

探秘华法林的“前世今生”

文 / 首都医科大学附属北京中医医院 吴茜

华法林，作为最经典、最古老的抗凝药，历经半个世纪，至今仍活跃在一线治疗中。是什么让这位“老伙伴”拥有如此“超长续航”的能力？为什么服用华法林的患者要定期抽血监测？今天，就让我们一起走进华法林的“前世今生”，共同揭晓答案。

一、前世：从“致命牧草”到“治病良药”

1921年，北美的农场主发现了一个奇怪的现象：他们的牛羊在受到轻微外伤后，便会出血不止，甚至因此死亡。然而，这些牲畜并没有感染的迹象，有人甚至怀疑牧场出现了“吸血鬼”，为此忧心忡忡。到底是什么原因导致牛羊大量死亡呢？

忧心的农场主带着死去的奶牛及牧草，向当地的兽医求助。兽医推测，牲畜的意外死亡与食用发霉苜蓿草导致的凝血功能障碍有关，但并不清楚究竟是什么物质导致了动物的死亡。直到1940年，化学家从发霉的苜蓿草中分离出具有抗凝血功能的“双香豆素”，才解开了当年的谜题。他们还分离出一种抗凝作用很强的物质，起名为“华法林”。

之后，科学家继续思考：既然华法林能导致动物凝血功能障碍，那它能否用于人类抗凝治疗呢？终于，在1954年，美国食品药品监督管理局（FDA）批准了第一个口服抗凝药物——华法林。它也开始正式应用

于人类治疗。不过，要让大众接受它，并非易事。直到1955年，美国前总统艾森豪威尔服用华法林治疗心肌梗死，这才推动了华法林在血栓性疾病领域的应用。

二、今生：新药层出不穷，归来依然经典

华法林的用药十分讲究，它的疗效容易受到生物多态性（基因、人群差异）、药物、饮食等多种因素的影响，每个人的起效剂量也有所不同。华法林作为常见的抗凝药物之一，主要用于预防和治疗血栓栓塞性疾病。它就像一把双刃剑，使用正确可以预防、控制血栓的形成与脱落，使用不当则会给病人带来出血风险。

1. 华法林如何发挥抗凝作用

这要从血液凝固的过程说起。血液凝固需要凝血因子的参与，其中Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ因子的活化依赖于维生素K的催化。华法林可以抑制维生素K的催化作用，使凝血因子无法活化，阻断凝血过程，从而发挥抗凝作用。

此外，华法林还能够通过上述途径抑制蛋白C和蛋白S的激活。蛋白C和蛋白S具有抗凝作用，所以华法林也有促凝的一面。这就是华法林在使用早期会出现高凝状态的原因，它通常需要用药2~7天后才能发挥抗凝作用。

2. 华法林能治疗哪些疾病

血栓栓塞性疾病的长期抗凝治疗一直是临床面临

的重要问题，华法林可用于静脉血栓栓塞性疾病的一级和二级预防、心房颤动血栓栓塞的预防、瓣膜病、人工瓣膜置换术以及心腔内血栓形成等情况。

近些年，新型口服抗凝药不断涌现，且服药后无需常规检测凝血功能，更受患者欢迎。现有临床证实，新型口服抗凝药在静脉血栓的预防及治疗、房颤患者卒中预防等方面，疗效不逊色于华法林。然而，对于心脏瓣膜术后的患者，目前还缺乏足够的临床应用证据，尤其是机械瓣膜置换术后，严禁用新型口服抗凝药替代华法林治疗。因此，华法林依然是心脏瓣膜术后抗凝治疗的首选药物，地位稳固。

3.如何正确服用华法林

首先，要严格按照医生或药师建议的剂量用药。通常情况下，中国人的起始剂量为1~3 mg，每日1次，饭前、饭后服用均可。最好在下午或晚上固定时间服药，这样便于第二天检测凝血功能，从而调整用药剂量。在服药期间，不可随意停药。为避免漏服，建议设置闹钟或使用七天药盒来提醒自己。国内华法林的规格一般为每片

