

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.11.012

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.11.012>

## 比较 3 种类型的华法林维持剂量算法对东台地区汉族心房颤动患者国际标准化比值的达标率

陈蓉<sup>1</sup>, 鲁振雯<sup>2</sup>, 王席<sup>1</sup>, 丁玺<sup>1</sup>

(南通大学附属东台医院 1. 药学科; 2. 内分泌科, 江苏 盐城 224200)

**[摘要]** 目的: 评价3种不同类型的华法林维持剂量算法对东台地区汉族心房颤动患者国际标准化比值(international normalized ratio, INR)达标率优势。方法: 选取312名接受基于华法林治疗方案治疗的房颤患者, 按照3种不同类型的华法林维持剂量算法分为Warfarindosing模型组( $n=103$ ), IWPC模型组( $n=109$ ), 医师制定组( $n=100$ )。收集3组患者的一般临床资料, CYP2C9 rs1057910和VKORC1 rs9923231基因多态性检测数据, 7 d后INR达标人数和达标率, 评价3种华法林维持剂量模型算法对INR达标率的优势。结果: Warfarindosing模型组INR达标率为67.0%, 与IWPC模型组(45.0%)和医师制定组(31%)相比, 达标率显著提升, 差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。结论: Warfarindosing模型算法更适用于东台地区汉族房颤患者, 显著提高患者INR达标率。但仍需进一步加大样本量研究。

**[关键词]** Warfarindosing模型; IWPC模型; 华法林; 国际标准化比值达标率; 维持剂量

## Comparison of international normalized ratio compliance rates of the 3 warfarin maintenance dose algorithms for Han Chinese patients with atrial fibrillation in Dongtai area

CHEN Rong<sup>1</sup>, LU Zhenwen<sup>2</sup>, WANG Xi<sup>1</sup>, DING Xi<sup>1</sup>

(1. Department of Pharmacy; 2. Department of Endocrinology, Affiliated Dongtai Hospital of Nantong University, Yancheng Jiangsu 224200, China)

**Abstract** **Objective:** To evaluate the advantages of three different types of warfarin maintenance dose algorithms for the international normalized ratio (INR) compliance rate of Han Chinese patients with atrial fibrillation in Dongtai area. **Methods:** A total of 312 patients with atrial fibrillation who were treated with warfarin-based regimens were enrolled in groups according to three different types of warfarin maintenance dose algorithms: 103 in the Warfarindosing model group and 109 in the IWPC model group. In 100 patients, the clinical general data of three patients, CYP2C9 rs1057910 and VKORC1 rs9923231 gene polymorphism data were collected. After 7 days, the number of INR targets and the compliance rate were evaluated. Three warfarin maintenance dose model algorithms

收稿日期 (Date of reception): 2019-12-04

通信作者 (Corresponding author): 丁玺, Email: [flidancing@163.com](mailto:flidancing@163.com)

基金项目 (Foundation item): 2019 年度南通大学临床医学专项项目 (2019LY015)。This work was supported by the 2019 Nantong University Clinical Medicine Special Project, China (2019LY015).

were evaluated for INR compliance rate. **Results:** The INR compliance rate of the Warfarin dosing model group was 67.0%, which achieved a significant improvement when compared with the IWPC model group (45.0%), and the physician-defined group (31%), the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** The Warfarin dosing model algorithm is more suitable for patients with atrial fibrillation in Hantai, Dongtai area, and significantly improves the INR compliance rate. However, further research on sample size is still needed.

**Keywords** Warfarin dosing model; IWPC model; warfarin; INR compliance rate; maintenance dose

华法林是治疗和预防深静脉血栓形成、肺栓塞和心房颤动(以下简称房颤)的常见抗凝药物<sup>[1]</sup>,也是FDA公布的窄治疗指数(narrow therapeutic index, NTI)药物。国际标准化比值(international normalized ratio, INR)是衡量患者凝血功能的指标,应用华法林的目的是使患者的INR处并保持在治疗范围内。尽管华法林抗凝作用显著,但由于其维持剂量存在较大的个体差异,因此难以确定在华法林达到稳定INR所需的剂量要求。大多数房颤患者的治疗性INR范围为2~3<sup>[2]</sup>;如果华法林在体内的血药浓度太低,该药物将达不到所需的治疗效果,有形成血栓的风险。相反,如果体内华法林的血液浓度过高,则发生与华法林治疗相关的严重不良事件(严重出血)的风险就会增加<sup>[3]</sup>。

