等位基因携带者相比，E3/E3基因型患者实现华法林稳定剂量所需时间延长。本研究中患儿*APOE*基因型均以野生型为主，其中*APOE* rs429358位点男性突变基因型（CC/CT）频率为19.8%，明显高于女性（13.5%）。杨添尹等[16]在北京地区汉族成人脑梗死患者中同样观察到*APOE*基因在不同性别中的分布差异，然而这与已有的大部分研究结果不

一致。尤佳等[17]研究发现，男性患者*APOE* CC/CT型频率为19.0%，女性为19.8%；王京伟等[18]对华中地区成人的*APOE*基因多态性监测也未发现性别差异。导致以上结果不同的原因可能与不同疾病谱的研究群体存在差异有关，未来仍需开展大规模不同人群的研究分析加以验证。

维生素K环氧化物还原酶复合物1（VKORC1）介导的氧化还原反应决定还原型维生素K的合成，在维生素K依赖性凝血因子（Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ）生成中发挥着主导作用，属于华法林作用靶点，因此*VKORC1* rs9923231也是华法林剂量个体差异贡献率较大的遗传因素，在儿童中贡献率为3.7%～47%[5－6,9,19－20]。本研究中患儿*VKORC1* rs9923231突变基因型（AA/GA）频率高于95%，与中国华南地区儿童该基因多态性分布水平（98.7%）相似[21]，且与同为亚裔黄种人的日本儿童（100%）无显著差异[5]，均显著高于以白种人为主的英国、瑞典、美国、德国儿童（54.3%～66.7%）[6－9]。有关于成人的研究也观察到该SNP位点在不同种族的分布水平存在差异，大致表现为亚洲人（77.5%～98.4%）突变基因携带频率最高，白种人（56.4%～63.2%）次之，黑种人（18.1%～20.5%）最低[22]。而*VKORC1* rs9923231突变等位基因携带人群对华法林更为敏感，AA型患儿达到目标国际标准化比值所需华法林稳定剂量显著低于GA/GG型患儿[23]。Shaw等[24]研究也提出，在首次达到目标国际标准化比值的时间上，突变基因型患儿时间更短。这也是高加索白种人比亚裔人群需口服更大剂量的华法林才能达到抗凝效果的重要原因。

*CYP2C9*基因属于细胞色素P450家族成员之一，参与*S*-华法林的代谢和清除，后者是华法林与*R*-华法林的外消旋体形式。*CYP2C9**2、*3的突变，可导致CYP2C9酶转录后在肝脏中的代谢活性分别降低30%、80%[25]，显著提高华法林的暴露量，增加出血风险，这可能是造成儿童华法林剂量0.4%～13%个体差异的原因[9,19－20,23,26]。研究发现，与野生型患者相比，携带*CYP2C9**2、*3等位基因的个体华法林血浆浓度显著增加，在华法林治疗过程中过度抗凝和出血风险更高，因此需要更低的华法林维持剂量；与野生型患者相比，*CYP2C9**1/*2、*1/*3、*2/*2、*2/*3、*3/*3的患者所需的华法林剂量分别应下调19.6%、33.7%、36.0%、56.7%、78.1%[27]。本研究仅发现1例*CYP2C9**2等位基因携带患儿，在Hirai等[11]关于日本儿科患者华法林药代动力学和药效学的研究中未发现*CYP2C9**2等位基因携带患儿；Dai等[28]关于2 127例中国汉族成人受试者的研究中*CYP2C9**2、*3等位基因频率分别为0.14%、2.94%；相比之下，非洲人群中，*CYP2C9**2占比约为2%，*CYP2C9**3同样较为罕见（＜1%）[29]；而在以白种人为主的欧美国家儿童队列中，这2个等位基因频率均可达到5%以上[6－9]。这提示*CYP2C9*基因分布存在种族与地域的差异，因此在北京地区汉族儿童群体中，包含*CYP2C9**2、*3等位基因的华法林给药模型的精准性及效用可能不高。

