

主动脉瓣机械瓣膜置换术后合并下肢动脉栓塞 抗凝治疗的药学监护

Pharmaceutical care for anticoagulation therapy following mechanical aortic valve replacement complicated by lower extremity arterial embolism

张微微^{1a,2,3}, 余康^{1b},
杨敏^{1b}, 王梓凝^{1a}

(1. 北京大学第一医院 a. 药剂科; b. 介入血管外科, 北京 100034; 2. 清华大学 北京清华长庚医院 临床药学科, 北京 102218; 3. 清华大学 化学工程系, 北京 100084)

ZHANG Wei - wei^{1a,2,3},
SHE Kang^{1b}, YANG Min^{1b},
WANG Zi - ning^{1a}

(1. a. Department of Pharmacy; b. Department of Interventional Vascular Surgery, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China; 2. Department of Clinical Pharmacy, Beijing Tsinghua Changgung Hospital, School of Clinical Medicine, Tsinghua Medicine, Tsinghua University, Beijing 102218, China; 3. Department of Chemical Engineering, Tsinghua University, Beijing 100084, China)

作者简介: 张微微(1983 -), 女, 主管药师, 主要从事临床药学及医工交叉研究

通信作者: 王梓凝, 副主任药师

Tel: (010) 83575892

E - mail: wangzining0904@126.com

摘要:目的 结合药物基因组学、药物相互作用及用药教育的综合药学服务为1例主动脉瓣膜置换术后下肢动脉栓塞患者提供及优化抗凝药物使用方案。方法 临床药师参与1例主动脉瓣机械瓣膜置换术后合并下肢动脉栓塞并进行紧急手术患者的抗凝治疗及用药监护, 通过对患者个体情况及病情特点进行分析, 同时结合指南、文献相关循证依据, 对患者围手术期抗凝方案进行指导, 同时对影响华法林作用的因素进行分析并优化其使用剂量。结果 患者下肢动脉栓塞好转出院, 后续随访良好。结论 本例报告为临床药师针对心脏机械瓣膜置换术后发生下肢动脉栓塞患者提供相关抗凝用药参考。

关键词: 华法林; 主动脉瓣机械瓣膜置换; 下肢动脉栓塞; 药学监护

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.24.013

中图分类号: R973 **文献标志码:** B

文章编号: 1001-6821(2025)24-3530-06

Abstract: Objective To provide anticoagulation recommendations and optimize pharmacotherapy for a patient with lower extremity arterial embolism following aortic valve replacement by integrating pharmacogenomics and drug - drug interactions with medication education. **Methods** A clinical pharmacist participated in the anticoagulation therapy and medication monitoring for a patient who underwent emergency surgery due to lower extremity arterial embolism after mechanical aortic valve replacement. Based on an analysis of the patient's individual condition and clinical characteristics, and with reference to guidelines and evidence - based literature, the clinical pharmacist guided the perioperative anticoagulation regimen. Factors influencing the effect of warfarin were also analyzed to optimize its dosage. **Results** The patient's lower extremity arterial embolism improved, and the patient was discharged with favorable follow - up outcomes. **Conclusion** This case provides a reference for clinical pharmacists in managing anticoagulation therapy for patients with lower extremity arterial embolism after mechanical heart valve replacement.

Key words: warfarin; mechanical prosthetic aortic valve replacement; lower extremity arterial embolism; pharmaceutical care

血栓栓塞是人工心脏瓣膜置换术后常见的并发症之一, 机械瓣膜的血栓形成风险高于生物瓣膜^[1-2]。研究显示, 即使进行了抗凝

治疗,主动脉瓣机械瓣膜置换术后早期血栓栓塞事件发生率也有 1.3%^[3],长期血栓栓塞事件(主要是脑血管事件)的发生率为每年 0.5%~1.0%^[1,4-5]。早期研究显示,下肢动脉栓塞患者中 14% 患有瓣膜性心脏病^[6],具体到主动脉瓣机械瓣膜置换术后发生下肢动脉栓塞的病例报道较少,相关抗凝方案需要结合患者个体情况综合考虑。本文通过针对 1 例主动脉瓣机械瓣膜置换术后下肢动脉栓塞患者的抗凝治疗进行分析,同时关注华法林使用过程中的调整策略,以期临床合理用药提供参考。

