

trolled endoscopic study of a new enteric-coated formulation versus regular formulation in healthy volunteers. *Fundam Clin Pharmacol*, 2000, 14 (2): 155-157

- [26] Petroski D. Endoscopic comparison of three aspirin preparations and placebo. *Clin Ther*, 1993, 15 (2): 314-320
- [27] Kelly JP, Kaufman DW, Jurgelon JM, et al. Risk of aspirin?

associated major upper gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product. *Lancet*, 1996, 348 (9039): 1413-1416

- [28] Banoob DW, McCloskey WW, Webster W. Risk of gastric injury with enteric-versus nonenteric-coated aspirin. *Ann Pharmacother*, 2002, 36 (1): 163-166

文章编号: 1672-3384 (2009) -03-0055-04

华法林药效的影响因素

【作者】 朱剑萍 赵蕊*

浙江大学医学院附属邵逸夫医院药剂科 (杭州 310016)

【摘要】 华法林作为常用的抗凝药,因疗效确切日益受到临床重视,但也伴发严重的并发症如出血。华法林疗效的影响因素众多,如遗传、药物的相互影响、饮食、疾病等等,有待进一步阐明。

【关键词】 华法林; 维生素 K; 细胞色素 P450; 遗传多态性

【中图分类号】 R973.2

【文献标识码】 B

华法林 (warfarin) 是 20 世纪 40 年代美国 Wisconsin 大学合成的香豆素类口服抗凝血药,因其疗效确切已被越来越多的医生认识和接受,目前被广泛应用于多种疾病的抗凝治疗,如瓣膜置换、非瓣膜病性房颤、电复律、冠心病、肺栓塞和深静脉血栓形成等。

维生素 K 的还原形式 KH_2 通过对维生素 K 依赖性凝血因子 II、VII、IX、X 氨基末端谷氨酸残基的 γ -羧化作用,使其具有生物活性,促进凝血因子结合于磷脂表面,加速凝血过程。而华法林通过抑制维生素 K 环氧化物还原酶,阻止维生素 K 还原形式 KH_2 的形成,从而抑制新的血栓形成,限制血栓的扩大和延展,预防血栓脱落和栓塞的发生,最终有利于血栓的清除。除此之外尚能抑制抗凝蛋白调制素 C 和 S 的羧化作用。它的抗凝作用能被低剂量的维生素 K_1 拮抗。维生素 K_1 在肝脏中的蓄积使维生素 K 环氧化物还原酶通过旁路起作用。应用大剂量的维生素 K_1 治疗 (通常 > 5mg), 通过启动维生素 K 环氧化物还原酶旁路,

能在 1 周内引起华法林抵抗。

华法林作为临床上常用的抗凝药物,临床常以凝血酶原时间 (PT) 及国际标准化比率 (INR) 作为其抗凝监测指标。患者使用华法林疗效个体差异大,临床用药剂量可以相差 20 倍左右,又易受其他因素影响血药浓度,治疗窗很窄,即使很小的剂量-反应变化也可能导致血栓或出血。因此如何正确使用华法林,合理监测调整剂量,已成为困扰临床医生的难题。

影响药效的因素——遗传因素

华法林为消旋体化合物, S-华法林的活性是 R-华法林的 5~8 倍,因此研究 S-华法林的代谢更有临床意义。S-华法林主要由 CYP2C9 代谢。肝脏酶遗传多态性与低剂量使用华法林时高出血并发症有关。细胞色素 P450C (CYP2C) 不但主导维生素 K 依赖性凝血因子的生成,而且是香豆素类抗凝药物 (华法林) 的作用靶点。CYP2C9 等

* 通讯作者: 赵蕊, 博士, 副主任药师, E-mail: zhaorui20000918@yahoo.com.cn

位基因 (CYP2C9 *1, CYP2C9 *2, CYP2C9 *3 和 CYP2C9 *4) 的多态性可以影响个体对华法林的敏感性, 以及在抗凝治疗的过程中出血的危险性^[1-3]。此外, 与华法林的用药剂量密切相关的两个等位基因分别为 CYP2C9 *2, CYP2C *3。致使 S-华法林代谢速度存在显著差异, 给药量应因人而异。有研究发现维生素 K 环氧化物还原酶复合物 1 基因 (VKORC1) 启动子区-1639G > A 的多态性与华法林临床用药剂量有关^[4]。载脂蛋白 E (ApoE) 多态性与华法林剂量之间有着密切关系。维生素 K 是从小肠中吸收, 然后通过 ApoE 转运至肝脏中清除, ApoE 在吸收脂溶性维生素 K 中起了重要的作用。另一份研究也说明了 ApoE 基因多态性与华法林的疗效关系, 多元线性回归分析提示 ApoE 基因多态性与华法林的剂量差异有关^[5]。大量的研究证实 ApoE 基因多态性对华法林疗效有一定的影响, 但同时这些研究之间也存在相互矛盾的结论, 其结果有待于进一步的大样本、多种族间的比较研究。此外还发现多药耐药基因 (MDR1)、 γ -谷氨酰转氨酶 (GGT)、内质网伴侣蛋白 (CALU)、蛋白 C 基因多态性与华法林的临床剂量有关。