微粒体环氧化物水解酶在体内将氧化型维生素K还原成还原型维生素K，*EPHX1*基因突变可使微粒体环氧化物水解酶活性下降40%，从而影响华法林的抗凝作用[4]。中国北京汉族儿童*EPHX1* rs1051740位点C突变基因频率为39.6%，突变基因型频率为63.5%，均显著低于中国汉族成人（56.3%，78.5%）[3]，但本研究儿童群体以川崎病为主，中国汉族成人群体以心房颤动的老年人为主，分析原因可能与不同疾病谱的基因分布水平存在差异有关。成人领域研究中该位点对华法林剂量个体差异贡献率可到3%[30]，但在儿童患者中相关报道仍是空白，其剂量意义尚不明确。考虑到*EPHX1*与华法林剂量、疾病的相关性，建议将其纳入儿童华法林药物基因检测。

本研究中，北京地区汉族儿童*CYP4F2* rs2108622以野生型为主，*ABCB1* rs1045642则以突变型（CC/CT）为主。在与不同群体的比较中，虽未发现以上基因多态性的分布差异，但在华法林发挥抗凝效果的过程中这些SNP的作用同样不可忽略。*CYP4F2*基因是细胞色素P450超家族的成员之一，编码氢醌型维生素K的代谢酶，野生型具有对华法林更高的敏感性[31]。在Hamberg等开发的第一个基于药效动力学/药代动力学的儿童药物计量学模型中，每个*CYP4F2* A突变基因的华法林剂量增加了9%[7]，而在成人研究中，该SNP位点对华法林剂量个体差异的贡献率为1.9%～7.0%[32－33]。*ABCB1*基因编码P糖蛋白，P糖蛋白通过将细胞内药物外排至细胞外或者体外而提高药物的消除速率，从而影响华法林治疗效果。研究认为，携带*ABCB1* rs1045642位点CC、CT基因型的人群肝脏中P糖蛋白活性明显降低[34]，化合物在肝细胞内的吸收增加，从而表现出较低的口服清除率和较高的血浆暴露量，故携带*ABCB1* rs1045642位点CC、CT基因型患者服用较低剂量的华法林仍可以达到良好的治疗效果。王亮等[34]与Cristina等[35]研究发现，*ABCB1* rs1045642 TT基因型增加了华法林剂量的需求。然而有关*ABCB1* rs1045642对华法林剂量要求影响的数据仍然相互矛盾，例如有其他研究表明，野生型的个体需要较高的华法林剂量[3]。这提示仍需要进一步大规模药物临床研究来明确*ABCB1*与华法林剂量的关系。

本研究存在以下局限性：(1)本研究为单中心研究，研究人群以川崎病为主。华法林在儿科主要应用于川崎病合并冠脉瘤、心脏瓣膜置换、静脉血栓形成等。文中提到的其他对比研究纳入数据包括了以上病种，较本研究的病种更广泛，尽管主要病种均是川崎病合并冠脉瘤，但不排除存在分析偏倚。(2)本文引用的国外文献纳入的儿童病例数有限，可能无法完全代表该国家、种族的真实情况。

综上所述，北京地区汉族儿童 *VKORC1* rs9923231、*ABCB1* rs1045642 突变较多；其华法林药物基因多态性在不同性别、与不同国家以及与中国汉族成人的比较中均存在一定的分布差异，这提示在儿童中应用华法林时需谨慎引用现有成人及国外儿童报道的华法林药物遗传剂量学研究结果。

参考文献

[1] 袁倩倩，杜雯雯. 儿童华法林剂量的影响因素与预测模型研究进展[J]. 儿科药学杂志，2018，24(12)：60-63.
YUAN Q Q，DU W W. Progress on influencing factors and prediction models of warfarin dose in children[J]. J Pediatr Pharm，2018，24(12)：60-63.

[2] ROSS S，KREBS K，PARÉ G，et al. Pharmacogenomics in stroke and cardiovascular disease：state of the art[J]. Stroke，2023，54(1)：270-278.

[3] LI W Y，ZHAO P，CHEN L W，et al. Impact of CYP2C9，VKORC1，APOE and ABCB1 polymorphisms on stable warfarin dose requirements in elderly Chinese patients[J]. Pharmacogenomics，2020，21(2)：101-110.

[4] 刘锐，张魁，潘晓冬，等. 北方汉族人群EPHX1基因多态性与华法林稳定剂量的关系[J]. 中华实用诊断与治疗杂志，2016，30(1)：31-34.
LIU R，ZHANG K，PAN X D，et al. Correlation between epoxide hydrolase 1 polymorphisms and warfarin maintenance dose in North Chinese Han population[J]. J Chin Pract Diagn Ther，2016，30(1)：31-34.