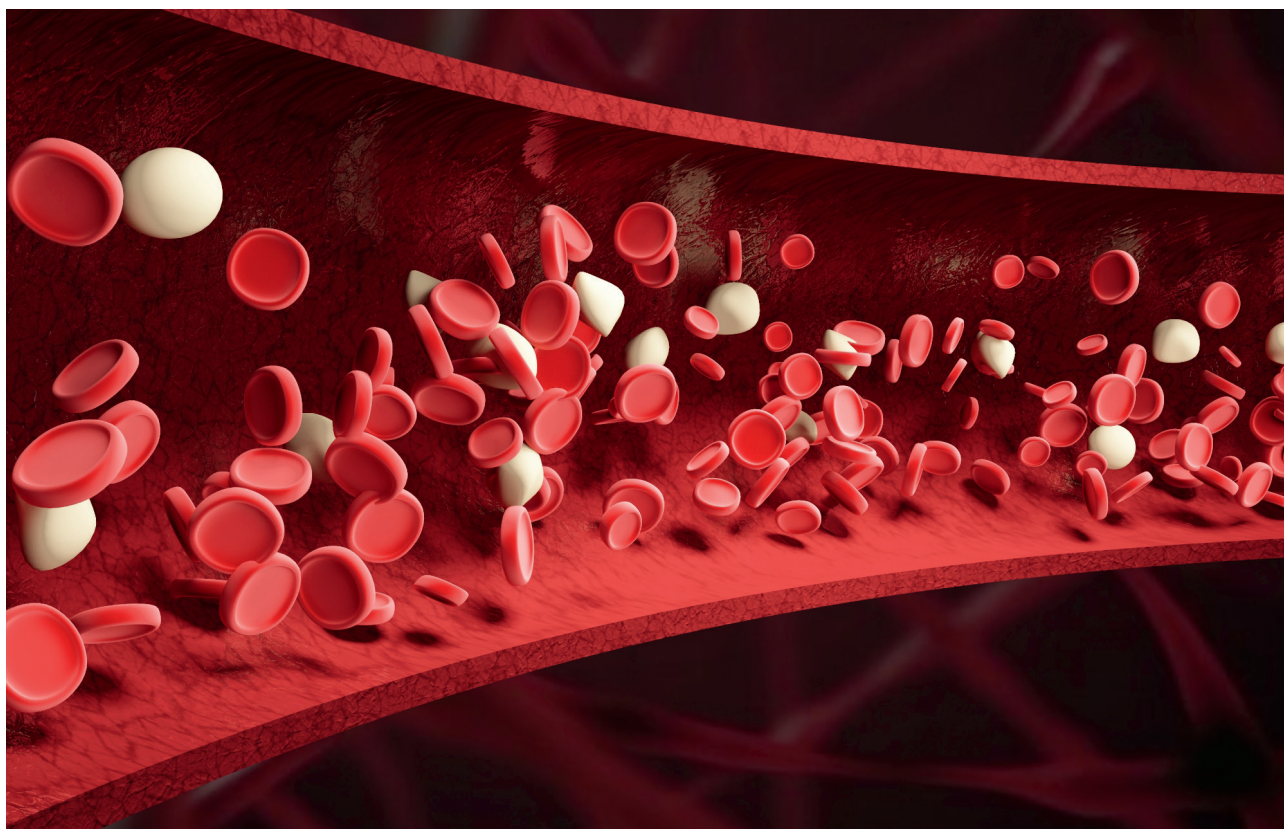
2.5 mg或3 mg，如果服用的剂量不是整片剂量，建议使用药片切割器分割药片，防止切割不均影响药效。

对于忘记服药的情况，如果漏服时间在4小时内，应尽快补上；若超过4小时，就不要补服了，第二天正常服药即可，千万不要在第二天服用双倍药量的药物。如果连续两天漏服，需按重新开始服药处理，或者立即就医咨询。