1 病例资料

1.1 主要症状

患者,女,45 岁,身高 160 cm,体重 60 kg,因“左下肢乏力伴麻木 12 h,发凉、刺痛 3 h”入院。患者 12 h 前上班时无诱因自觉左下肢乏力,表现为抬腿费力、走路不稳,伴左下肢各处皮肤麻木感,持续约 0.5 h 后自行缓解。10 h 前患者自觉乏力进行性加重,就诊神经内科急诊,完善颅脑磁共振成像、计算机断层扫描检查,诊断为急性脑血管病、短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)。3 h 前患者自觉左侧膝下发凉,伴左足背间歇性刺痛,下肢乏力较前加重,自行服用华法林钠片 4.5 mg 后再次就诊外科急诊,完善下肢计算机断层扫描血管造影(computed tomography angiography, CTA)后考虑下肢动脉血栓形成,为进一步治疗入院。患者既往多发性大动脉炎病史 12 年,长期服用甲氨蝶呤片 15 mg,每周六服用 1 次,泼尼松龙片 5 mg,每 2 天服用 1 次。6 年前于外院行主动脉瓣机械瓣膜(双叶瓣)伴升主动脉置换术(wheat 手术)及次全弓、升主动脉置换术,主动脉瘤切除伴人工血管置换,术后长期口服华法林钠片抗凝,平素维持国际标准化比值(international normalized ratio, INR)在 1.50 左右。近 3 月,患者诉因反复“感冒”,曾间断停用甲氨蝶呤片,华法林剂量变动频繁,期间 INR 波动在 1.25~1.79。骨质疏松病史 6 年,服用碳酸钙片 750 mg qd 联合骨化三醇胶丸 0.25 μg qd,因围绝经期症状服用替勃龙片 1.25 mg qd。低钾血症病史 6 年,服用氯化钾缓释片 0.5 mg qd。患者偶感眩晕,间断服用甲磺酸倍他司汀片每次 12 mg。

1.2 主要化验指标

入院当日凝血六项示:凝血酶原时间 13.10 s, INR 1.14,活化部分凝血酶时间 31.80 s,纤维蛋白原 1.81 g·L⁻¹,D-二聚体(D-Dimer, DD) 0.57 mg·L⁻¹ DDU,纤维蛋白(原)降解产物 5.16 mg·L⁻¹,凝血酶时间 16.60 s。血常规、肝肾功能检查未见异常。

1.3 入院诊断

入院诊断为左侧髂外动脉栓塞、左侧腘动脉栓塞、大动脉炎、主动脉瓣机械瓣置换状态、左侧椎动脉狭窄、缺血性脑血管病、短暂性脑缺血发作、骨质疏松。

2 主要诊疗与用药过程

2.1 主要查体症状

入院查体:体温 36.9℃,脉搏 72 time·min⁻¹,呼吸 18 次 times·min⁻¹,血压 124/72 mmHg。心前区无隆起,各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音,未闻及心包摩擦音。左侧股动脉、腘动脉、胫后动脉未触及,足背动脉搏动弱。右侧股动脉、腘动脉、胫后动脉、足背动脉均可触及。左下肢苍白,膝关节以下皮温减低,足部皮温明显减低。左小腿以下感觉功能大致正常,左膝关节、踝关节、足趾运动功能减退。右下肢未见苍白,活动、肌力可。

