

1 例华法林慢代谢基因型急性肺栓塞患者个体化治疗分析

张丹, 崔刚*

(中日友好医院 药学部, 北京 100029)

【摘要】 目的: 探讨基因检测技术在华法林个体化治疗中的作用。方法: 回顾性分析 1 例华法林慢代谢基因型肺栓塞患者依据基因检测结果及 IWPC 模型计算软件调整给药剂量的案例。结果: 通过该患者基因型检测结果的分析, 临床药师协助临床医生调整华法林给药剂量, 规避了用药风险。结论: 利用基因检测技术及数据分析模型, 能指导临床调整药物治疗剂量, 保障患者用药安全有效。

【关键词】 华法林; 基因多态性; 肺栓塞; 个体化

【中图分类号】 R969.3

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2017)08-0063-03

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2017.08.016

Individualized treatment of one warfarin slow metabolism genotype patient with acute pulmonary embolism

ZHANG Dan, CUI Gang*

(Department of Pharmacy, Pharmacy of China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China)

【Abstract】 **Objective:** To investigate the role of gene testing in the individualized treatment of warfarin. **Methods:** The individualized therapy of one pulmonary embolism patient with warfarin slow metabolism genotype through dosage adjustment according to gene testing result and IWPC model was retrospectively analyzed. **Results:** By analysis of the genotype detection results, the clinician adjusted the dosage of warfarin and avoided the medication risk. **Conclusion:** Utilizing the gene detection technology and data analysis model may ensure the safety and effectiveness of warfarin.

【Key words】 warfarin; gene polymorphism; pulmonary embolism; individualization

华法林是目前用于血栓栓塞性疾病长期抗凝治疗的常用药物。其治疗窗狭窄, 剂量个体差异大, 需要在长期使用过程中定期监测凝血水平, 随时观察可能的出血情况, 规避用药风险。华法林基因多态性近年来研究的较为深入, 主要包括影响华法林代谢的 *CYP2C9* 基因和影响华法林药效的 *VKORC1* 基因^[1]。携带 *CYP2C9* 和 *VKORC1* 突变基因的患者, 华法林的维持剂量较低, 体内代谢过程较慢, 更易发生出血的风险。因此, 华法林基因多态性检测便显得尤为重要。本文就 1 例 *CYP2C9* 和 *VKORC1* 慢代谢型急性肺栓塞患者华法林剂量调整病例进行分析, 阐述基因多态性对华法林给药剂量的影响, 以

期为临床合理用药, 规避用药风险提供参考。

1 病例资料

1.1 基本信息

患者, 男, 61 岁, 体质量 85 kg, 身高 175cm, 体质数 (BMI) 27.7 kg·m⁻²。因“胸闷喘憋、右下肢疼痛肿胀 3 周, 加重半天”以急性肺栓塞、双下肢静脉血栓收入院。该患者 3 月份右下肢出现突发性疼痛, 伴皮肤颜色苍白、皮温减低、右下肢活动障碍、右脚趾麻木, 行下肢超声示右下肢动脉血栓形成。当日在急诊科行下肢 CTA 示右侧股总动脉分支处血管闭塞, 股浅动脉下段闭塞, 远端未见明

[收稿日期] 2017-06-25

[基金项目] 国家自然科学基金青年基金 (81503339)

[作者简介] 张丹, 女, 主管药师; 研究方向: 个体化治疗药物监测; Tel: (010)84205563; E-mail: dan1216@163.com

[通讯作者]* 崔刚, 男, 副主任药师; 研究方向: 治疗药物监测; Tel: (010)84205563; E-mail: cuigang0929@163.com

显血流。于第3天在急诊科行下肢动脉造影及溶栓导管置入术进行治疗。同日影像科CTPA检查危机值回报患者急性、多发性肺栓塞；右肺上叶陈旧性病变合并黏液栓，考虑上叶陈旧性病变合并支气管闭锁，双肺上叶少许间质性改变，肺栓塞相关肺内改变炎症，为治疗肺栓塞继续入我院呼吸科治疗。

1.2 诊疗过程

患者入院查体：体温36℃，心率80次·min⁻¹，脉搏20次·min⁻¹，血压130/80 mmHg。患者右下肢动脉栓塞导管溶栓术后自觉憋气、胸闷。双肺呼吸音粗，未闻及啰音。右小腿稍肿胀，右足部皮温低，右小腿皮温较前改善，右足背动脉搏动微弱，左侧腹股沟伤口穿刺部位未见异常，穿刺部位无渗液、渗血、红肿，无皮疹及皮下出血。查血气分析显示：pH 7.42，PO₂ 66 mmHg，PCO₂ 44 mmHg。根据患者影像结果，肺栓塞诊断明确。查凝血四项：凝血酶原时间13.6秒，国际标准化比值（INR）1.11，同时给予华法林3 mg qd抗凝治疗。第3天复查INR值为1.32，考虑到目前抗凝效果不达标，调整华法林口服剂量至4.5 mg qd，注意观察患者穿刺部位渗血及身体出血情况。