华法林临床疗效和不良反应的个体差异涉及药代动力学和药效动力学相关基因, 如 CYP2C9、CYP2A6、MDR1、VKORC1、血浆蛋白等。而此相关性在临床治疗及不同人种中的意义有待于进一步深入阐明。

因此华法林的剂量应因人而异, 最低剂量和最佳剂量需要根据基因类型进行调整。随着新技术的不断完善, 以及目前个体化用药基因芯片的研发, 相信不久华法林可以实现治疗学上量体裁衣式的个体化用药的飞跃。

影响药效的因素——药物的相互影响

2.1 药效学方面相互作用

华法林与有些药物同时服用时, 血浆中华法林的浓度虽然不发生改变, 但国际标准化比率 (international normalized ratio, INR) 升高, 说明它们

之间会发生药效学之间的相互作用。几乎所有经肝脏细胞色素 P450 代谢的酶都与华法林有相互作用, 加用或停用任何药物时, 应更密切的 INR。

2.1.1 干扰血小板功能, 促使抗凝作用增强的药物 氯丙嗪、苯海拉明、前列腺素合成酶抑制剂、阿司匹林和高剂量青霉素等药物通过干扰血小板功能, 增强华法林的抗凝作用, 增加华法林相关性出血的危险。甚至导致严重出血。与华法林合用的药物中, 最应引起重视的是阿司匹林和其他非甾体抗炎药, 因这两类药物广泛应用于临床且作用时间长。阿司匹林和非甾体抗炎药还能损害胃黏膜, 进一步增加上消化道出血的机会。即使是低剂量的阿司匹林 ($75 \sim 100\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$) 与中等剂量或低剂量的华法林合用, 也可能增加出血的危险。即使 INR 低至 1.5, 合用阿司匹林也增加抗凝治疗患者出血的发生率。

2.1.2 影响维生素 K 作用的药物 有些药物通过抑制维生素 K 依赖凝血因子合成、加快清除或干扰其他凝血途径增强华法林的抗凝作用, 如二代、三代头孢菌素、甲状腺素、每天 $> 1.5\text{g}$ 的水杨酸和对乙酰氨基酚、肝素等。

2.1.3 影响肠道细菌产生维生素 K 的药物 各种广谱抗菌药物, 如磺胺类药物、呋喃唑酮 (痢特灵)、头孢素等, 因抑制肠道细菌产生维生素 K, 使维生素 K 吸收减少而影响凝血酶原合成, 这种增强作用在食物中维生素 K 摄入不足时更为明显。不过也有报道可能与肠道正常菌落清除有关。同时使用上述药品可增强华法林的抗凝作用。

2.2 药动学方面的相互作用

主要通过影响药物吸收、分布、代谢、排泄等环节, 影响体内华法林浓度, 从而影响药物的疗效。

华法林通过消化道吸收, 几乎完全通过肝脏代谢, 最后进入循环系统发挥作用, 因而凡能影响其吸收的药物都可能影响华法林的作用。如考来烯胺, 灰黄霉素、利福平、抗酸药及轻泻药均能抑制华法林的吸收降低其抗凝作用; 报道表明, 接受硫嘌呤治疗的白血病患者, 华法林投药量应增加 25%。目前机制尚不明确, 可能与硫嘌呤抑

制华法林在消化道吸收有关^[6]。通常需要增加华法林的剂量才能抵消这种抑制作用。华法林有很高的蛋白结合率。苯磺唑酮、吡唑酮、噻诺酮类药物、阿司匹林、吲哚美辛、氯贝丁酯、磺胺类药物、保泰松、羟基保泰松、水合氯醛、依他尼酸、奎尼丁、甲苯磺丁脲等有很高的蛋白结合率，与上述药物同时使用，可置换出与血浆蛋白结合的华法林，使游离华法林浓度增加，抗凝作用增强，出血风险增加。有研究表明，服用左氧氟沙星 2 d 后，INR 轻度升高，4 例患者出现轻微出血，华法林需减少 19% 的用量^[7]。因此，使用华法林的患者，应尽量避免使用上述药物。如必须同时应用这些药物，应相应减少华法林的剂量。