2.2 治疗过程

患者入院后在华法林钠片 4.5 mg qd, po,基础上加用依诺肝素钠注射液 0.4 mL(4 000 AXaIU) sc, q12 h 抗凝治疗。入院第 2 天患者在局部麻醉下行“经皮左下肢动脉取栓术、动脉球囊扩张成形术”。手术采用双侧股动脉入路,经造影证实患者左侧髂动脉及股腘动脉多发血栓形成。先行处理左侧病变过程中发现右侧腘动脉急性栓塞,依次经右入路“翻山”对左髂股动脉进行血栓抽吸;经左入路对右腘胫动脉行机械血栓切除及球囊扩张;并对左腘胫动脉行机械血栓切除及球囊扩张。最终造影显示患者双侧下肢靶血管血流均恢复通畅。术中应用肝素钠注射液 5 000 U iv st 抗凝。患者术后继续使用华法林钠片联合依诺肝素钠注射液抗凝方案,剂量同前。INR 波动在 1.40~1.41。完善基因检测后提示结果为 VKORC1-1639GG, CYP2C9 *1*1(AA)调整华法林至 5.25 mg qd, po, 3 d 后继续增至 6 mg, qd, po, 在入院第 9 d 患者 INR 达到目标治疗范围,遂停用依诺肝素钠注射液,继续应用华法林钠片抗凝治疗。入院第 10 d 患者病情好转出院。

2.3 治疗后化验指标

入院第 9 d INR 为 2.06。入院第 3 天自身抗体谱检测示:抗核抗体阳性,胞浆型 1:100,其他自身抗体检测未显示异常。遗传性易栓症筛查均为阴性。入院第 4 d(术后第 2 d)下肢彩超示:双下肢动脉、静脉管腔未见明显狭窄,未见血栓,血流波谱未见明显异常。

3 讨论

我国瓣膜置换术后栓塞发生率为 0.3%~1.48%^[7]。

瓣膜周围血栓形成可导致卡瓣等急性瓣膜功能障碍,血栓脱落在右心系统可引起肺动脉栓塞,脱落在左心系统可导致脑动脉、肾动脉、肢体动脉等体循环栓塞,极个别主动脉瓣血栓脱落可导致冠状动脉栓塞^[8-9]。经过梳理国内外相关文献,当前主动脉瓣机械瓣膜置换术后发生下肢动脉栓塞的病例报道较为罕见,仅发现1例类似病例报道。KAMATH等^[10]报道了1例机械性主动脉瓣置换术后出现短暂性脑缺血发作,随后又发生双下肢栓塞缺血的病例。作者分析该例患者 INR 持续低于治疗范围可能是导致其栓塞事件发生的主要原因,由于多次手术取栓未成功,患者不得不进行截肢手术。本例患者同样存在华法林抗凝强度不足、抗凝药物依从性不佳的问题。除此之外,本例患者还合并多发性大动脉炎。该疾病是一种累及大动脉的慢性非特异性炎症,可以发生在主动脉生长的任何部位以及主要分支,主要表现包括全身症状,血管病变如管壁增厚、管腔狭窄或闭塞、动脉瘤形成以及相应血供脏器的缺血等^[11-12]。由于血小板 P-选择素及血浆血栓素 B2 水平升高、6-酮-前列腺素 F1 α 水平降低,大动脉炎患者往往存在高凝状态^[13]。但本例患者近期动脉炎控制较为稳定,不能单一使用大动脉炎解释此次血栓事件的发生。药师通过会诊发现该例患者在抗凝药物使用过程中有着较为突出的干预要点,具体详见下述分析。

3.1 患者围手术期抗凝方案的合理性分析

本例患者为主动脉瓣机械瓣膜置换术后同时合并下肢动脉栓塞的患者。下肢动脉栓塞会导致急性下肢动脉缺血。目前,国内外指南针对该类疾病均推荐基于急性肢体缺血临床分期即卢瑟福(Rutherford)分型进行治疗^[14-15]。根据《中国血栓性疾病防治指南》及《中国急性血栓性疾病抗栓治疗共识》,对于急性下肢动脉缺血患者在排除抗凝禁忌后首先要启动抗凝治疗,通常选择肝素或低分子肝素^[15-16]。用法用量方面,上述指南及专家共识尚无具体推荐意见,2024年由美国心脏病学会/美国心脏学会联合其他多个权威学术组织共同发布的《下肢外周动脉疾病管理指南》建议静脉给予治疗剂量的肝素抗凝^[14]。除了抗凝治疗,针对急性下肢动脉缺血患者目前指南还建议根据患者的 Rutherford 分型进行溶栓、机械血栓清除、局部溶栓或手术切开取栓等方式复通血流。该例患者 Rutherford 分型为 II b 类,指南推荐首选手术切开取栓^[15]。并在围术期应维持一定强度的抗凝。