患者行头颅MRI显示多发陈旧性脑梗塞、右侧顶叶血管瘤。遂继续抗凝治疗，调整华法林口服剂量为5.25 mg qd。抗凝治疗第6天复查INR值为2.85，抗凝治疗第7天复查INR为3.43。患者出现少量鼻出血及皮渗血，调整华法林的给药剂量为4.5 mg qn。抗凝治疗第8天复查INR值为3.97，暂停用华法林口服，继续监测INR值，并行华法林个体化基因检测。复查INR值为3.16，继续观察患者的出血情况，并注意其他体内出血。再次复查INR值为2.95，华法林基因检测结果显示该患者基因型为CYP2C9*3/*3 (*2CC/*3CC)，VOCRK1-1639 AG，酶活性极低，属超慢代谢型。IWPC dose calculator模型计算软件根据患者的年龄、身高、体重计算该患者的华法林初始剂量为11 mg qw。随后依据基因检测结果调整华法林给药剂量为0.75 mg qn，继续监测INR，观察出血及病情变化。直至出院，患者华法林的给药剂量维持在0.75 mg qn，INR值控制在1.8~2.3，未再发生出血的情况。

2 讨论

华法林在亚洲人群的平均达标剂量约为3mg，

多数患者可在该剂量下达到INR的治疗范围^[2]。但是，基因多态性所导致的华法林代谢及药效差异，会影响不同患者相同剂量下的INR值。

2.1 CYP2C9 和 VKORC1 基因多态性对华法林给药剂量的影响

影响华法林体内过程的基因主要为CYP2C9和VKORC1。CYP2C9属于细胞色素P450酶系统，可在肝脏中代谢华法林为无活性的6,7-羟化产物。CYP2C9基因具有高度多态性，CYP2C9*1型（野生型）、CYP2C9*2（C430T, Arg144Cys）型和CYP2C9*3（A1075C, Ile359Leu）型是最常见的等位基因型^[3]。与野生型相比，CYP2C9基因突变可导致华法林在肝脏中半衰期延长，代谢减慢，血药浓度增加，抗凝作用增强，从而升高INR值，延长凝血时间^[4,5]。研究发现，CYP2C9*2和CYP2C9*3突变型与野生型相比对华法林的内源性清除率（V_{max}/K_m）分别降低约5倍和25倍^[6]，华法林所需维持剂量降低约20%~78%^[7]。因此，相同剂量下，携带突变基因型的患者体内华法林浓度升高，更易发生抗凝过度的现象，同时有可能发生危及生命的出血事件且到达稳定剂量的耗时更长。CYP2C9基因突变具有种群特异性，白种人CYP2C9*2突变基因型的发生率约为10%，而在亚洲人群中却很少发现^[3]。CYP2C9*3基因型亚洲人群的发生率略高于CYP2C9*2，约为4.6%。该患者CYP2C9*3为纯合突变，突变发生率极低，临床较难发现，需要降低华法林给药量以调整抗凝效果。

VOCRK1基因编码维生素K环氧化物还原酶，华法林通过抑制该酶的活性使凝血因子停留在无活性的前体阶段而达到抗凝的效果^[8]。-1639G>A位点突变是该基因最常见的突变，研究发现突变型的VOCRK1-1639G具有较强的对抗华法林的作用，-1639GA、-1639GG携带者比-1639AA所需华法林剂量分别高出52%和102%^[9]。同时含有-1639G基因的患者对维生素K更敏感，INR值下降的更快。VOCRK1基因突变具有种群特异性，-1639AA基因型在亚洲人群的分布约为69%~82%^[10]，远高于白种人，这也是中国人群需要较低华法林维持剂量的原因。该患者基因型为VOCRK1-1639GA，属于杂合突变，由于携带-1639G基因，需要增加华法林的剂量，同时对维生素K敏感，这也解释了该患者停用华法林后，INR值迅速下降的原因。

目前华法林的基因检测技术已较为成熟,但是临床中并不常规检查华法林基因型。美国FDA推荐的华法林药品说明书中,对不同基因型的初始及维持剂量进行了明确规定。同时研究发现,华法林每日需求量 $\leq 1.5 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 的患者存在变异等位基因的可能性为普通人群的5~6倍^[11]。因此,建议临床长期服用华法林的患者进行基因分型检测,以更快达到最佳稳定剂量,减少处于血栓风险的时间。同时,房颤、静脉血栓栓塞及脑卒中的患者,由于疾病风险性较高且预后性较差,建议在服药初期便进行华法林基因检测,以减少患者发生凝血状态异常的风险。