华法林两个对映结构体在体内代谢的情况不同，S-华法林主要是由 CYP2C9 催化成无活性的 7-羟基产物，而 R-华法林一部分由 CYP1A2 代谢成 6-和 8-羟基产物，另一部分由 CYP3A4 代谢成 10-羟基产物。因此 CYP2C9 同工酶的底物、抑制剂或诱导剂，均可影响 S-华法林的代谢。CYP2C9 的底物包括甲苯磺丁脲、非甾体抗炎药和苯妥英^[8]，噻吩利尿药为 CYP2C9 自杀型底物，可引起 CYP2C9 的失活。在使用华法林时，同时服用 CYP2C9 的底物药物，使华法林的代谢减缓，抗凝作用增强。CYP2C9 抑制剂包括胺碘酮、甲硝唑、磺胺苯吡唑、安替比林、氯霉素、西咪替丁、奥美拉唑、保泰松、磺吡酮、氟康唑和酮康唑和选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂。若同时服用可使 S-华法林的代谢减缓，抗凝作用增强，需减少华法林剂量。CYP2C9 诱导剂包括卡马西平、格鲁米特、苯巴比妥、灰黄霉素和利福平，同时服用上述药物可使 S-华法林的代谢加快，需加大剂量以达到预期效果。

红霉素、丙硫氧嘧啶、二氮嗪、丙吡胺、磺吡酮、口服降糖药等，能增加华法林抗凝作用，但作用机制不明。

影响药效的因素——饮食

华法林是通过干扰维生素 K 依赖的凝血因子而发挥抗凝作用的。因此摄入维生素 K 的量会影

响华法林的抗凝效果。维生素 K 主要来自植物中的叶绿醌，叶绿醌在植物中广泛存在，它可通过华法林非敏感途径生成 KH_2 ，抵消华法林的抗凝作用。富含维生素 K 的食物有动物肝脏、酸奶酪、蛋黄、大豆油、鱼肝油、海藻类、绿叶蔬菜、豆奶、绿茶等。每 100g 干燥食物中维生素 K 的含量为：菠菜 4.4mg、白菜 3.2mg、菜花 3.0mg、豌豆 2.8mg、蛋 0.8mg、猪肝 0.8mg、胡萝卜 0.8mg、番茄 0.6mg、马铃薯 0.16mg。

接受华法林长期治疗的病人对饮食中维生素 K 的变化非常敏感。因此应告诉患者注意富含维生素 K 的食物种类。不过，禁忌饮食摄入维生素 K 是没有必要的，重要的是保持稳定的膳食结构。此外某些中草药也能增强华法林的抗凝作用，如黄连、丹参、当归、红花等。而西洋参、人参、圣约翰、枸杞等可减弱华法林的作用。Chan^[9]报道 3 例患者长期使用华法林进行抗凝治疗，在合用丹参后 INR 值均升高 (>5.5)。Izzo 等^[10]报道圣约翰草增加华法林清除的机制可能是其增强了肝脏 CYP3A4 或 CYP2C9 的活性，使华法林的代谢清除增加；因此两者合用时需增加华法林的剂量。

乙醇也是酶的诱导剂，与华法林的相互作用取决于乙醇的使用方法。偶尔饮酒增加直肠出血的风险；持续、适度饮酒是否增加胃肠出血的风险尚无定论；过量饮酒可使华法林代谢酶活性增强，代谢加快，疗效降低，必须摄取更多药物以达到预期疗效；突然停止饮酒，INR 迅速升高，出血风险增加。而且乙醇会破坏胃肠黏膜，一旦出血，难以控制。

影响药效的因素——疾病状态

肝功能异常（包括心源性肝损害），充血性心衰伴有肝充血时，凝血因子合成减少，华法林作用加强，发热、甲亢等高代谢状态时机体对华法林敏感性增加，华法林作用增强，腹泻、呕吐可影响药物吸收。

综上所述，影响华法林疗效的因素是多方面的，其机制很复杂，临床上使用该药物时应引起足够的重视。长期抗凝更是一个非常棘手的问题，

患者在治疗过程中,应尽量减少合用药种类,并注意饮食结构。如需增减药物或改变饮食习惯,都应增加监测 INR 和 PT 的次数,及时调整华法林的给药剂量或是调整生活习惯,以避免不必要的出血或血栓形成,达到安全有效的抗凝效果。