下肢动脉手术取栓出血存在一定风险,欧洲心脏病学会指南建议应用房颤抗凝治疗出血风险评估系统[hypertension, abnormal renal/liver function, stroke,

bleeding history or predisposition, labile INR, elderly (>65), drugs/alcohol concomitantly, HAS-BLED] 评分或其他外科手术出血风险评分对患者出血风险进行评价^[17]。该患者 HAS-BLED 评分为 2 分,出血风险不高。此外,考虑到患者术前长期服用华法林但 INR 未达标,近期发生血栓事件,因此需要给予治疗剂量的抗凝药物,该患者使用依诺肝素(4 000 AXaIUs q12 h)抗凝,剂量偏低。

对于急性肢体动脉缺血血管复通后的维持治疗,指南推荐根据病因采取相应的抗凝或者抗血小板治疗^[15]。对于该例患者来说,其病因可能主要与机械瓣膜置换术后抗凝不达标相关,因此后续仍需长期应用华法林抗凝并维持 INR 控制在治疗范围内,如 INR 2.0~3.0。从肝素类药物抗凝过渡到口服 VKA 抗凝,一般需重叠使用持续至少 5 d,且需要 INR 达标后才能停用肝素类药物^[18]。为了保证患者达到抗凝目标,临床药师建议患者术后应用华法林重叠依诺肝素至 INR 达 2.0 后再停用依诺肝素。在此期间,严密监测患者 INR 及其他凝血相关检验指标。最终患者 INR 达标并平稳度过了围手术期,未再发生血栓和出血相关事件。

3.2 患者 INR 波动原因分析以及应对策略

虽然直接口服抗凝药(direct oral anticoagulants, DOACs)在越来越多的血栓栓塞性疾病中得到广泛应用,但目前欧洲及美国相关最新指南对于心脏机械瓣膜置换术后的患者仍推荐使用维生素 K 拮抗剂类抗凝^[19-20]。我国《心脏瓣膜外科抗凝治疗中国专家共识》^[21]中对于双叶或新一代主动脉瓣机械瓣置换术后患者,若无其他栓塞风险存在,也建议华法林终身抗凝,目标 INR 范围为 1.8~2.5。对于机械瓣置换术后合并有其他血栓高危风险者(如房颤、既往栓塞病史、左心功能低下、高凝状况等),则建议目标 INR 范围为 2.0~3.0。本例患者为主动脉瓣机械瓣膜置换术后,合并多发性大动脉炎,本次入院前发生了下肢动脉栓塞,因此华法林治疗期间 INR 目标建议为 2.0~3.0。然而,该患者入院后即使给予高于常规推荐剂量的华法林(4.5 mg qd),其 INR 值仍未达标。临床药师追溯患者既往 INR 监测结果,发现其治疗窗内时间百分比(time in the therapeutic range, TTR)仅为 10%,在这种情况下,临床药师通过逐一分析了可能影响 INR 及华法林作用的因素,并针对其抗凝方案进行了优化。