[5] WAKAMIYA T，HOKOSAKI T，TSUJIMOTO S，et al. Effect of VKORC1，CYP2C9，CFP4F2，and GGCX gene polymorphisms on warfarin dose in Japanese pediatric patients[J]. Mol Diagn Ther，2016，20(4)：393-400.

[6] BISS T T，AVERY P J，BRANDÃO L R，et al. VKORC1 and CYP2C9 genotype and patient characteristics explain a large proportion of the variability in warfarin dose requirement among children[J]. Blood，2012，119(3)：868-873.

[7] HAMBERG A K，FRIBERG L E，HANSÉUS K，et al. Warfarin dose prediction in children using pharmacometric bridging：comparison with published pharmacogenetic dosing algorithms[J]. Eur J Clin Pharmacol，2013，69(6)：1275-1283.

[8] VEAR S I，AYERS G D，VAN DRIEST S L，et al. The impact of age and CYP2C9 and VKORC1 variants on stable warfarin dose in the paediatric population[J]. Br J Haematol，2014，165(6)：832-835.

[9] NOWAK-GÖTTL U，DIETRICH K，SCHAFFRANEK D，et al. In pediatric patients，age has more impact on dosing of vitamin K antagonists than VKORC1 or CYP2C9 genotypes[J]. Blood，2010，116(26)：6101-6105.

[10] MOREAU C，BAJOLLE F，SIGURET V，et al. Vitamin K antagonists in children with heart disease：height and VKORC1 genotype are the main determinants of the warfarin dose requirement[J]. Blood，2012，119(3)：861-867.

[11] HIRAI K，HAYASHI H，ONO Y，et al. Influence of CYP4F2 polymorphisms and plasma vitamin K levels on warfarin sensitivity in Japanese pediatric patients[J]. Drug Metab Pharmacokinet，2013，28(2)：132-137.

[12] 李波霞. 基因与临床因素对心脏瓣膜置换术后患者抗凝治疗的影响研究[D]. 兰州：兰州大学，2020.
LI B X. Impact of genetic and clinical factors on anticoagulation therapy in patients undergoing heart valve replacement surgery[D]. Lanzhou：Lanzhou University，2020.

[13] YU W Y，SUN X，WADELIUS M，et al. Influence of APOE gene polymorphism on interindividual and interethnic warfarin dosage requirement：a systematic review and meta-analysis[J]. Cardiovasc Ther，2016，34(5)：297-307.

[14] RAFIEE S，RAJABIBAZL M，MESHKANI R，et al. Association of warfarin therapy with APOE and VKORC1 genes polymorphism in Iranian population[J]. Iran J Pharm Res，2017，16(3)：1230-1237.

[15] CAVALLARI L H，BUTLER C，LANGAEE T Y，et al. Association of apolipoprotein E genotype with duration of time to achieve a stable warfarin dose in African-American patients[J]. Pharmacotherapy，2011，31(8)：785-792.

[16] 杨添尹，雷婷，张曼. 498例北京地区汉族人群脑梗死患者SLCO1B1和APOE基因多态性分析[J]. 标记免疫分析与临床，2021，28(10)：1698-1702.
YANG T Y，LEI T，ZHANG M. An analysis of SLCO1B1 and APOE gene polymorphism in 498 patients with cerebral infarction in Beijing Han population[J]. Labeled Immunoass Clin Med，2021，28(10)：1698-1702.

[17] 尤佳，张清洋，刘佳，等. 苏中苏南地区高脂血症人群APOE基因多态性分析[J]. 中华老年多器官疾病杂志，2023，22(6)：418-421.
YOU J，ZHANG Q Y，LIU J，et al. Analysis of APOE

gene polymorphism in hyperlipidemia population in central and southern Jiangsu province[J]. Chin J Mult Organ Dis Elder, 2023, 22(6): 418-421.

[18] 王京伟,李艳,乔斌,等. 华中地区汉族人群SLCO1B1与APOE基因多态性分析及临床意义[J]. 实用医学杂志, 2018, 34(18): 3041-3046.
WANG J W, LI Y, QIAO B, et al. An analysis on the polymorphisms of SLCO1B1 and APOE in central China and its clinical significance[J]. J Pract Med, 2018, 34(18): 3041-3046.

[19] WANG Z P, ZHANG L, HUANG P, et al. Weight and the vitamin K epoxide reductase 1 genotype primarily contribute to the warfarin dosing in pediatric patients with Kawasaki disease[J]. Thromb Res, 2018, 167: 32-36.