【参考文献】

- [1] Taube J, Halsall D, Baqlin T. Influence of cytochrome P2450 CYP2C9 polymorphisms on warfarin sensitivity and risk of over anticoagulation in patients on long-term treatment. *Blood*, 2000, 96 (5): 1816-1819
- [2] Aithal G P, Day C P, Kesteven P J, et al. Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications *Lancet*, 1999, 353 (9154): 717-719
- [3] Margaglione M, Colaizzo D, D'Andrea G, et al. Genetic modulation of oral anticoagulation with warfarin. *Thromb Haemost*, 2000, 84 (5): 775-778
- [4] Yuan H Y, Chen J J, Lee M T, et al. A novel functional VKORC1 promoter polymorphism is associated with inter-individual and interethnic differences in warfarin sensitivity. *Hum Mol Genet*, 2005, 14 (13): 1745-1751
- [5] Sconce E A, Daly A K, Khan T I, et al. APOE genotype makes a small contribution to warfarin dose requirements. *Pharmacogenomics*, 2006, 16 (8): 609-611
- [6] Martin LA, Mehta SD. Diminished anticoagulant effects of warfarin with concomitant mercaptopurine therapy. *Pharmacotherapy*, 2003, 23 (2): 260-264
- [7] Jones CB, Fugate SE. Levofloxacin and warfarin interaction. *Ann Pharmacother*, 2002, 36 (10): 1554-1557
- [8] Goldstein JA. Clinical relevance of genetic polymorphisms in the human CYP2C subfamily. *Br J Clin Pharmacol*, 2001, 52(4): 349-355
- [9] Chan TY. Interaction between warfarin and danshen (*Salvia miltiorrhiza*). *Ann Pharmacother*, 2001, 35 (4): 501-504
- [10] Izzo AA, DI Carlo G, Borelli F, et al. Cardiovascular Pharmacotherapy and herbal medicine: the risk of drug interaction. *Int J Cardiol*, 2005, 98 (1): 1-14
- [11] Schneider DJ, Baumann PQ, Holmes MB, et al. Time and dose dependent augmentation of inhibitory effects of abciximab by aspirin. *Thromb Haemost*, 2001, 85 (2): 309-313
- [12] Wolf HR. Does Ginkgo biloba special extract EGb 761 provide additional effects on coagulation and bleeding when added to acetylsalicylic acid 500 mg daily? *Drugs R D*, 2006, 7 (3): 163-172
- [13] Kanazawa S, Yamaguchi K, Kinoshita Y, et al. Aspirin reduces adverse effects of gefitinib. *Anticancer Drugs*, 2006, 17 (4): 423-427
- [14] Baz R, Li L, Kottke-Marchant K, et al. The role of aspirin in the prevention of thrombotic complications of thalidomide and anthracycline-based chemotherapy for multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*, 2005, 80 (12): 1568-1574
- [15] Iqbal MP, Baig JA, Ali AA, et al. The effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the disposition of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Biopharm Drug Dispos*, 1998, 19(3): 163-167
- [16] Latini R, Santoro E, Masson S, et al. Aspirin does not interact with ACE inhibitors when both are given early after acute myocardial infarction: results of the GISSI-3 Trial. *Heart Dis*, 2000, 2 (3): 185-190
- [17] Teo KK, Yusuf S, Pfeffer M, et al. Effects of long-term treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors in the presence or absence of aspirin: a systematic review. *Lancet*, 2002, 360 (9339): 103710-103743

(上接第 41 页)

- [4] Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *NEJM*, 2001, 345 (25): 1809-1817
- [5] Gladding PA, Webster MW, Farrell HB, et al. The antiplatelet effect of six non-steroidal anti-inflammatory drugs and their pharmacodynamic interaction with aspirin in healthy volunteers. *Am J Cardiol*, 2008, 101 (7): 1060-1063
- [6] Laine L, Maller ES, Yu C, Quan H, et al. Ulcer formation with low-dose enteric-coated aspirin and the effect of COX-2 selective inhibition: a double-blind trial. *Gastroenterology*, 2004, 127(2):395-402
- [7] Webster SE, Payne DA, Jones CI, et al. Anti-platelet effect of aspirin is substantially reduced after administration of heparin during carotid endarterectomy. *J Vasc Surg*, 2004, 40 (3): 463-468
- [8] Jakubowski JA, Payne CD, Weerakkody CJ, et al. Dose-dependent inhibition of human platelet aggregation by prasugrel and its interaction with aspirin in healthy subjects. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2007, 49 (3): 167-173
- [9] Eikelboom JW, Hankey GJ, Thom J, et al. Enhanced antiplatelet effect of clopidogrel in patients whose platelets are least inhibited by aspirin: a randomized crossover trial. *J Thromb Haemost*, 2005, 3 (12): 2649-2655
- [10] Chang YY, Liu JS, Lai SL, et al. Cerebellar hemorrhage provoked by combined use of nattokinase and aspirin in a patient with