

## 基因检测对肺栓塞患者华法林抗凝治疗后国际标准化比值达标时间的影响

白东玉<sup>1,2</sup>, 龚娟妮<sup>3</sup>, 崔向丽<sup>2,3\*</sup>

1. 河北省秦皇岛市海港医院 药学部, 河北 秦皇岛 066000; 2. 首都医科大学附属北京友谊医院 药学部, 北京 100020; 3. 首都医科大学附属北京朝阳医院 呼吸与危重症科, 北京 100050

**【摘要】目的** 探讨基因监测对肺栓塞患者华法林剂量调整及国际标准化比值(INR)达标时间的影响。**方法** 回顾性分析2017年1月至2018年6月期间于首都医科大学附属北京朝阳医院呼吸科首次华法林抗凝治疗的124例急性肺栓塞患者临床资料,按照是否进行P450酶2C9(CYP2C9)基因和维生素K环氧化物还原酶复合体亚单位1(VKORC1)基因检测分为基因检测组(66例)和基因未检测组(58例)。比较2组患者华法林起始剂量、维持剂量、INR达标天数、住院天数及住院费用。**结果** CYP2C9基因型为\*1/\*1有62例,\*1/\*3有4例。VKORC1基因型为GA型为12例,GG型为4例,其余50例为野生AA型。2组患者华法林起始剂量、维持剂量、INR达标天数、住院天数和住院费用差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。CYP2C9 \*1/\*1型、VKORC1 GA型患者华法林起始剂量显著高于CYP2C9 \*1/\*1、VKORC1 AA型( $P=0.002$ ),INR达标天数也显著延长( $P=0.008$ ),CYP2C9 \*1/\*1型、VKORC1 GA型患者华法林维持剂量显著高于CYP2C9 \*1/\*1、VKORC1 AA型及CYP2C9 \*1/\*3、VKORC1 AA型( $P<0.05$ )。**结论** 对服用华法林的急性肺栓塞患者进行基因检测并不能减少INR达标天数、住院天数和住院费用,73.5%的患者为CYP2C9 \*1/\*1、VKORC1 AA型,除患者通过常规剂量调整难以INR达标外,不建议常规进行CYP2C9和VKORC1基因检测。

**【关键词】** 肺栓塞;华法林;基因多态性

**【中图分类号】** R563.5

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2020)12-0069-04

**Doi:** 10.3969/j.issn.1672-3384.2020.12.014

### Effect of gene detection on international normalized ratio standard after warfarin anticoagulant therapy in patients with pulmonary embolism

BAI Dong-yu<sup>1,2</sup>, GONG Juan-ni<sup>3</sup>, CUI Xiang-li<sup>2,3\*</sup>

1. Department of Pharmacy, Haigang Hospital, Hebei Qinhuangdao 066000, China; 2. Department of Pharmacy, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China; 3. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing, 100050, China

**【Abstract】Objective** To investigate whether warfarin dose adjustment and days to reach the target range of international normalized ratio (INR) can be affected by gene detection in patients with pulmonary embolism. **Methods** The clinical data of 124 acute pulmonary embolism patients treated with warfarin for the first time in the Department of Respiratory Medicine, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, from January 2017 to June 2018 were retrospectively analyzed. According to whether P450 enzyme 2C9 (CYP2C9) gene and vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 (VKORC1) gene detection was performed, divided into gene detection group (66 cases) and gene undetected group (58 cases). The initial dose of warfarin, maintenance dose, INR compliance days, hospitalization days, and hospitalization expenses of the two groups were compared. **Results** The CYP2C9 genotype was \*1/\*1 with 62 cases and \*1/\*3 with 4 cases. There were 12 cases of VKORC1 genotype of GA type, 4 cases of GG type, and the remaining 50 cases of wild AA type. There were no notably differences in

\*通信作者: 崔向丽, E-mail: cui10@163.com

the initial dose of warfarin, maintenance dose, INR compliance days, hospitalization days, and hospitalization expenses between the two groups ( $P>0.05$ ). The initial dose of warfarin in CYP2C9 \*1/\*1 and VKORC1 GA type patients was significantly higher than that of CYP2C9 \*1/\*1, VKORC1 AA type ( $P=0.002$ ), and the INR compliance days were also obviously longer ( $P=0.008$ ). The warfarin maintenance dose of CYP2C9 \*1/\*1, VKORC1 GA type patients, was apparently higher than CYP2C9 \*1/\*1, VKORC1 AA type and CYP2C9 \*1/\*3, VKORC1 AA type ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Genetic testing for patients with acute pulmonary embolism taking warfarin does not reduce the number of INR compliance days, hospitalization days and hospitalization costs. There is 73.5% of patients are the type of CYP2C9 \*1/\*1, VKORC1 AA. Except for patients having difficulties in reaching the standard of INR through regular dose adjustment, it is not recommended to perform routinely CYP2C9 and VKORC1 genetic testing.

