

# 一例 III 度肥胖肺栓塞患者根据基因多态性预测华法林剂量的病例分析

## A Case Analysis of a Third-degree Obese Patient with Pulmonary Embolism in Predicting the Dose of Warfarin Based on Genetic Polymorphisms

刘欢

Huan Liu

河北省沧州中西医结合医院 中国·河北 沧州 061001

Cangzhou Hospital of Integrated TCM-WM, Hebei, Cangzhou, Hebei, 061001, China

**摘要:** 心血管疾病是全球高发病, 并且是导致死亡的主要原因之一。相当一部分老年人需要长期使用抗凝预防或治疗血栓形成。通过药物基因检测确定基因型, 并根据指南调整抗凝药物剂量, 分析 INR 值未达标原因。临床药师充分考虑患者个体差异, 应用药学知识为医生和患者提供更好的药学服务。

**Abstract:** Cardiovascular disease is a global high incidence and one of the main causes of death. A considerable number of elderly people need long-term use of anticoagulation to prevent or treat thrombosis. Determine the genotype through drug genetic testing, adjust the dose of anticoagulant drugs according to the guidelines, and analyze the reasons why the INR value does not meet the standard. Clinical pharmacists fully consider the individual differences of patients and apply pharmacy knowledge to provide better pharmacy services for doctors and patients.

**关键词:** 抗凝; INR 值; 肺栓塞

**Keywords:** anticoagulation; INR value; pulmonary embolism

**DOI:** 10.12346/pmr.v3i5.4479

## 1 引言

心血管疾病是全球高发病, 并且是导致死亡的主要原因之一。老年患者合并疾病较多, 同时服用多种药物。相当一部分老年人需要长期使用抗凝预防或治疗血栓形成<sup>[1]</sup>。抗凝药如使用不当易出现抗凝不足或抗凝过度, 临床药师充分应用药学知识, 考虑患者个体差异, 精确计算抗凝药物剂量, 为临床医师和患者提供更好的药学服务。

## 2 病史摘要及诊疗过程

患者, 男, 40 岁, 身高 171cm, 体重 130kg, 胸闷, 气短, 喘息, 干咳伴左下肢疼痛 3 天。在当地医院治疗后症状未见缓解, 于 2020 年 10 月 28 日就诊于笔者所在医院呼吸内科。患者既往长期久坐且吸烟史 20 余年, 糖尿病病史 2 年, 平

日口服二甲双胍降糖; 高脂血症数年, 未服用药物治疗。

入院后急查血常规: 白细胞为  $7.51 \times 10^9/L$ ; 血小板为  $174 \times 10^9/L$ ; BNP 为 37.95pg/mL; 血沉为 9mm/h; CRP 为 26.7mg/L; 降钙素原为 0.07ng/mL。血气分析: 酸碱度为 7.407; 氧分压为 66.1mmHg; 二氧化碳分压为 36.7mmHg。凝血 7 项: 凝血酶原时间为 11.3sec; 国际标准化比值 (INR) 为 0.98; 活化部分凝血活酶时间为 27.7sec; 凝血酶时间为 16.6sec; 纤维蛋白原为 3.72g/L; D-二聚体为 4.97mg/L; 纤维蛋白(原)降解产物为 11.35ug/mL; 抗凝血酶 III 为 79.3%。ECG 提示为窦性心律、T 波改变、顺钟向转位、心电图轴左偏。入院当晚肺动脉 CTA 报危急值: 双侧多发肺动脉栓塞, 肺栓塞诊断明确。

第 1 天, 患者入院后, 患者的 APTT 为 27.7sec, 予

【作者简介】刘欢(1989-), 女, 中国河北沧州人, 硕士, 药剂师, 从事临床药学研究。

肝素钠注射液 4mL (规格: 2mL: 12500U) 和 0.9%NaCl 250mL (规格: 250mL: 2.25g) 配伍按 23mL/h 持续静脉泵入, 动态监测 APTT 以调整肝素钠泵入量。

第 2 天, 北京时间 1:30 及 5:45 监测 APTT 分别为 43sec 和 36.7sec, 均未在目标范围内。调整肝素钠注射液 25mL/h 持续泵入, 同时送华法林药物基因检测, 并根据结果调整药物剂量。

第 3 天, 调整肝素钠注射液 30mL/h 持续泵入, 查 APTT 为 63.6sec, 处于目标值之间。双下肢动静脉超声示, 患者左侧下肢深静脉血栓形成, 嘱咐患者绝对卧床, 双腿禁止蜷曲, 防止血栓脱落。

第 4 天, 华法林药物基因检测结果回报\_CYP2C9\*3 AA (野生纯合型), VKORC1-1639 AA (突变纯合型), 华法林代谢较为敏感。临床药师根据《药物代谢酶和药物作用靶点基因检测技术指南》推荐的模型计算维持剂量为 4.4mg/d, 建议为快速达到国际标准化比值 (INR) 目标值, 在初始用药前 2 天可增加 50% 剂量。