2010年,美国FDA更新了华法林的剂量使用规定,建议医师根据患者基因型决定起始和维持剂量<sup>[4]</sup>。患者的个人特征以及CYP2C9(参与华法林代谢)和VKORC1(参与维生素K循环)基因多态性已被证实占华法林剂量需求变异性约50%<sup>[5]</sup>。据报道<sup>[6]</sup>,如果只包含一个观察到的INR值,则可占剂量变异性约60%。

在英格兰默西塞德郡的一项导致住院的药物不良反应(adverse reactions, ADR)的大型研究<sup>[7]</sup>中,华法林被证明是引起ADR第3位的药物,占全部ADR相关医院入院率的10%以上。由于难以确定患者的最终所需稳定维持剂量,因此世界范围内已经提出了许多不同的华法林维持剂量模型算法。这些模型算法在所包含的预测因素方面有所不同,其中一些仅包括患者的人口统计信息,例如年龄、体重、身高和并发症。其他模型包括初始INR测量值、初始剂量、已知会改变华法林作用的药物的详细信息、遗传因素,特别是VKORC1和CYP2C9基因的变异<sup>[8]</sup>。

本研究选择Warfarin dosing模型算法、国际华法林药物基因组学联合会(IWPC)模型算法及南通大学附属东台医院(以下简称本院)心内科医师经验性制定华法林维持剂量算法,评估3种算法在房颤

患者维持剂量预测中的准确程度。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

#### 1.1.1 患者和临床数据

选取东台市人民医院心内科和老年科收集542例东台地区汉族房颤患者。其中312名房颤患者接受基于华法林治疗方案治疗且符合以下标准:1)医疗诊断确认为心房颤动;2)接受华法林治疗超过6个月及以上,除非因严重的治疗不良反应发生而中断;3)患者的华法林初始剂量 $\leq 3$  mg;4)签署医院伦理委员会批准的书面知情同意书;5)基线INR  $> 1.5$ 。检查患者的医疗记录以收集以下临床信息:1)患者的一般临床资料;2)患者的华法林初始剂量;3)患者的INR指标统计。按3种不同类型的华法林维持剂量算法分为Warfarin dosing模型组( $n=103$ ),IWPC模型组( $n=109$ ),医师经验性制定组( $n=100$ )。

#### 1.1.2 实验材料仪器和软件

国产高速冷冻离心机购自湖南湘仪实验室仪器开发有限公司,无核酶水自购美国Ambion公司,NH<sub>4</sub>Cl溶液购自西陇科学股份有限公司,耀金保试剂购自北京华夏时代基因科技发展有限公司,TL998A荧光检测仪购自西安天隆科技有限公司。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 原位杂交技术检测3组CYP2C9 rs1057910和VKORC1 rs9923231基因多态性

用移液器吸取900  $\mu$ L无核酶水、100  $\mu$ L NH<sub>4</sub>Cl溶液、200  $\mu$ L患者外周全血。混匀静置10 min后以3 000 r/min离心5 min。去除上清液后加入耀金保试剂50  $\mu$ L混匀。静止20 min后吸取1.5  $\mu$ L加入测序反应通用试剂盒中的EP管。上机(TL998A荧光检测仪)操作后显示结果。

#### 1.2.2 模型算法预测

分别采用Warfarin dosing模型算法, IWPC模型

算法以及我院心内科医师经验性制定维持剂量算法观察患者华法林维持剂量下的INR。

### 1.2.3 评价指标

华法林维持剂量的确定以华法林抗凝治疗7 d为标准, 比较3组7 d后INR达标率, 基线INR以住院首次查血确定的INR为标准。7 d INR达标率=7 d INR达标患者人数/组内患者总人数×100%。

## 1.3 统计学处理

采用SPSS 23.0软件进行数据分析。三组样本比较采用方差分析。计数资料以例(%)表示, 采用 $\chi^2$ 检验; 计量资料以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示, 采用 $t$ 检验。采用Pearson  $\chi^2$ 检验分析基因型的分布是否符合Hardy-Weinberg平衡。假设检验水准按 $\alpha=0.05$ 判定,  $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

