【临床经验】

VKORC1-1639GG与*CYP2C9* 1/1基因型协同致机械瓣置换术后华法林抵抗个案报道

李辛未[1]，石永传[1]*，冒长青[1]*，沈卫华[1]，曹永锾[1]，李永光[2]
（1. 上海市第六人民医院金山分院药剂科，上海 201599；2. 上海交通大学医学院附属上海市第六人民医院心内科，上海 200233）

摘要：回顾性分析 1 例华法林抵抗患者临床资料，患者为 60 岁女性，二尖瓣机械瓣置换术后使用常规剂量（一日 3 mg）华法林抗凝，但未达到目标抗凝效果。患者基因检测结果为 *VKORC1*-1639GG（靶酶低敏型）与 *CYP2C9* 1/1（快代谢型）的基因组合，排除药物相互作用、吸收障碍干扰因素后确诊为遗传性华法林抵抗。最终，患者通过华法林剂量滴定至一日 6 mg 实现国际标准化比值稳定。该病例提示二尖瓣机械瓣置换术后患者抗凝需严格遵循指南推荐，首选华法林，但其疗效受基因多态性影响。*VKORC1*-1639GG 与 *CYP2C9* 1/1 的基因型组合是华法林抵抗的关键因素。基于基因导向的剂量调整可有效提高抗凝效果，为个体化治疗提供精准依据。

关键词：二尖瓣机械瓣置换术；华法林抵抗；*VKORC1*-1639GG；*CYP2C9* 1/1；个体化抗凝；基因多态性
中图分类号：R542.5 ＋ 1；R973.2　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188(2025)10-1039-004
引用：李辛未, 石永传, 冒长青, 等. *VKORC1*-1639GG与*CYP2C9* 1/1基因型协同致机械瓣置换术后华法林抵抗个案报道[J]. 世界临床药物, 2025, 46(10): 1039-1042. DOI：10.13683/j.wph.2025.10.008

Case report on the coordinated contribution of *VKORC1*-1639GG and *CYP2C9* 1/1 genotype to warfarin resistance after mechanical valve replacement surgery

LI Xinwei[1], SHI Yongchuan[1]*, MAO Changqing[1]*, SHEN Weihua[1], CAO Yonghuan[1], LI Yongguang[2]
(*1. Department of Pharmacy, Jinshan Branch of Shanghai Sixth People's Hospital, Shanghai 201599, China;*
2. Department of Cardiology, Shanghai Sixth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200233, China)

Key words: mechanical mitral valve replacement; warfarin resisted; *VKORC1*-1639GG; *CYP2C*9 1/1; individualized anticoagulation; gene polymorphism

心脏瓣膜病是一种心血管外科常见疾病，中晚期患者多需接受人工瓣膜置换术。人造瓣膜主要分为机械瓣和生物瓣，其中机械瓣耐久性良好，我国每年约 8 万例换瓣患者中，超过 80% 选择机械瓣进行置换[1]。然而，机械瓣置换术后的患者需终生抗凝，若未经规范抗凝，则 1 年内血栓栓塞发生率可高达 30% ～ 60%[2]。

华法林作为维生素 K 拮抗剂之一，通过不可逆抑制维生素 K 环氧化物还原酶复合体（vitamin K epoxide reductase complex subunit，VKORC）1 发挥抗凝作用，目前仍为机械瓣膜置换术后抗凝治疗首选药物[3]。然而，华法林治疗窗窄，个体差异显著，东亚人群常规剂量为一日 1 ～ 3 mg[4]，约 5% ～ 10%

收稿日期：2025-04-14
作者简介：李辛未，硕士研究生，主管药师，研究方向：医院药学、抗凝治疗。
通信作者：石永传，硕士研究生，副主任药师，研究方向：医院药学。
冒长青，硕士研究生，副主任药师，研究方向：医院药学、社区药学。

患者表现华法林抵抗，超常规剂量（一日＞5 mg）甚至无法达标。华法林抵抗发生机制较复杂，涉及遗传和获得性因素。其中，遗传因素占45%，主要与 *VKORC1* 和细胞色素 P450 2C9（cytochrome P450 2C9，*CYP2C9*）基因多态性相关；获得性因素则涵盖药物相互作用、维生素 K 摄入及肝功能状态等方面[5]。现报道 1 例二尖瓣置换术后华法林遗传性抵抗患者（*VKORC1*-1639GG 合并 *CYP2C9* 1/1 基因型）抗凝治疗过程，深入探讨临床药师在抗凝管理中的关键作用，以期为临床实践提供参考。

1 病历资料

患者，女，60 岁，因“二尖瓣球囊扩张术后 9 年，二尖瓣置换术后 3 d 头晕”于 2024 年 6 月 20 日收治入住上海市第六人民医院心内科。2015 年，患者体检发现二尖瓣关闭不全，行二尖瓣球囊扩张术。2024 年 6 月 17 日，患者于外院接受“二尖瓣机械瓣置换术＋左心耳结扎术＋经食道超声引心动图＋体外循环辅助开放性心脏手术”，术后口服华法林抗凝（一日 3.0 mg），但国际标准化比值（international normalized ratio，INR）持续低于目标值。