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

华法林是急性肺栓塞患者维持治疗常用的经典口服抗凝药。国际标准化比值(international normalized ratio, INR)是评价华法林抗凝疗效的主要指标,患者的年龄、性别、营养状态、饮食及药物等均会影响INR。代谢华法林的肝药酶基因多态性、华法林靶蛋白的遗传多态性等会影响华法林抗凝疗效。目前在临床上检测最多的是肝药酶P450的CYP2C9及促进活性维生素K生成的维生素K氧化物还原酶VKORC1基因多态性。本研究回顾性分析对肺栓塞患者检测CYP2C9和VKORC1 2种基因是否有助于INR快速达标、对华法林剂量调整是否有临床指导意义及对直接医疗费用是否有显著影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

回顾性分析2017年1月至2018年6月期间在首都医科大学附属北京朝阳医院呼吸科服用华法林进行急性肺栓塞维持抗凝治疗的124例患者临床资料,根据是否在服药前进行CYP2C9和VKORC1基因检测分为基因检测组与基因未检测组,基因检测组66例,平均年龄为62.6岁,男36例,女30例;基因未检测组58例,平均年龄为63.4岁,男26例,女32例。2组患者的年龄、性别等一般资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

纳入标准:①通过至少以下检查中的1项确诊为急性肺栓塞,螺旋CT肺动脉造影、肺灌注/通气显像、肺动脉造影及磁共振肺动脉造影;②住院期间启动口服华法林抗凝,服药时间 $\geq 3$ 个月;③住院期间调整INR至达标( $INR=2\sim 3$ )。排除标准:①住院期间使用

利伐沙班或达比加群抗凝的患者;②住院期间因利伐沙班不耐受换用华法林的患者;③住院期间INR未达标;④严重肝肾功能不全;⑤出院时开始服用华法林的患者;⑥肿瘤合并肺栓塞的患者。

### 1.2 方法

**1.2.1 基因检测方法** 一般服用华法林前1天进行抽血2 mL,提取血细胞DNA进行CYP2C9与VKORC1基因多态性检测。

**1.2.2 观察指标** 比较2组患者华法林起始剂量、维持剂量、INR达标天数、INR检测次数、出血病例数、出血发生率、住院天数及总医疗费用。小出血主要包括牙龈出血、鼻衄、皮下瘀斑等;大出血包括颅内出血、尿血、便血等血红蛋白降低 $>20$  g/L、需要输注至少2 U红细胞。

### 1.3 统计学方法

利用SPSS 20.0软件进行分析,采用Shapiro-Wilk检验评估正态性,计量资料用均数 $\pm$ 标准差表示,2组之间比较采用独立样本 $t$ 检验,3组间采用单因素方差分析进行比较,临床出血发生率的比较采用Fisher精确 $\chi^2$ 检验。计数资料以频数及百分构成比表示,采用确切概率法。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 2组患者华法林剂量、INR达标天数、住院天数及出血发生情况比较

2组患者华法林起始剂量、维持剂量、INR检测次数、INR达标天数、住院天数及小出血发生率差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),均无大出血发生。详见表1。

表1 2组患者华法林剂量、INR达标天数、住院天数及小出血发生情况比较

组别	例数	起始剂量 (mg)	维持剂量 (mg)	INR检测次数 (次)	INR达标天数 (d)	住院天数(d)	小出血发生 情况[n(%)]
检测基因组	66	3.50±1.10	4.61±1.71	4.48±2.00	7.17±3.52	12.12±5.37	3(4.55%)
基因未检测组	58	3.51±1.28	4.56±1.44	4.02±1.66	7.03±3.45	12.50±4.68	4(6.90%)
t/χ <sup>2</sup> 值		1.531	2.342	1.433	1.724	3.441	0.836
P值		0.969	0.872	0.167	0.833	0.651	0.428