华法林和 INR 之间剂量-反应关系受营养状况(包括维生素 K 摄入量)、用药依从性、遗传变异、药物

相互作用、吸烟及饮酒、肝肾功能及心脏功能、代谢亢进状态等多个因素影响^[22-23]。通过与患者交流,临床药师发现该患者平素饮食规律,营养状况可;否认吸烟及饮酒;肝肾功能及心脏功能无异常;不存在代谢亢进情况。用药依从性方面,该患者因担心 INR 升高后出血,会根据 INR 监测结果自行调整华法林剂量并倾向于将 INR 调整为较低的范围,由此可见其存在用药误区,导致客观用药依从性较差的结果。合并用药方面,临床药师针对患者用药进行逐一分析,发现甲氨蝶呤、泼尼松龙及替勃龙与华法林合用时均可能导致 INR 升高。既往病例报告显示部分患者在接受华法林及甲氨蝶呤联合治疗时,出现了凝血酶原时间延长和轻微出血的现象^[24],然而其具体机制尚未完全阐明。多项研究也报道了泼尼松与华法林联合使用会使 INR 升高^[25-28],但其具体机制也尚未明确。在一项针对绝经后女性的临床研究中,与安慰剂组相比,华法林治疗稳定后(基线 INR 为 1.4~2)联合使用替勃龙(每日 2.5 mg,持续 21 d)可使 INR 平均增加 0.4,并降低了凝血因子 II、VII、VIIa 和 X 的循环浓度^[29]。另外一项研究也证实了在华法林治疗患者中开始使用替勃龙后,其 INR 升高且华法林需求剂量降低^[30]。既往研究显示,替勃龙有可能通过增强纤维蛋白溶解活性和/或降低凝血因子浓度或功能来增强抗凝药物的效果^[31-35]。因此,在与华法林联合使用这些药物时需要密切监测患者的 INR 值,在调整华法林剂量时也需要谨慎地从小剂量逐步增加。

遗传变异方面,该患者华法林相关基因检测结果为 VKORC1 - 1639GG, CYP2C9 *1 *1 (AA)。野生型 VKORC1 G/G 在中国汉族人群中的平均分布仅为 2.36%,与携带突变基因型 (AA/AG) 患者相比,携带野生型 VKORC1 - 1639GG 的患者所需的华法林剂量更高;患者另外一个基因 CYP2C9 的基因型为 *1 *1 (AA),该基因型在中国汉族人群的平均分布为 91%,与携带 *3 突变基因的患者相比,携带 CYP2C9 *1 纯合子的患者需要更高剂量的华法林才能达到相同的抗凝效果^[36]。VKORC1 可以解释约 30%~51.9% 的华法林剂量差异,而 CYP2C9 则可以解释 12%~22.8% 的华法林剂量差异^[37-38]。根据 2019 年美国食品药品监督管理局修订华法林说明书,该患者基因型建议的起始剂量为 5~7 mg^[39]。

结合该患者情况,患者后续仍需长期服用甲氨蝶呤、泼尼松龙、替勃龙,这些药物可能会引起 INR 升高以及华法林抗凝作用增强,需要相对降低华法

林剂量;但患者华法林相关基因型提示需要较常规更高的剂量才能达到抗凝效果,综合考虑以上因素,考虑患者目前合并用药品种和剂量较为稳定,临床药师建议先将华法林剂量调整到每次 5.25 mg 并密切监测 INR,后续再根据 INR 检测结果继续调整华法林剂量。为了保证华法林剂量调整期间的抗凝效果,建议在 INR 达标之前继续应用低分子肝素治疗。同时向患者讲述使用华法林的重要性及其 INR 治疗目标、监测频率、药物食物相互作用、漏服的应对方法等。针对患者依从性不佳的情况,临床药师向患者着重强调了不建议患者自行调整药物以及自行停药,建议患者记录 INR 监测结果,确保 TTR > 65% (理想情况下 > 70%),同时记录用药漏服次数、INR 监测时间以便医生评估漏服率和 INR 监测按时完成率。

本例患者是 1 例主动脉瓣机械瓣膜置换术后又新发急性左下肢动脉栓塞同时需要紧急手术取栓的患者。在本例患者的治疗过程中,临床药师在围手术期期间临床药师参与抗凝方案的调整,包括依诺肝素与华法林重叠使用确保 INR 达标后再予停用、针对华法林剂量进行调整等;同时对患者 INR 不达标的情况进行了深入分析并采取了相应的应对策略,并针对患者既往华法林使用依从性、合并用药、遗传多态性、饮食情况、疾病情况等详细分析,通过调整华法林的剂量最终使患者 INR 在短时间内达标并出院,后续随访患者胫后动脉波动良好,未再出现跛行症状,TTR 达到了 80%,实现了抗凝治疗的安全有效。

