

• 短篇及病例报道 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.27.055

# 1 例华法林抗凝治疗致国际标准化比值异常病例分析

孙小东,刘丛海,彭绍贤,冯靖雄  
(达州市中心医院药学部,四川达州 635000)

中图分类号:K563.5

文献标识码:C

文章编号:1671-8348(2014)27-3689-02

肺动脉栓塞(pulmonary embolism, PE)是由于内源性或外源性栓子,堵塞肺动脉或其分支而引起肺循环障碍的临床和病理生理综合征,是心血管急症,其病死率仅次于恶性肿瘤和心肌梗死。研究表明,40%~60% PE 与肢体静脉血栓形成有关,其主要原因为肢体或盆腔静脉血栓形成后脱落所致<sup>[1]</sup>。抗凝治疗是 PE 标准治疗的重要组成部分,根据指南使用华法林抗凝,由于诸多因素影响,使得华法林剂量存在明显个体化差异,导致华法林剂量不易掌握。本院遇 1 例华法林抗凝治疗致国际标准化比值异常的病例,现报道如下。

## 1 临床资料

患者,女,69 岁,身高 158 cm,体质量 56 kg,因“咳嗽 1 个月余,胸闷气喘伴发热 5 d”于 2012 年 7 月 20 日入院。现病史:患者 1 个月余前受凉后出现咳嗽,以干咳为主,未予特殊诊治。1 个月来咳嗽一直未缓解,5 d 前患者在活动后出现胸闷气喘,活动耐量明显下降,不能进行登楼等体力活动,但平地步行等轻度体力活动尚可,同时伴有低热,峰 37.8℃,遂至本院就诊,诊断为“肺脓肿”,予以莫西沙星抗感染、氨溴索化痰、氨茶碱平喘等治疗 3 d 后患者体温恢复正常,但胸闷气喘缓解不明显,为了进一步诊治,遂拟“左肺空洞原因待查”收住呼吸科。既往史:患者既往有高血压病史 20 余年,平时服用非洛地平缓释片 2.5 mg,每日 1 次;美托洛尔 50 mg,每日 1 次;控制血压,血压控制可;体检时曾发现血糖升高,但否认糖尿病史,平时未予控制。入院查体:体温 35.9℃,心率 94 次/分钟,呼吸频率 20 次/分钟,血压 124/64 mm Hg,血氧饱和度 95%(吸氧 3 L/min),神志清楚,精神可;全身皮肤黏膜无黄染及出血点;两侧锁骨上未及明显肿大淋巴结,口唇无紫绀;颈静脉无充盈,肝颈静脉回流征(阴性);左肺呼吸音低难以闻及,右肺呼吸音尚可,两肺未及明显干湿性啰音,心率 94 次/分钟,律齐,各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音。辅助检查:WBC  $11.3 \times 10^9$  个/L,中性粒细胞 0.855,PLT  $221 \times 10^9$  个/L;D-二聚体 6.30 mg/L;葡萄糖 7.59 mmol/L;糖化血红蛋白 6.6%;C 反应蛋白 112.9 mg/L;胸部 CT 示左肺团状软组织影伴空洞形成;左侧颈部血管 B 超示左侧颈内静脉血栓形成;动脉成像显示双侧肺动脉栓塞;妇科彩超示子宫肌瘤。

诊断:(1)左侧肺空洞原因待查;(2)PE;(3)高血压病;(4)2 型糖尿病;(5)子宫肌瘤。

治疗过程:入院后继续给予非洛地平缓释片和美托洛尔片控制血压,阿卡波糖片和格列吡嗪控释片降血糖,并给予注射用多索茶碱平喘,氨溴索化痰,亚胺培南西司他汀联合注射用替考拉宁抗感染治疗。7 月 26 日抗菌药物换用哌拉西林钠他唑巴坦钠,并给予低分子肝素钠注射液 4 000 U,皮下注射,每日 2 次,抗凝治疗。7 月 31 日复查 PT 13.2 s,INR 1.15;联合使用华法林片 3.0 mg,每日 1 次;8 月 1 日复查 PT 15.3 s,

INR 1.33,遂华法林维持 3.0 mg,每日 1 次;8 月 3 日复查 PT 25.4 s,INR 2.18,遂停用低分子肝素钠,华法林继续给予 3.0 mg,每日 1 次;8 月 6 日复查 PT 36.8 s,INR 3.12,华法林减量至 1.5 mg,每日 1 次;8 月 9 日再次复查 INR 3.55,遂停用华法林,并于 2012 年 8 月 9 日出院,出院后继续维持降血压、降血糖治疗方案,头孢克洛片抗感染。出院 3 d 电话回访 INR 2.75,建议患者每 3 天复查凝血功能,待 INR 低于 2 时,服用华法林 1.5 mg,每日 1 次,继续检测凝血功能,依据监测结果调整华法林剂量。