第 5 天, 北京时间 8:31 查 APTT 为 82.6sec, 超出目标值范围, 调整肝素钠注射液为 28mL/h 静脉泵入, 患者肝素钠抗凝已达目标值。结合华法林药物基因检测结果, 临床药师建议予华法林片 6.0mg/d 口服继续抗凝治疗。根据 INR 值调整华法林用量, 并维持 INR 值在 2.0~3.0 的范围之间。

第 7 天, 查 APTT 为 74.7sec, 调整肝素钠注射液为 26mL/h 静脉泵入; 查 INR 值 1.26, 建议调整华法林维持剂量 4.5mg/d。

第 8 天, 查 APTT 为 50.9sec、INR 值 1.58, 治疗方案不变。

第 9 天, 查 APTT 为 70.0sec、INR 值 1.91, 因肝素钠泵入已达疗程且监测 APTT 值指标达标, 停肝素钠注射液泵入, 继续予华法林 4.5mg/d 口服抗凝治疗, 余治疗不变。

第 10 天, 查 INR 值 1.79, 未达标且较之前降低, 考虑华法林剂量较低, 调整华法林为 5.25mg/d 继续治疗。住院期间患者胸闷、憋气、喘息症状减轻, 当日执意要求出院, 医生劝阻无效, 在告知风险后为其办理出院。

于 2020 年 12 月 20 日回访, 患者述病情好转, 无胸闷憋气喘息症状。

### 3 临床药师分析 INR 值未达标的原因

#### 3.1 基因多态性与华法林代谢

CYP2C9 与 VKORC1 是影响华法林体内代谢过程的主要基因, CYP2C9 基因具有高度多态性, 其中研究较多的突变位点是 CYP2C9\*2 和 CYP2C9\*3<sup>[2]</sup>。研究发现, 相较于野生型, CYP2C9\*3 基因突变会导致华法林体内代谢减慢, 体内清除率降低约 25 倍<sup>[3]</sup>。

VKORC1 基因主要编码维生素 K 环氧化物还原酶, 华法林通过抑制该酶活性发挥抗凝作用<sup>[4]</sup>。VKORC1 基因具

有多态性, 其中 -1639G > A 位点突变最为常见, 研究表明 GG 型与 GA 型人群对于华法林敏感性显著低于 AA 型, 在达到相同抗凝效果时 GG 型与 GA 型人群所需华法林剂量分别较 AA 型高 52% 与 102%<sup>[5]</sup>。中国人中 AA 型突变概率较高, 这可能是中国患者所需华法林剂量远低于白人患者的原因之一。

#### 3.2 基因多态性与华法林维持剂量预测模型

患者 BMI > 40 kg/m<sup>2</sup>, 根据 WHO 分级属 III 度肥胖; CYP2C9\*3 为 AA 型, VKORC1 为 AA 型, 参考模型 2 计算维持剂量为 4.4mg/d, 由于剂型原因向临床推荐 4.5mg/d, 治疗 4 天后 INR 升高到 1.91, 治疗 5 天后 INR 降到 1.79, 应用 4.5mg 华法林治疗未达到目标 INR 值。在寻找原因时, 我们首先从患者合并用药以及生活饮食等方面分析, 患者同期服用的药物如厄贝沙坦和二甲双胍等均不影响华法林代谢, 饮食中也未大量增加富含维生素 K 的蔬菜。患者有 20 年吸烟史, 在计算时我们也将吸烟作为剂量的影响因素之一。考虑到患者为肛周脓肿术后, 为降低出血风险, 开具华法林片 5.25mg/d 规律口服。于 2020 年 12 月 20 日回访, 患者一般情况良好, 未出现胸闷憋气喘息等症状。

### 4 临床药师对使用华法林的评价与建议

对于临床药师, 这种过度肥胖肺栓塞患者相对少见, 这也提示我们要注意积累特殊病例并总结治疗过程, 并做好随访工作; 对于治疗效果不佳的患者, 既要考虑药物的药代/药动学特点, 也要考虑患者个体化差异性, 充分应用药学知识为医生和患者提供更好的药学服务。

#### 参考文献

- [1] Baron T H, Kamath P S, McBane RD. Management of antithrombotic therapy in patients undergoing invasive procedures[J]. N Engl J Med, 2013,368(22):2113-2124.
- [2] 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电子杂志,2016,4(30):20-22.
- [3] 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.
- [4] Fung E, Patsopoulos N A, Belknap S M, et al. Effect of Genetic Variants, Especially CYP2C9 and VKORC1, on the Pharmacology of Warfarin[J]. Seminars in Thrombosis and Hemostasis, 2012, 38(8).
- [5] 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.