3组年龄, 性别, BMI, 基线INR比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ , 表1)。

### 2.2 CYP2C9 rs1057910 各基因型和等位基因在3组房颤患者中的分布

CYP2C9 rs1057910各基因型和等位基因分布频率见表2。经Hardy-Weinberg遗传平衡定律检

验, 该位点基因型AA, CA, CC及等位基因A, C在人群中的分布符合遗传平衡, 样本具有群体代表性( $P>0.05$ )。CYP2C9 rs1057910位点各基因型频率在3组房颤患者中的分布差异无统计学意义( $P>0.05$ ), CYP2C9 rs1057910位点等位基因频率在3组房颤患者中的分布差异有统计学意义( $P>0.05$ )。

### 2.3 3组VKORC1 rs9923231 各基因型和等位基因的分布

VKORC1 rs9923231各基因型和等位基因分布见表3。经Hardy-Weinberg遗传平衡定律检验, 该位点基因型AA, GA, GG及等位基因A, G在人群中的分布符合遗传平衡, 样本具有群体代表性( $P>0.05$ )。3组VKORC1 rs9923231位点各基因型的分布差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 3组VKORC1 rs9923231位点等位基因的分布差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

### 2.4 3种类型的华法林维持剂量算法对房颤患者INR的影响

7 d后Warfarin dosing模型组INR达标者69例(67.0%), IWPC模型组INR达标者48例(45.0%), 医师经验性制定组INR达标者31例(31%)。Warfarin dosing模型组达标率显著高于另外两组, 差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。

表1 3组一般资料比较

Table 1 Comparison of general information of 3 groups

组别	<i>n</i>	男/女	年龄/岁	BMI/(kg·m <sup>-2</sup> )	基线INR
Warfarindosing模型组	103	42/61	58.16 ± 13.21	23.64 ± 3.25	1.12 ± 0.57
IWPC模型组	109	46/63	59.21 ± 12.65	24.05 ± 3.98	1.26 ± 0.43
医师经验性制定组	100	41/59	59.68 ± 15.21	23.01 ± 3.42	1.19 ± 0.68
<i>P</i>		0.62	0.81	0.76	0.49

表2 3组CYP2C9 rs1057910各基因型和等位基因的分布频率

Table 2 CYP2C9 rs1057910 genotypes and alleles in 3 groups

组别	<i>n</i>	CYP2C9 rs1057910(AA野生型/CA杂合型/CC纯合型)	等位基因(A/C)
Warfarindosing模型组	103	84/13/6	181/25
IWPC模型组	109	75/26/8	176/42
医师经验性制定组	100	74/18/8	166/34
<i>P</i>		0.364	0.502

表3 3组VKORC1 rs9923231各基因型和等位基因的分布

Table 3 VKORC1rs9923231 genotypes and alleles in 3 groups

组别	n	VKORC1 rs9923231(AA野生型/CA杂合型/CC纯合型)	等位基因(A/C)
Warfarin dosing模型组	103	77/24/2	178/28
IWPC模型组	109	87/19/3	193/25
医师经验性制定组	100	75/22/3	172/28
P		0.562	0.416

### 3 讨论

华法林是最常见的抗凝药物, 广泛用于预防和治理血栓栓塞性疾病。华法林的疗效通常通过INR的结果来反映。华法林治疗性INR范围狭窄: 大多数情况下为2.0~3.0<sup>[9]</sup>, 而冠状动脉患者为2.0~2.5<sup>[10-11]</sup>。这些范围以外的华法林剂量可能导致不良后果。也就是说, 华法林剂量不足会导致抗凝不足, 而过量会导致出血。因此, 每位患者应精确使用华法林剂量。但由于个体差异, 不同患者之间的华法林剂量要求也有所不同。对于个别患者, INR在治疗范围内稳定并确定其稳定剂量之前, 其必须接受多次血液检查和剂量调整。特别是需要大剂量(4.2~10.0 mg/d)或极小剂量(即0.5~1.6 mg/d)的患者通常在INR达标前花费大量的时间进行剂量调整。因此应提高剂量预测的准确性, 并应减少调整时间。这一过程主要取决于医生的经验, 为加快剂量调整, 根据临床特征和药物遗传学基础, 现已开发出各种华法林剂量预测工具<sup>[12-17]</sup>。各种临床因素占剂量变异性的26%, 而CYP2C9和VKORC1基因型的影响占43%<sup>[18]</sup>。CYP2C9是华法林的主要代谢酶, 其野生型等位基因(CYP2C9\*1)及其2个最重要的变异等位基因[CYP2C9\*2(c.430C>T; rs1799853)和CYP2C9\*3(c.1075A>C; rs1057910)]会降低酶的活性。VKORC1编码维生素K环氧化还原酶蛋白质, 这是华法林的目标酶。VKORC1的常见变体(c.-1639G>A; rs9923231)与华法林敏感性高度相关。