## 2 讨论

2.1 PE 与抗凝治疗 目前,大多数学者认为 PE 和下肢深静脉血栓形成(DVT)具有高度相关性,60%~70%的 DVT 患者合并发生 PE,其中,90%~95%的肺动脉栓子来源于下肢 DVT,且 PE 的发病与年龄相关,80 岁以上人群 PE 发病率是 50 岁以下者的 8 倍。依据《2008 年欧洲肺栓塞诊断治疗指南》(以下简称指南)<sup>[2]</sup>,抗凝治疗是 PE 标准治疗的重要组成部分,初始抗凝治疗应在使用维生素 K 拮抗剂(VKA)基础上加用肝素类。华法林为维生素 K 拮抗剂,通过干扰维生素 K 的合成和利用,阻断维生素 K 依赖性凝血因子 II、VII、IX、X 的生成,发挥抗凝血作用。华法林对已经合成的凝血因子 II、VII、IX、X 并无直接对抗作用,必须等待这些因子在体内相对耗竭后,才能发挥抗凝效应,所以,华法林起效缓慢,研究证实单独使用 VKA 抗凝复发静脉血栓(VTE)的风险可增加 3 倍。普通肝素适用于肾功能不全患者(因普通肝素经网状内皮系统清除,不经肾脏代谢)及高出血风险患者(因普通肝素抗凝作用可迅速被中和),其他情况可以低分子肝素替代,但不推荐用于血流动力学不稳定的高危患者。使用低分子肝素时无需监测抗-Xa 活性,但应测 PLT 计数以预防肝素诱导的 PLT 减少症(HIT)。初始抗凝治疗指南推荐低分子肝素联用华法林,华法林起始剂量为 2.5~3.0 mg/d,3~4 d 后开始测定部分凝血酶原活动度的 INR,当该比值稳定在 2.0~3.0(目标值 2.5),48 h 后停用低分子肝素,继续予以华法林抗凝治疗。

华法林主要不良反应为出血,其出血危险性为 1%~5%,与 INR 呈高度相关性,INR 3.0~4.5 时出血发生率较 INR 2.0~3.0 时高 3 倍<sup>[3]</sup>。由于华法林抗凝作用受到患者基因多态性、年龄、性别、体质量以及疾病状态、药物、饮食等多重因素影响,使得华法林剂量存在明显个体化差异,导致华法林剂量不易掌握。目前,华法林剂量主要依据 INR 监测结果进行调整,使 INR 达到“理想抗凝强度”。

2.2 临床药师分析 该患者为 69 岁女性,入院完善检查明确 PE,给予低分子肝素钠和华法林抗凝治疗,抗凝治疗期间 INR 持续升高,由华法林给药前的 1.15 迅速上升至 3.12,将华法林减量后 INR 继续上升至 3.55,遂停用华法林。临床药师分析

该患者 INR 异常升高可能与以下因素有关:(1)该患者处于感染急性期,机体处于高代谢状态,体内凝血因子亦处于高分解代谢,机体对华法林敏感性增加,间接增强华法林抗凝作用<sup>[4]</sup>。(2)抗菌药物对华法林抗凝作用的影响。该患者系肺部感染入院,给予抗感染治疗,先后使用莫西沙星、亚胺培南西司他汀、替考拉宁、哌拉西林钠他唑巴坦钠等广谱抗菌药物长达 22 d。广谱抗菌药物长疗程使用可抑制肠道细菌合成维生素 K,使维生素 K 生成和吸收减少,维生素 K 依赖性凝血因子的合成障碍,亦可增强华法林的抗凝作用。(3)华法林的代谢存在个体差异。华法林为消旋体化合物,S<sub>2</sub> 华法林的活性是 R<sub>2</sub> 华法林的 5~8 倍,S<sub>2</sub> 华法林主要由细胞色素蛋白质 2C<sub>9</sub>(CYP2C<sub>9</sub>)代谢。目前,国内外对 CYP2C<sub>9</sub> 基因多态性与华法林研究认为,华法林的用药剂量最为密切相关的 2 个等位基因分别为突变型 CYP2C<sub>9</sub>\*2、CYP2C<sub>9</sub>\*3。其中,突变型 CYP2C<sub>9</sub>\*2 为外显子 3 的 416 位 C 突变为 T,导致多肽链第 144 位精氨酸被半胱氨酸取代;突变型 CYP2C<sub>9</sub>\*3 为外显子 7 的第 1061 位 A 突变为 C,导致多肽链第 359 位异亮氨酸被亮氨酸取代。这些突变与华法林代谢酶的损伤有关,致使 S<sub>2</sub> 华法林代谢速度存在显著差异,最终使个体抗凝所需的华法林剂量偏低。Gage 等<sup>[5]</sup>报道,CYP2C<sub>9</sub>\*2 突变患者的华法林药量降低约 19%,CYP2C<sub>9</sub>\*3 突变患者的华法林剂量降低约 30%。患者可能存在突变型 CYP2C<sub>9</sub>\*2、CYP2C<sub>9</sub>\*3,增强了华法林的抗凝作用。(4)华法林与血浆蛋白(主要是清蛋白)结合率高达 98%~99%,但只有游离华法林能发挥抗凝作用。非洛地平蛋白结合率大于 99%,美托洛尔蛋白结合率为 95%,氨氯地平蛋白结合率为 90%,替考拉宁血清蛋白结合率高达 90%~95%,这些蛋白结合率药物可竞争性抑制华法林与血浆蛋白结合,使游离华法林浓度增加,抗凝作用增强。(5)随着年龄增长,机体肝脏药物代谢及肾脏清除能力均呈生理性下降。据统计,老年患者肝脏的血流量比青年人减少 40%~50%<sup>[6-7]</sup>,65 岁老年人的肾血流量仅为年轻人的 40%~50%,肾小球滤过率自 20 岁后每 10 年约减 6%,尤其在 50~60 岁下降更明显<sup>[8]</sup>。华法林几乎全部通过肝脏代谢,经肝细胞微粒体细胞色素 P450 羟基化,其代谢同工酶包括 CYP2C<sub>9</sub>、CYP3A4、CYP1A2、CYP2C19 等,肝脏药物代谢能力的减退可使华法林消除半衰期延长,血药浓度升高,导致抗凝作用增强。此外,华法林主要经过肾脏排出体外,肾脏清除能力减低可使华法林在机体内蓄积,导致抗凝效应增强,甚至产生毒性作用。该患者 69 岁,虽肝、肾功能检查未见明显异常,但对药物的代谢及清除能力可能存在一定程度的下降,导致华法林减量后 INR 仍持续升高。因此,老年患者华法林应适当减量,60 岁以