患者否认其他慢性疾病病史，否认烟酒嗜好、家族史。入院查体：脉搏 93 次 /min，血压 129/75 mmHg。实验室检查：N 末端脑钠肽前体 3 250.00 ng/L，心肌肌钙蛋白 I 0.259 μg/L，INR 1.1，红细胞 2.92×10^{12}/L，血红蛋白 91 g/L，白细胞计数 8.2×10^{9}/L，中性粒细胞比率 79.8%，C 反应蛋白 124.45 mg/L。心电图示：心房颤动；入院诊断：风湿性二尖瓣关闭不全，二尖瓣球囊扩张术后，心房颤动，上呼吸道感染。

2 诊治经过

患者入院后调整华法林剂量至一日 4.5 mg 口服抗凝，予琥珀酸美托洛尔缓释片一日 47.5 mg 口服控制心率，予托拉塞米一日 5 mg 和螺内酯一日 20 mg 口服改善心功能，予左氧氟沙星氯化钠注射液一日 100 mL 静脉滴注抗感染，泮托拉唑钠肠溶片一日 40 mg 口服抑酸护胃。此后，根据 INR 动态调整每日华法林剂量，抗凝治疗 D3 的 INR 仅为 1.36。

药师结合该患者华法林使用情况，排除疾病、药物相互作用等干扰因素后，高度怀疑患者存在华法林抵抗现象，建议行华法林基因检测，医师采纳。基因检测结果：*CYP2C9* 为 *1*1 型，*VKORC1* 为 -1639GG 型。推测 *CYP2C9* 为快代谢型，华法林代谢清除速率较快，加之 *VKORC1*-1639GG 靶点敏感性较低，提示该患者可能需采用更高剂量的华法林。

依据美国食品药品监督管理局（US Food and Drug Administration，USFDA）建议，该患者华法林初始剂量应为一日 5 ～ 7 mg，药师根据国际华法林药物基因组协会的华法林遗传药理学模型[6]，预估该患者华法林维持剂量为一日 5.125 mg，遂建议将剂量调整至一日 5.25 mg，并联合依诺肝素钠注射液 0.4 mL 皮下注射（一日 1 次）加强抗凝。D5，患者 INR 仅为 1.68，仍低于目标值 1.8。随即增加华法林剂量至一日 6 mg，该方案持续 2 d 后，患者 INR 为 2.10；4 d 后，患者 INR 为 2.12，达到目标范围（1.8 ～ 2.5）。患者病情平稳办理出院，继续以华法林一日 6 mg 维持抗凝，门诊随访 INR 稳定在目标范围内。

3 讨论

近年来，新型口服抗凝药物（如利伐沙班、达比加群）临床应用日益广泛，但华法林仍为人工心脏瓣膜置换术后患者首选抗凝药物。本案例患者二尖瓣机械瓣置换术后需华法林一日 6 mg 的维持剂量，符合亚洲人群日剂量＞一日 6 mg 华法林抵抗诊断标准[7]。该患者住院期间维生素 K 摄入稳定，依从性良好且检测精准，故排除饮食、依从性及检验干扰因素。同时，患者合并用药情况较复杂，托拉塞米、螺内酯可能削弱抗凝作用，泮托拉唑、左氧氟沙星存在增强效应，多药相互作用呈动态平衡，基本排除获得性因素主导华法林抵抗的可能性，进

一步提示遗传因素方为导致该患者华法林抵抗核心原因。

在华法林抗凝效果遗传影响因素中，*CYP2C9* 和 *VKORC1* 基因的多态性作用显著。*CYP2C9* 1/1 野生型属于快代谢型，可加快华法林代谢清除；*VKORC1*-1639GG 基因型使维生素 K 环氧化物还原酶活性升高，降低药物结合效率。二者协同形成“代谢 - 靶点”双重逃逸机制，极大降低华法林敏感性。亚洲人群中，*VKORC1*-1639GG 基因型频率仅有 0.9% ～ 1.48%，与 *CYP2C9* 1/1 组合的理论概率为＜ 1.4%[8—9]。本案例患者为国内罕见的双基因协同抵抗实例，其一日 6 mg 华法林的维持剂量直接体现出基因型对药物代谢和靶点敏感性的叠加影响。