目前国内外主流的预测华法林剂量模型是基于药物基因组学的IWPC模型。IWPC模型收集了世界范围内与华法林相关的人类种族数据集。对于汉族, IWPC模型算法包含232个实例。IWPC变量为年龄、身高、体重、性别、胺碘酮、基础INR, CYP2C9和VKORC1。这些变量是华法林维持剂量预测的最有效特征。IWPC模型和Warfarin dosing模型由临床药理学实施华法林剂

量的临床药理学实施联合会指南推荐<sup>[19]</sup>。临床试验<sup>[20]</sup>表明: 药物遗传学指导的剂量算法相对于标准剂量的优势是显而易见的, 而基于临床变量的算法则是不准确的。

Warfarin dosing模型可以帮助医生为房颤患者设置个性化的维持剂量。它可以加速抗凝过程从起始到适当的强度; 它可以缩短治疗时间, 减少抗凝并发症(出血和血栓栓塞)<sup>[21]</sup>。为安全起见, 在临床中应注意剂量预测模型不能代替INR监测, 因为条件会有所不同, 并且某些影响是不可预测的, 应根据INR调整华法林剂量, 以确保其稳定在目标范围内。在Warfarin dosing模型算法中, 如果CYP2C9 rs1057910和VKORC1 rs9923231基因位点发生变异后, 患者使用华法林的剂量会发生很大变化。本研究表明: 大部分东台地区汉族人群的CYP2C9 rs1057910和VKORC1 rs9923231并未发生突变。因此, 本研究通过该模型算法计算的剂量在大多数患者中相差无几, 仅有少部分患者的华法林剂量在基因位点突变后大幅提高了药物剂量。

我院心内科在经过多年对房颤患者华法林剂量的研究后, 在科室主任的指导之下通过观察患者的初始INR结果和患者的初始用药情况后经验性调整患者华法林的维持剂量, INR在治疗范围内稳定并确定其稳定剂量之前, 患者必须接受多次血液检查和剂量调整, 增加了患者的负担。同时本研究表明没有经过药物基因组学的经验性华法林维持剂量算法不适用于患者的INR达标率。

本研究通过比较药物遗传学的Warfarin dosing模型、华法林IWPC模型以及我院心内科医师经验性制定华法林维持剂量这3种给药依据, 发现在整个维持剂量范围内, Warfarin dosing模型的预测能力显著提高了房颤患者7 d内INR达标率。