2.2 IWPC 模型计算软件临床应用

IWPC dose calculator 模型计算软件是国际华法林组织(IWPC)主导的,依据4 043个多中心样本建立的初始剂量计算模型,临床中可以解释约47%的剂量差异^[12]。但是纳入该研究的人群来自全球多个国家和地区,并以高加索人种为主,因此该模型对某单一特定人群剂量差异的解释会有所偏差。例如,对阿曼人群的研究中所建立的模型较IWPC模型可解释更多的剂量差异(63% vs 34%)^[13],对美洲非裔人种的研究所建立的剂量模型可解释27%剂量差异,高于IWPC模型(15%)。本文中患者依据IWPC dose calculator 模型计算的华法林初始剂量为1.5 mg qd,与临床使用剂量0.75 mg qd有一定的差异,但是远低于原给药剂量5.25 mg qd。

IWPC dose calculator 模型计算软件除了参考患者的基因分型外,还考虑了年龄、身高、体重等基础因素对华法林效应的影响,相比于基因检测的推荐剂量更加个体化。但是,由于模型多中心样本采集条件的限制,计算结果与推荐剂量和我国汉族人群的临床使用剂量会产生一定的差异。邹朗等^[14]研究发现,虽然基因检测的结果推荐可以使用更大剂量的华法林作为初始剂量,临床医师仍保守给予小剂量作为起始。因此,考虑到临床给药条件的适宜性及安全性,建议临床医师在估算软件与推荐剂量不一致的情况下,以小剂量作为起始,依照基因检测结果逐渐调整至合适的维持剂量。本文报道的患者全身多发处栓塞、急性肺栓塞伴导管植入术后,遂给予较高维持剂量的华法林。该患者服用该剂量2日后出现鼻出血的情况,INR明显高于正常范围,考虑华法林药物过量所导致,查该患者的基因型,结果显示为CYP2C9*3/*3 (*2CC/*3CC),VOCRK1-

1639AG 突变杂合型,属华法林慢代谢。随后依据基因检测结果调整给药剂量为0.75 mg qd,INR值维持在正常范围,未再发生出血的情况。美国FDA在药品说明书中明确建议长期服用华法林行抗凝治疗的患者检测基因分型,依据基因型给予不同剂量的华法林可以有效减少出血等抗凝过量现象的发生。因此,临床在使用华法林抗凝治疗时,首先检测患者的基因型,参考预测模型的维持剂量给予个体化治疗,将有效提高患者用药的有效性与安全性。

【参考文献】

- [1] 刘晓华,许轶洲.华法林基因多态性临床应用的研究进展[J].心脑血管病防治,2016,16(5):383-385.
- [2] 刘小畅,何作瑜,陈伟娜,等.1例肺栓塞患者基于华法林剂量预测模型调整剂量的病例分析[J].医药导报,2016,35(Suppl.):S147-S148.
- [3] 史佩,王楠,杨立霞.华法林药物相关基因组学研究进展[J].中西医结合心血管病杂志,2016,4(30):20-22.
- [4] 娄莹,刘红,韩璐璐,等.CYP2C9和VKORC1基因多态性对肺栓塞患者华法林维持剂量的影响[J].中国药物警戒,2012,9(4):202-204.
- [5] 魏君,靳衡,柴艳芬,等.CYP2C9和VKORC1基因检测指导急性肺血栓栓塞症患者个体化华法林抗凝治疗的临床研究[J].中华危重症医学杂志,2016,9(2):91-95.
- [6] 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.
- [7] Gaikwad T, Ghosh K, S Shetty. VKORC1 and CYP2C9 genotype distribution in Asian countries[J]. Thrombosis Research, 2014, 134(3):537.
- [8] Fung E, Patsopoulos NA, Belknap S M, et al. Effect of genetic variants especially CYP2C9 and VKORC1 on the pharmacology of warfarin[J]. Seminars in Thrombosis & Hemostasis, 2012, 38(8):893-904.
- [9] Yang L, Ge W, Yu F, et al. Impact of VKORC1 gene polymorphism on interindividual and interethnic warfarin dosage requirement-a systematic review and meta analysis[J]. Thrombosis Research, 2010, 125(4):159-166.
- [10] Kawai V K, Cunningham A, Vear S I, et al. Genotype and risk of major bleeding during warfarin treatment[J]. Pharmacogenomics, 2014, 15(16):1973-1983.
- [11] Joff H V, Xu R, Johnson F B, et al. Warfarin dosing and cytochrome P450 2C9 polymorphisms[J]. Thromb Haemost, 2004, 91(6):1123-1128.
- [12] Klein T E, Altman R B, Eriksson N, et al. Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data[J]. New England Journal of Medicine, 2009, 360(8):753-764.
- [13] Pathare A, Al K M, Alkindi S, et al. Warfarin pharmacogenetics: development of a dosing algorithm for omani patients[J]. Journal of Human Genetics, 2012, 57(10):665-669.
- [14] 邹朗,赵莉.基因检测预测华法林给药剂量准确性的研究[J].中国医院药学杂志,2017,37(9):851-854.