参考文献:

- [1] OTTO C M, NISHIMURA R A, BONOW R O, *et al.* 2020 ACC/AHA guideline for the management of patients with valvular heart disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on clinical practice guidelines [J/OL]. *Circulation*, 2021, 143(5):e72—e227. 2020 - 12 - 17 [2025 - 10 - 12]. https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000932?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%20pubmed.
- [2] 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):661—687.
- [3] ALLOU N, PIEDNOIR P, BERROËTA C, *et al.* Incidence and risk factors of early thromboembolic events after mechanical heart valve replacement in patients treated with intravenous unfractionated heparin [J]. *Heart*, 2009, 95(20):1694—1700.
- [4] CANNegieter S C, ROSENDAAL F R, BRIËT E. Thromboembolic and bleeding complications in patients with

- mechanical heart valve prostheses [J]. *Circulation*, 1994, 89(2): 635—641.
- [5] CANNEGIETER S C, ROSENDAAL F R, WINTZEN A R, *et al.* Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves [J]. *N Engl J Med*, 1995, 333(1):11—17.
- [6] BECQUEMIN J P, KOVARSKY S. Arterial emboli of the lower limbs: Analysis of risk factors for mortality and amputation. Association Universitaire de Recherche en Chirurgie [J]. *Ann Vasc Surg*, 1995, 9 Suppl: S32—38. 1995 - 12 - 31 [2025 - 10 - 12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8688307/>.
- [7] AAGAARD J, TINGLEFF J, HANSEN C N, *et al.* Twelve years' clinical experience with the CarboMedics prosthetic heart valve [J]. *J Heart Valve Dis*, 2001, 10(2):177—184.
- [8] 林曦, 王晓武. 主动脉瓣置换术后并发冠状动脉栓塞引起心源性休克1例 [J]. 岭南心血管病杂志, 2012, 18(1):62—63.
- [9] 夏彬凤, 王琳, 崔明月, 等. Bentall 术后冠状动脉血栓栓塞致急性心肌梗死一例 [J]. 中华心血管病杂志, 2020, 48(11): 977—979.
- [10] KAMATH S, ULHAQUE A, ALI R, *et al.* Critical limb ischemia in a young patient with a mechanical aortic valve leading to bilateral above - knee amputation [J]. *Cureus*, 2021, 13(5):e15046. 2021 - 05 - 15 [2025 - 10 - 12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34150397/>.
- [11] 王刚, 管圣, 唐加热克, 等. 多发性大动脉炎的临床诊断及治疗进展 [J]. 血管与腔内血管外科杂志, 2023, 9(7):829—835.
- [12] 国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心(北京协和医院), 中国医师协会风湿免疫专科医师分会血管炎学组, 海峡两岸医药卫生交流协会风湿免疫病学专业委员会血管炎学组, 等. 中国大动脉炎诊疗指南(2023) [J]. 中华内科杂志, 2024, 63(2): 132—152.
- [13] DE SOUZA A W, MACHADO N P, PEREIRA V M, *et al.* Antiplatelet therapy for the prevention of arterial ischemic events in takayasu arteritis [J]. *Circ J*, 2010, 74(6):1236—1241.
- [14] GORNIK H L, ARONOW H D, GOODNEY P P, *et al.* 2024 ACC/AHA/AACVPR/APMA/ABC/SCAI/SVM/SVN/SVS/SIR/ VESS guideline for the management of lower extremity peripheral artery disease: A report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Joint Committee on clinical practice guidelines [J/OL]. *Circulation*, 2024, 149(24):e1313 - e1410. 2024 - 06 - 11 [2025 - 10 - 12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38743805/>.
- [15] 《中国血栓性疾病防治指南》专家委员会. 中国血栓性疾病防治指南 [J]. 中华医学杂志, 2018, 98(36):2861—2888.
- [16] 中国医药教育协会急诊医学分会, 中华医学会急诊医学分会心脑血管学组, 急性血栓性疾病急诊专家共识组. 中国急性血栓性疾病抗栓治疗共识 [J]. 中国急救医学, 2019, 39(6): 501—531.
- [17] ABOYANS V, RICCO J B, BARTELINK M E L, *et al.* 2017 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS) [J]. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2018, 71(2): 111.
- [18] AGENO W, GALLUS A S, WITKOWSKY A, *et al.* Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed; American College of Chest Physicians Evidence - Based Clinical Practice Guidelines [J]. *Chest*, 2012, 141(2 Suppl):e44S—e88S. 2022 - 01 - 23 [2025 - 10 - 12]. [https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692\(12\)60119-6/fulltext](https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(12)60119-6/fulltext)
- [19] PRAZ F, BORGER M A, LANZ J, *et al.* 2025 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease [J]. *Eur Heart J*, 2025, 46(44):4635—4736.
- [20] OTTO C M, NISHIMURA R A, BONOW R O, *et al.* 2020 ACC/AHA guideline for the management of patients with valvular heart disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on clinical practice guidelines [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77(4):e25 - e197. 2021 - 02 - 02 [2025 - 10 - 12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33332149/>.
- [21] 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.
- [22] MA W, LI H, DONG L, *et al.* Warfarin maintenance dose prediction for Chinese after heart valve replacement by a feedforward neural network with equal stratified sampling [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):13778.
- [23] ZHOU L, DING Y, GAO Y, *et al.* Genetic influence on bleeding and over - anticoagulation risk in patients undergoing warfarin treatment after heart valve replacements [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2020, 16(1):1—9.
- [24] SEIFTER E J, BROOKS B J J R, URBA W J. Possible interactions between warfarin and antineoplastic drugs [J]. *Cancer Treat Rep*, 1985, 69(2):244—245.
- [25] RUUD E, HOLMSTRØM H, BERGAN S, *et al.* Oral anticoagulation with warfarin is significantly influenced by steroids and CYP2C9 polymorphisms in children with cancer [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2008, 50(3):710—713.
- [26] DOWD M B, VAVRA K A, WITT D M, *et al.* Empiric warfarin dose adjustment with prednisone therapy. A randomized, controlled trial [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2011, 31(4):472—477.
- [27] HAZLEWOOD K A, FUGATE S E, HARRISON D L. Effect of oral corticosteroids on chronic warfarin therapy [J]. *Ann Pharmacother*, 2006, 40(12):2101—2106.
- [28] PENG T R, LEE L L, WU T W. Interactions between warfarin and prednisolone: A case report [J]. *Am J Ther*, 2017, 24(4):e494. 2017 - 08 - 31 [2025 - 10 - 12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27849633/>.
- [29] ELBERS J, HAGELUKEN C, WADHAM A. Tibolone (Livial) enhances warfarin - induced anticoagulation in postmenopausal women [J]. *Maturitas*, 2007, 56(1):94—100.
- [30] MCLINTOCK L A, DYKES A, TAIT R C, *et al.* Interaction between hormone replacement therapy preparations and oral anticoagulant therapy [J]. *Bjog*, 2003, 110(8):777—779.
- [31] CORTES - PRIETO J. Coagulation and fibrinolysis in post - menopausal women treated with Org OD 14 [J]. *Maturitas*, 1987, 9