注:INR表示国际标准化比值

## 2.2 CYP2C9和VKORC1基因多态性对华法林剂量、INR达标天数及住院天数的影响

对66例患者进行基因检测的结果显示,4例患者CYP2C9基因型为\*1/\*3,62例CYP2C9基因型为\*1/\*1。12例患者VKORC1基因型为GA型,4例GG型,其余50例为野生AA型。CYP2C9 \*1/\*1、VKORC1 GA型患者华法林起始剂量为(4.35±1.75)mg, CYP2C9 \*1/\*1、VKORC1 AA野生型为(3.29±0.65)mg,差异有统计学意义( $P=0.002$ )。CYP2C9 \*1/\*1、VKORC1 GA型华法林维持剂量为(6.4±2.4)mg,均显著高于其他2组[CYP2C9 \*1/\*1、VKORC1 AA型为(4.08±1.02)mg, CYP2C9 \*1/\*3、VKORC1 AA型为(4.25±0.53)mg]( $P<0.05$ )。CYP2C9 \*1/\*1、VKORC1 GA型患者INR达标天数为(9.58±4.48)d, CYP2C9 \*1/\*1、VKORC1 AA野生型为(4.08±1.02)d,差异有统计学意义( $P=0.008$ )。INR的检测次数和住院天数,3组不同基因型之间差异无统计学意义( $P>0.05$ )。详

见表2。

## 2.3 经济学分析

每例患者华法林基因检测费用为1080元, INR检测费用每例90元, 2组患者的药品费用和总医疗费用差异无统计学意义( $P>0.05$ )。详见表3。

## 3 讨论

华法林是一种维生素K拮抗剂,通过抑制依赖维生素K凝血因子(Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、X)的合成而发挥抗凝作用。华法林的半衰期约为37h,服用后需要12~18h起效<sup>[1]</sup>。影响华法林抗凝疗效的因素主要包括遗传因素和非遗传因素,非遗传因素包括性别、年龄、身高、体质量、吸烟饮酒史、饮食习惯及药物相互作用等<sup>[2]</sup>。CYP2C9和VKORC1基因多态性是影响华法林剂量的重要遗传因素,10%~45%的个体剂量差异可通过基因多态性解释<sup>[3-4]</sup>。CYP2C9是华法林S异构体的代谢酶,随着酶活性的降低,S异构体清除率下

表2 CYP2C9和VKORC1基因多态性对华法林起始剂量、维持剂量、INR达标天数及住院天数的影响( $\bar{x}\pm s$ )

CYP2C9 基因型	VKORC1 基因型	例数(%)	华法林起始 剂量(mg)	华法林维持 剂量(mg)	INR检测次数 (次)	INR达标天数 (d)	住院天数 (d)
*1/*1	AA	50(75.76)	3.29±0.65	4.08±1.02	4.00±1.45	6.30±3.50	12.30±4.28
*1/*1	GA	12(18.18)	4.35±1.75 <sup>△</sup>	6.40±2.40 <sup>△△</sup>	5.17±3.50	9.58±4.48 <sup>△</sup>	12.83±4.95
*1/*3	GG	4(6.06)	3.56±0.32	4.25±0.53	3.75±1.30	5.75±0.43	12.00±2.45

注:△表示与CYP2C9\*1/\*1、VKORC1 AA型比较, $P<0.05$ ;△△表示与CYP2C9 \*1/\*1、VKORC1 AA型及CYP2C9 \*1/\*3、VKORC1 GG型比较,均 $P<0.05$ ;INR表示国际标准化比值

表3 2组患者不同医疗费用的比较(元)

组别	例数	基因检测费用	INR检测费用	药品费用	总医疗费用
检测基因组	66	71 280	403.20±180.00	2638.01±1218.85	11138.55±727.92
基因未检测组	58	0	361.80±149.40	2337.62±1085.10	10376.27±1043.61
t值		NA	39.921	43.234	38.424
P值		NA	0.167	0.299	0.547

注:NA表示无法获取

降,华法林在体内浓度增加,从而达到相同抗凝强度,所需华法林剂量降低。相关研究<sup>[5]</sup>显示,CYP2C9\*2和\*3分别使S异构体代谢降低30%~40%和80%~90%,使华法林治疗期间出血风险增加。考虑到CYP2C9\*2在亚洲人群中缺失,而CYP2C9\*3在亚洲人群中有较低的突变频率<sup>[9]</sup>,因此主要测定CYP2C9\*3基因型。