4.服用华法林为什么要定期抽血

华法林的治疗窗口很窄，使用剂量个体差异大。有的人服用半片就能有效抗凝，而有的人可能需要服用2片。为了实现有效抗凝治疗，找到适合个人的药物剂量，临床需要监测国际标准化比值（INR），以判断抗凝强度。

一般来说，INR值在2.0~3.0（瓣膜置换者因置换瓣膜不同，INR值要求也不同），华法林能达到最佳抗凝强度，且不会引发出血。INR值高于目标范围，会增加出血风险；INR值低于目标范围，则无法起到预防血栓的作用。



关于复查时间,门诊患者在剂量稳定前,建议数天至每周复查1次INR水平;剂量稳定后,可每月复查1次。服用华法林且INR稳定的患者,最长可以每3个月监测1次INR。

5.华法林有哪些不良反应

华法林的不良反应包括出血、急性血栓形成、骨质疏松和血管钙化等,其中出血最为常见。出血又分为轻微出血和严重出血:轻微出血表现为牙龈出血、鼻出血、皮肤黏膜瘀斑、月经过多等;严重出血包括肉眼血尿和消化道出血,甚至颅内出血。

如果发生轻微出血,且INR在目标范围内,无需立即停药或减量,应寻找出血原因并加强监测;若发生严重出血,则需要停用华法林,输注凝血酶原复合物逆转抗凝作用,并给予维生素K₁注射液5~10 mg。

6.其他注意事项

(1) 不同规格、厂家的药品不可随意调换

目前,国内的华法林有国产(2.5 mg)和进口(3 mg)两种规格,它们的制备工艺存在差异,不能等量换算。也就是说,同样剂量的进口华法林和国产华法林,抗凝效果并不完全相同。因此,建议长期服用华法林的患者尽量避免随意更换厂家。如果必须更换,应在医生或药师的指导下进行,并监测INR指标。

(2) 疗效影响因素多

除了遗传、环境因素,食物、药物、疾病和生理因素等都会影响华法林的抗凝作用。

①食物因素:有些食物可增强华法林的抗凝作用,如大蒜、生姜、葡萄柚等;而有些食物会减弱华法林的抗凝作用,如富含维生素K的新鲜蔬菜(菠菜、花菜、甘蓝)、猪肝、鱼肝油、人参等。那这些食物都不能吃吗?事实并非如此。华法林是通过拮抗维生素K发挥抗凝作用的,不同食物中的维生素K含量不同,可能会影响药效。但这并不意味着患者要刻意增加或避免食用这些食物,毕竟蔬菜、水果能提供其他营养成分,对身体健康很重要。所以,为了维持华法林抗凝疗效的稳定,患者应保持平衡、相对固定的膳食,不要轻易改变饮食结构或添加营养品,也不要特意偏食或禁食某种食物。

②药物因素:一些药物也会影响华法林的疗效。华法林与抗血小板药物(如阿司匹林、氯吡格雷、替格瑞洛等)合用,可能会增加出血风险。胺碘酮、氟康唑、



阿奇霉素、克拉霉素及莫西沙星等会增强华法林的作用,应尽量避免合用。如果必须合用,需要减少华法林的剂量。另外,卡马西平、利福平等可能会加速华法林的代谢,使其抗凝强度不足,此时需要增加华法林的剂量。因此,若没有医生的许可,患者在服药期间不可擅自服用其他药物。

③疾病生理因素:有些疾病也会对华法林的抗凝效果产生影响。例如,长期腹泻或呕吐、缺氧状态、甲状腺功能亢进、长期发热等,都会增强华法林的药效,需要根据疾病情况适时调整用药。建议患者就诊时,务必告知医生自己正在服用华法林,以便医生选择合适的治疗药物。

尽管越来越多的新型口服抗凝药物相继问世,但华法林凭借其广泛的临床数据支持,在某些情况下仍然是首选的抗凝药物。在未来一段时间内,华法林仍会在抗凝治疗领域占据一席之地,不会被完全替代。