[20] NGUYEN N, ANLEY P, YU M Y, et al. Genetic and clinical determinants influencing warfarin dosing in children with heart disease[J]. Pediatr Cardiol, 2013, 34(4): 984-990.

[21] 谢小斐,张丽,黄萍,等. 华南地区汉族华法林药物基因CYP2C9、VKORC1基因多态性研究[J]. 中华生物医学工程杂志, 2017, 23(6): 470-474.
XIE X F, ZHANG L, HUANG P, et al. Warfarin-related genes CYP2C9 and VKORC1 polymorphisms in Han population in Southern China[J]. China Ind Econ, 2017, 23(6): 470-474.

[22] SCOTT S A, KHASAWNEH R, PETER I, et al. Combined CYP2C9, VKORC1 and CYP4F2 frequencies among racial and ethnic groups[J]. Pharmacogenomics, 2010, 11(6): 781-791.

[23] BISS T T, KAMALI F. Warfarin anticoagulation in children: is there a role for a personalized approach to dosing?[J]. Pharmacogenomics, 2012, 13(11): 1211-1214.

[24] SHAW K, AMSTUTZ U, HILDEBRAND C, et al. VKORC1 and CYP2C9 genotypes are predictors of warfarin-related outcomes in children[J]. Pediatr Blood Cancer, 2014, 61(6): 1055-1062.

[25] MOURO A O M, GOMES K, REIS E, et al. Algorithm for predicting low maintenance doses of warfarin using age and polymorphisms in genes CYP2C9 and VKORC1 in Brazilian subjects[J]. Pharmacogenomics J, 2019, 20(1): 104-113.

[26] YANG D, KUANG H Y, ZHOU Y L, et al. Height, VKORC1 1173, and CYP2C9 genotypes determine warfarin dose for pediatric patients with Kawasaki disease in southwest China[J]. Pediatr Cardiol, 2019, 40(1): 29-37.

[27] LINDH J D, HOLM L, ANDERSSON M L, et al. Influence of CYP2C9 genotype on warfarin dose requirements: a systematic review and meta-analysis[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2009, 65(4): 365-375.

[28] DAI D P, XU R A, HU L M, et al. CYP2C9 polymorphism analysis in Han Chinese populations: building the largest allele frequency database[J]. Pharmacogenomics J, 2014, 14(1): 85-92.

[29] KAYE J B, SCHULTZ L E, STEINER H E, et al. Warfarin pharmacogenomics in diverse populations[J]. Pharmacotherapy, 2017, 37(9): 1150-1163.

[30] LEE M T, CHEN C H, CHOU C H, et al. Genetic determinants of warfarin dosing in the Han-Chinese population[J]. Pharmacogenomics, 2009, 10(12): 1905-1913.

[31] 谢小斐,黄萍,张丽,等. 药物基因CYP4F2和CYP3A4在中国汉族人群中的分布[J]. 广州医科大学学报, 2018, 46(2): 11-14.
XIE X F, HUANG P, ZHANG L, et al. Distribution of drug-related genes CYP4F2 and CYP3A4 in Chinese Han population[J]. Acad J Guangzhou Med Univ, 2018, 46(2): 11-14.

[32] WATTANACHAI N, KAEWMOONGKUN S, PUSSADHAMMA B, et al. The impact of non-genetic and genetic factors on a stable warfarin dose in Thai patients[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2017, 73(8): 973-980.

[33] BORGIANI P, CICCACCI C, FORTE V, et al. CYP4F2 genetic variant (rs2108622) significantly contributes to warfarin dosing variability in the Italian population[J]. Pharmacogenomics, 2009, 10(2): 261-266.

[34] 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.
WANG L, CHEN F Y, SHI W, et al. Effect of ABCB1 gene polymorphism on steady-state warfarin dose in elderly AF patients[J]. Chin J Geriatr Heart Brain Vessel Dis, 2021, 23(4): 383-386.

[35] CRISTINA D O A V, RIBEIRO D D, GOMES K B, et al. Polymorphisms of CYP2C9, VKORC1, MDR1, APOE and UGT1A1 genes and the therapeutic warfarin dose in Brazilian patients with thrombosis: a prospective cohort study[J]. Mol Diagn Ther, 2014, 18(6): 675-683.

(收稿日期:2023-12-26 修回日期:2024-04-12)
(编辑:舒安琴)