- (Suppl 1):67—72.
- [32] WINKLER U H, ALTKEMPER R, KWEE B, *et al.* Effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy on parameters in the clotting cascade: A multicenter, double-blind, randomized study [J]. *Fertil Steril*, 2000, 74(1):10—19.
- [33] PERRONE G, CAPRI O, GALOPPI P, *et al.* Effects of either tibolone or continuous combined transdermal estradiol with medroxyprogesterone acetate on coagulatory factors and lipoprotein (a) in menopause [J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2009, 68(1):33—39.
- [34] EILERTSEN A L, SANDVIK L, MOWINCKEL M C, *et al.* Differential effects of conventional and low dose oral hormone therapy (HT), tibolone, and raloxifene on coagulation and fibrinolysis [J]. *Thromb Res*, 2007, 120(3):371—379.
- [35] OSMANAĞAOĞLU M A, OSMANAĞAOĞLU S, OSMANAĞAOĞLU T, *et al.* Effect of different preparations of hormone therapy on lipid and glucose metabolism, coagulation factors, and bone mineral density in overweight and obese postmenopausal women [J]. *Fertil Steril*, 2005, 84(2):384—393.
- [36] 张进华, 刘茂柏, 蔡铭智, 等. 模型引导的华法林精准用药: 中国专家共识(2022 版) [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2022, 27(11):1201—1212.
- [37] 黄盛文, 向道康, 吴海丽, 等. 五种基因多态性对华法林用量个体差异影响的研究 [J]. *中华医学遗传学杂志*, 2011, 28(6):661—665.
- [38] TAKEUCHI F, MCGINNIS R, BOURGEOIS S, *et al.* A genome-wide association study confirms VKORC1, CYP2C9, and CYP4F2 as principal genetic determinants of warfarin dose [J/OL]. *PLoS Genet*, 2009, 5(3):e1000433. 2009-03-20 [2025-10-12]. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2652833/>.
- [39] JOHNSON J A, 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. (收稿日期 2025-10-15)

