

中文題目:新發現之 VKORC1 啓動子基因多型性在不同個體及人種之間對 Warfarin 敏感性差異之相關性

英文題目: A novel functional VKORC1 promoter polymorphism is associated with inter-individual and inter-ethnic differences in warfarin sensitivity

作者: 陳錦澤 阮相宇* 鄔哲源* 陳英富** 常敏之*** 呂明仁**** 洪啓仁**** 陳垣崇*

國立台灣大學醫學院附設醫院 中研院生醫所* 高雄醫學大學附設醫院** 台北榮民總醫院*** 新光吳火獅紀念醫院****

中文摘要

前言: Warfarin 是香豆素類之抗凝血劑，其主要功用是干擾維他命 K 及其環氧化物之循環轉換，維他命 K 是合成凝血因子 II、VII、IX 及 X 的輔助因子。臨床上 Warfarin 廣泛應用於預防深部靜脈栓塞、心房纖維細動或機械瓣膜置換所引起之栓塞疾病，但是有出血之危險性。然而在使用 Warfarin 時，最大的問題是在個人之間及在人種之間所需的劑量有極大差異，亞洲族群包括中國人比高加索人需要較低的劑量，其機制至今仍未釐清。

材料及方法: 從民國 92 年 10 月至 93 年 12 月間，共收集 16 名 Warfarin 用量太低或太高之患者（包括 11 名每日用量 ≤ 1.5 毫克及 5 名 ≥ 6 毫克），隨機取樣 104 名接受 Warfarin 治療的國人，95 名正常的國人和 92 名正常的高加索人的血液，針對藥物代謝酵素 CYP2C9 及維他命 K 環氧化物還原酵素 vitamin K epoxide reductase complex, subunit 1 (VKORC1) 作去氧核糖核酸 (DNA) 之定序，然後分析 CYP2C9 變異性及 VKORC1 之多形性 (polymorphism) 與患者 Warfarin 使用量之相關性。同時應用細胞培養及雙重 Luciferase 螢光測試法偵測 VKORC1 啓動子 (promoter) 之活性，證明啓動子多形性有功能上之差異。

結果: 我們在 4 名對 Warfarin 敏感的患者中找到 3 種 CYP2C9 的變異體，即

CYP2C9*3, T299A 及 P382L。一個新發現的 VKORC1 啟動子多形性 (-1639G>A) 存在於所有 Warfarin 敏感的患者，以同型合子形式呈現 (基因型 AA)；而 Warfarin 耐受的患者不是 AG，便是 GG 型。在隨機取樣的 104 名接受 Warfarin 治療的國人，其基因型 AA 的使用劑量低於 AG/GG 基因型 ($P < 0.0001$)。AA, AG 和 GG 的基因型頻率在接受 Warfarin 的國人 (79.7、17.6 及 2.7%) 和正常國人 (82、18 及 0%) 的數據無差異，但是與高加索人 (14、47 及 39%) 有顯著差異 ($P < 0.0001$)。VKORC1 啟動子的多形性會把 E-box 上的保留序列 (consensus sequences) 去除掉，因此應用雙重 Luciferase 螢光測試法顯示 VKORC1 啟動子上含有 G 對偶基因比含有 A 對偶基因高 44% 的活性。

結論： A/G 對偶基因之對偶頻率及 VKORC 啟動子活性的差異，可用以說明不同個體之間或國人與高加索人之間對 Warfarin 使用劑量上之差異。

暗示： 臨床上使用 Warfarin 前，先鑑定患者之基因型，然後選擇最適當之維持劑量，可避免大出血之併發症，同時達到最佳之治療效果。