综上所述, 本研究发现Warfarin dosing模型算法更适用于东台地区汉族房颤患者, 该算法能显著提高患者7 d内INR达标率。但仍需进一步进行

多中心、大样本数据研究。

## 参考文献

1. Leong-Sit P. Is It time to systematically replace warfarin with a new oral anticoagulant for higher-risk patients with nonvalvular atrial fibrillation?[J]. *Can J Cardiol*, 2016, 32(10): 1209-1203.
2. Quinn LM, Richardson R, Cameron KJ. Evaluating time in therapeutic range for hemodialysis patients taking warfarin[J]. *Clin Nephrol*, 2015, 83(2): 80-85.
3. Hirai T, Hamada Y, Geka Y, et al. A retrospective study on the risk factors for bleeding events in warfarin therapy, focusing on renal function[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2017, 73(11): 1491-1497.
4. Shin J, Kayser SR. Accuracy of the pharmacogenetic dosing table in the warfarin label in predicting initial therapeutic warfarin doses in a large, racially diverse cohort[J]. *Pharmacotherapy*, 2012, 31(9): 863-870.
5. E Yildirim, K Erol, A Birdane. Warfarin dose requirement in Turkish patients: The influences of patient characteristics and polymorphisms in CYP2C9, VKORC1 and factor VII[J]. *Hippokratia*, 2014, 18(4): 319-327.
6. Bedewy AML, Sheweita SA, Mostafa MH. Correction to: the influence of CYP2C9 and VKORC1 gene polymorphisms on the response to warfarin in Egyptians[J]. *Indian J Hematol Blo*, 2018, 34(2): 337-338.
7. Stanton MC, Taylor-Robinson D, Harris D, et al. Meningococcal disease in children in Merseyside, England: a 31-year descriptive study[J]. *PLoS One*, 2011, 6(10): e25957.
8. Hadjipanagi D, Chrysanthou S, Voskarides K. Genetic polymorphisms in warfarin and tacrolimus-related genes VKORC1, CYP2C9 and CYP3A5 in the Greek-Cypriot population[J]. *BMC Res Notes*, 2014, 7(1): 123-133.
9. Kheiri B, Abdalla A, Haykal T, et al. Meta-analysis of genotype-guided versus standard dosing of Vitamin K antagonists[J]. *Am J Cardiol*, 2018, 121(7): 879-887.
10. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(3): 213-260.
11. Johnson JA, Caudle KE, Gong L, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium (CPIC) guideline for pharmacogenetics-guided warfarin dosing: 2017 update[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2017, 102(3): 397-404.
12. Gage BF, Eby C, Milligan PE, et al. Use of pharmacogenetics and clinical factors to predict the maintenance dose of warfarin[J]. *Thromb Haemost*, 2004, 91(1): 87-94.
13. Kocael A, Eronat AP, Tüzüner MB, et al. Interpretation of the effect of CYP2C9, VKORC1 and CYP4F2 variants on warfarin dosing adjustment in Turkey[J]. *Mol Biol Rep*, 2019, 46(2): 1825-1833.
14. Chen J, Shao L, Gong L, et al. A pharmacogenetics-based warfarin maintenance dosing algorithm from Northern Chinese patients[J]. *PLoS One*, 2014, 9(8): e105250.
15. Verhoef TI, Redekop WK, Daly AK, et al. Pharmacogenetic-guided dosing of coumarin anticoagulants: algorithms for warfarin, acenocoumarol and phenprocoumon[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2014, 77(4): 626-641.
16. Gröber U, Spitz J, Reichrath J, et al. Vitamin D: Update 2013: From rickets prophylaxis to general preventive healthcare[J]. *Dermatoendocrinol*, 2013, 5(3): 331-347.
17. Saffian SM, Wright DF, Roberts RL. Methods for predicting warfarin dose requirements[J]. *Ther Drug Monit*, 2015, 37(4): 531-538.
18. Xu Q, Xu B, Zhang Y, et al. Estimation of the warfarin dose with a pharmacogenetic refinement algorithm in Chinese patients mainly under low-intensity warfarin anticoagulation[J]. *Thromb Haemost*, 2012, 108(6): 1132-1140.
19. Johnson JA, Gong L, Whirl-Carrillo M, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for CYP2C9 and VKORC1 genotypes and warfarin dosing[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2011, 90(4): 625-629.
20. Baranova EV, Asselbergs FW, de Boer A. The COAG and EU-PACT trials: what is the clinical benefit of pharmacogenetic-guided coumarin dosing during therapy initiation?[J]. *Curr Mol Med*, 2014, 14(7): 841-848.
21. Gaikwad T, Ghosh K, Avery P, et al. Warfarin dose model for the prediction of stable maintenance dose in Indian patients[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2018, 24(2): 353-359.

本文引用：陈蓉, 鲁振雯, 王席, 丁玺. 比较3种类型的华法林维持剂量算法对东台地区汉族心房颤动患者国际标准化比值的达标率[J]. *临床与病理杂志*, 2020, 40(11): 2876-2880. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.11.012

**Cite this article as:** CHEN Rong, LU Zhenwen, WANG Xi, DING Xi. Comparison of international normalized ratio compliance rates of the 3 warfarin maintenance dose algorithms for Han Chinese patients with atrial fibrillation in Dongtai area[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2020, 40(11): 2876-2880. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.11.012