针对机械瓣置换术后患者华法林抵抗管理，2021 年欧洲心脏病学会瓣膜性心脏病指南明确推荐通过 *CYP2C9* 2/3 及 *VKORC*1-1639G ＞ A 基因检测，以区分代谢异常或靶酶敏感性降低的个体[10]。临床药物基因组学实施联盟指南则进一步细化了华法林剂量调整策略，指出 *VKORC1* GG 型患者需增加 30% ～ 80% 剂量，AA 型患者则减少 50% 剂量[5]。在《华法林抗凝治疗的中国专家共识》[11] 中，专家建议初始剂量为 1 ～ 3 mg，亦可采用国际华法林遗传药理学协会推荐算法，结合基因型、年龄、体质量等参数以计算个体化起始剂量。研究[12] 显示，基因导向的剂量调整可缩短 INR 达标时间 3.5 d，并降低出血或血栓风险；*CYP2C9**3 突变型患者维持剂量显著低于野生型（一日 2.67 ～ 2.92 mg vs. 一日 3.91 mg）。*VKORC1*-1639G ＞ A 基因多态性呈明确剂量梯度，AA、AG 和 GG 基因型预测维持剂量分别为一日 3、5 和 6 mg[13]。《心脏瓣膜外科抗凝治疗中国专家共识》[14] 规定二尖瓣置换术后终生抗凝目标 INR 为 1.8 ～ 2.5。具体调整策略为：INR ＜ 1.8 时需增量，1.8 ～ 2.5 时维持，＞ 2.5 时减量（每次调整 0.75 mg），INR ≥ 3.0 时暂停用药并于次日复测。研究[6] 显示，*VKORC1* GG 型患者较 AA 型需增加 100% ～ 150% 剂量，且基因检测可缩短 INR 达标时间并降低血栓或出血风险。本案例中，临床药师通过基因检测明确患者为 *CYP2C9* 1/1 合并 *VKORC1*-1639GG 基因型，结合 USFDA 推荐剂量及国际华法林遗传药理学协会推荐算法，预判维持剂量为一日 5.125 mg，最终调整至一日 6 mg 时 INR 稳定达标，验证了基因导向剂量调整的科学性。

本研究报道 1 例国内罕见的机械瓣置换术后 *CYP2C*9 1/1 合并 *VKORC1*-1639GG 型华法林抵抗的病例，构建了“基因检测 - 剂量预判 - 动态调整”的标准化抗凝管理体系。临床药师通过系统排除饮食、药物相互作用等获得性干扰因素，结合基因检测明确遗传性抵抗机制，全程药学监护，体现精准医疗中药学决策的重要作用，为临床类似病例提供诊治参考。

参考文献：

[1] ALKHOULI M, ALQAHTANI F, SIMARD T, *et al*. Predictors of use and outcomes of mechanical valve replacement in the United States (2008—2017) [J]. J Am Heart Assoc, 2021, 10 (9): e19929.

[2] BRUSCKY LVR, GUN C, DE OLIVEIRA RAMOS AI, *et al*. Late outcomes of aortic valve replacement with bioprosthesis and mechanical prosthesis[J]. Arq Bras Cardiol, 2021, 117 (1): 28-36.

[3] RICHARD P, WHITLOCK, JACK C, *et al*. Antithrombotic and thrombolytic therapy for valvular disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines[J]. Chest, 2012, 141 (2 Suppl): e576S-e600S.

[4] OHNO M, YAMAMOTO A, ONO A, *et al*. Influence of clinical and genetic factors on warfarin dose requirements among Japanese patients[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2009, 65 (11): 1097-1103.

[5] 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.

[6] International Warfarin Pharmacogenetics Consortium. Estimation of warfarin dose using clinical and pharmacogenetic data[J]. N Engl J Med, 2009, 360(8): 753-764.

[7] 谭胜蓝, 周新民, 李智, 等. 华法林抵抗的诊断及处理[J]. 中南大学学报: 医学版, 2013, 38(3): 313-317.

[8] 刘芃菲, 卓钟灵, 苏明, 等. 中国汉族人群*CYP2C9*及*VKORC1*基因多态性及其对华法林用药剂量的相关性研究[J]. 中华检验医学杂志, 2020, 43(1): 71-77.

[9] 任荣, 钱永军, 黄云, 等. 机械瓣膜置换术后稳定期华法林抗凝治疗质量评价及其基因学研究[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2019, 26(7): 681-687.

[10] VAHANIAN A, BEYERSDORF F, PRAZ F, *et al*. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease[J]. Eur Heart J, 2022, 43(7): 561-632.

[11] 中华医学会心血管病学分会, 中国老年学学会心脑血管病专业委员会. 华法林抗凝治疗的中国专家共识[J].中华内科杂志, 2013, 52(1): 76-82.

[12] 薛军, 彭齐, 陈晓英, 等. *CYP2C9*基因突变与心脏瓣膜置换术后华法林初始剂量的相关性研究[J]. 解放军医药杂志, 2014, 26(12): 21-23.

[13] LIMDI NA, WADELIUS M, CAVALLARI L, *et al*. Warfarin pharmacogenetics: a single VKORC1 polymorphism is predictive of dose across 3 racial groups[J]. Blood, 2010, 115(18): 3827-3834.

[14] 中华医学会胸心血管外科分会瓣膜病外科学组. 心脏瓣膜外科抗凝治疗中国专家共识[J]. 中华胸心血管外科杂志, 2022, 38(3): 164-174.

（编辑：虞 瑛）