薛乾等<sup>[6]</sup>研究VKORC1 1639位点检测到AA型为192例(85%)、GA型为34例(15.0%)及GG型为0例。万里燕等<sup>[7]</sup>研究显示,检测到VKORC1 AA型为118例(80.3%)、GA型为27例(18.4%)及GG型为2例(1.4%);在CYP2C9基因型中,\*1/\*1型为137例(93.2%)、\*1/\*3型为9例(6.1%)及\*3/\*3型为1例(0.7%)。本研究中从VKORC1 1639位点检测到AA型为50例(75.8%)、GA型为12例(18.2%)及GG型为4例(6.1%);CYP2C9基因型中\*1/\*1型为62例(93.9%)、\*1/\*3型为4例(6.1%)及\*3/\*3型为0例,其突变频率与前2项研究相似,VKORC1 1639位点中AA型均占75%以上,CYP2C9基因型中\*1/\*1型均占90%以上。

表1结果显示,2组患者的华法林起始剂量、维持剂量、INR检测次数、INR达标天数、住院天数及出血发生率差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。此结果一方面可能与基因检测结果在3天后报告,对临床剂量调整的指导意义减弱引起,另一方面大部分中国人基因型为VKORC1 AA型、CYP2C9\*1/\*1型,对未进行基因检测的患者可按照常见基因型进行剂量估算,给予经验性用药剂量。

本研究结果CYP2C9 \*1/\*1型、VKORC1 GA型华法林起始剂量显著高于CYP2C9 \*1/\*1型、VKORC1 AA野生型,达标天数也显著延长,CYP2C9 \*1/\*1型、VKORC1 GA型华法林维持剂量显著高于其他2组( $P<0.05$ )。VKORC1 编码维生素K氧化还原酶,促进维生素K的转化,而这也是华法林作用的靶点,其等位基因的变化,会对华法林剂量产生影响,其等位基因G与等位基因A相比,所需华法林剂量显著增加,可达52%,达标天数也显著延长。一项纳入9个临床研究的Meta分析<sup>[8]</sup>结果显示,基因指导并不能提高

INR在治疗范围内的百分比,也不能减少INR>4的比例,且基因检测并不能降低大出血发生率和血栓事件的发生。本研究结果支持此项Meta分析的结论。由于急性肺栓塞患者服用华法林需要INR快速达标,对于小部分INR升高特别缓慢或者INR快速达标(<5 d)的患者可进行基因检测,对于INR稳步上升(7~10 d)的患者,华法林剂量根据INR常规调整即可。

从经济学角度分析,进行基因检测并未缩短住院天数、降低住院总医疗费用和药品费用。每例华法林基因检测费用为1080元,66例总的检测费用71 280元,反而增加直接医疗成本。但本研究病例数有限,需要加大样本量进行成本效果分析,从而得出更确切的结论。

综上所述,对服用华法林的急性肺栓塞患者进行基因检测并不能减少INR达标天数、住院天数及住院费用,除患者通过常规剂量调整难以INR达标外,不建议常规进行CYP2C9和VKORC1基因检测。

#### 【参考文献】

- [1] 侯珂露,杨媛华,王子惠,等.临床药师参与肺栓塞患者抗凝治疗管理的效果评价[J].中国药学杂志,2018,53(8):646-651.
- [2] 蒿叶霞,郑璇,胡元萍,等.CYP2C9及VKORC1基因多态性对心脏瓣膜置换术后华法林抗凝治疗策略的影响[J].检验医学,2019,34(2):126-129.
- [3] Kimmel S E, French B, Kasner S E, et al. A pharmacogenetic versus a clinical algorithm for warfarin dosing [J]. N Engl J Med, 2013, 369(24):2283-2293.
- [4] Yang J, Chen Y, Li X, et al. Influence of CYP2C9 and VKORC1 genotypes on the risk of hemorrhagic complications in warfarin-treated patients: a systematic review and Meta-analysis [J]. Int J Cardiol, 2013, 168(4):4234-4243.
- [5] Jia L Q, Wang Z, Men J, et al. Polymorphisms of VKORC1 and CYP2C9 are associated with warfarin sensitivity in Chinese population[J]. Ther Clin Risk Manag, 2017, 13:421-425.
- [6] 薛乾,李伟,张宇峰,等.CYP2C9和VKORC1基因多态性对华法林抗凝强度的影响[J].第二军医大学学报,2016,37(5):640-644.
- [7] 万里燕,魏建英,董莫然,等.CYP2C9和VKORC1基因多态性与华法林稳态剂量相关性研究[J].中国药师,2019,22(3):490-493.
- [8] Stergiopoulos K, Brown D L. Genotype-guided vs clinical dosing of warfarin and its analogues Meta-analysis of randomized clinical trials [J]. JAMA Intern Med, 2014, 174(8):1330-1338.

收稿日期:2020-04-14

本文编辑:任洁