• 短篇及病例报道 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.27.056

上老年患者,年龄每增加 10 岁,华法林剂量应降低 8%<sup>[9]</sup>,并密切监测 PT 和 INR。

### 3 结论

华法林抗凝治疗是 PE 标准治疗的重要组成部分。影响华法林抗凝疗效的因素较多,其中,药物的影响占很大比重。与血浆蛋白亲和力强的药物、抑制肝微粒体的药物、减少维生素 K 的吸收和影响凝血酶原合成的药物、能促使其与受体结合的干扰 PLT 功能、促使抗凝作用更明显的药物等,能增强华法林的抗凝作用;而制酸药、轻泻药、维生素 K、口服避孕药和雌激素等,能减弱华法林的抗凝作用。临床药师要发挥专业优势,对患者治疗过程进行药学监护,密切监测 PT 和 INR,观察患者有无出血的发生。对于老年患者,由于生理及病理因素导致其对华法林敏感性较高,华法林抗凝作用明显增强,华法林宜小剂量开始,切勿大幅度的增加或减少华法林剂量,以减少老年患者抗凝治疗的风险。

### 参考文献:

- [1] 陈磊,陈泳.肺动脉栓塞的预防与诊治进展[J].承德医学院学报,2011,28(3):317-320.
- [2] 陈秀梅,卢新政.2008 年欧洲肺栓塞诊断治疗指南解读[J].心血管病学进展,2009,30(3):361-364.
- [3] 王兆钺.抗凝治疗及出血危险的研究现状[J].血栓与止血学,2011,17(5):231-233.
- [4] 朱剑萍,赵蕊.华法林药效的影响因素[J].临床药物治疗杂志,2009,7(3):55-58.
- [5] 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.
- [6] Hirsh J, Fuster V, Ansell J, et al. American heart association/a-merican college of cardiology foundation guide to warfarin therapy[J]. Circulation, 2003, 107(12):1692-1711.
- [7] 徐叔云,魏伟.临床药理学[M].3 版.北京:人民卫生出版社,2004:119.
- [8] 陈雅敏.特殊人群的药物警戒[J].药物流行病学杂志,2011,20(6):315-317.
- [9] 黄智勇.华法林抗凝作用的影响因素研究进展[J].医学综述,2011,17(3):449-451.

(收稿日期:2014-04-21 修回日期:2014-06-26)

## 脊索瘤样脑膜瘤 1 例并文献复习

肖海<sup>1</sup>,卢绍辉<sup>2</sup>

(1.赣南医学院病理学教研室,江西赣州 341000;2.赣南医学院第一附属医院 MRI 室,江西赣州 341000)

中图分类号:R739.4

文献标识码:C

文章编号:1671-8348(2014)27-3690-03

脊索瘤样脑膜瘤(chordoid meningioma)临床上罕见,为提高对脊索瘤样脑膜瘤的认识,现分析赣南医学院第一附属医院

诊治的 1 例脊索瘤样脑膜瘤患者,通过回顾相关文献,对其临床表现、组织病理学特征、免疫表型、鉴别诊断及治疗进行