· 科学文摘 ·

每周一次使用 pemvidutide 对比安慰剂治疗代谢功能障碍相关脂肪性肝炎的安全性及有效性 (IMPACT 研究): 一项多中心、随机、双盲、2b 期研究

引自: NOUREDDIN M, HARRISON SA, LOOMBA R, *et al.* Safety and efficacy of weekly pemvidutide versus placebo for metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (IMPACT): 24-week results from a multicentre, randomised, double-blind, phase 2b study. *Lancet*, 2025, 406(10520):2644—2655.

Pemvidutide 在治疗代谢功能障碍相关脂肪性肝炎方面展现出潜力。本研究旨在评估该药治疗 24 周后对肝脏纤维化分期为 F2 或 F3 期代谢功能障碍相关脂肪性肝炎 (metabolic dysfunction-associated steatohepatitis, MASH) 患者的 MASH 缓解及纤维化改善效果。

IMPACT 研究是一项正在进行的为期 48 周的国际多中心、随机、双盲、安慰剂对照 2b 期试验, 入组对象为经活检确诊的 MASH 伴 F2 或 F3 期肝纤维化患者。来自美国和澳大利亚 83 个中心的患者按 1:2:2 比例随机分配至每周一次皮下注射 pemvidutide 组 (1.2 mg 或 1.8 mg, 无需剂量递增) 或安慰剂组。双重主要终点为意向治疗人群在 24 周时实现 MASH 缓解且纤维化未恶化, 或肝纤维化至少改善一个分期且 MASH 未恶化。自 2023 年 7 月 27 日至 2025 年 4 月 29 日, 共筛查 1 557 例患者, 最终 212 例患者纳入研究, 其中安慰剂组、1.2 mg pemvidutide 组和 1.8 mg pemvidutide 组患者例数分别为 86 例、41 例和 85 例。安慰剂组、1.2 mg pemvidutide 组和 1.8 mg pemvidutide 组患者 MASH 缓解且纤维化未恶化率分别为 20% (18 例/86 例)、58% (24 例/41 例) 和 52% (45 例/86 例); 3 组纤维化改善且 MASH 未恶化率分别为 28% (24 例/86 例)、33% (13 例/41 例) 和 36% (30 例/85 例); 3 组不良事件报告率分别为 67% (58 例/86 例)、78% (32 例/41 例) 和 81% (69 例/85 例) 报告不良事件; 其中绝大多数为轻度或中度。Pemvidutide 耐受性良好, 1.2 mg pemvidutide 组 41 例患者中无因不良事件停药者, 1.8 mg pemvidutide 组 85 例患者中 1 例 (1%) 停药, 安慰剂组 86 例患者中 2 例 (2%) 停药。

Pemvidutide 治疗在 24 周时达到了 MASH 缓解且纤维化未恶化的主要终点, 但未在同一时间点达到纤维化改善且 MASH 未恶化的另一主要终点。目前正计划开展更长疗程的后续试验。