

# 心脏瓣膜置换术后国际标准化比值与华法林对映体血浆浓度及给药剂量的相关性研究<sup>△</sup>

朱君荣<sup>1\*</sup>, 陈鑫<sup>2</sup>, 洪鲜花<sup>1</sup>, 朱余兵<sup>1</sup>, 陶宜富<sup>3#</sup> (1.南京医科大学附属南京医院药剂科, 南京 210006; 2.南京医科大学附属南京医院心胸外科, 南京 210006; 3.南京市药品集中采购托管中心, 南京 210019)

中图分类号 R965 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)30-4195-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.30.06

**摘要** 目的:探讨心脏瓣膜置换术后国际标准化比值(INR)与华法林对映体血浆浓度及给药剂量的相关性。方法:监测176例心脏机械瓣膜置换术后接受华法林抗凝治疗的患者各时间点给药剂量、*R*-华法林和*S*-华法林血浆浓度及INR,观察INR与华法林对映体血浆浓度及单位体质量给药剂量的相关性。结果:所有患者给药剂量在24~288 h时均显著高于0 h时,差异均有统计学意义( $P < 0.001$ );96 h后患者给药剂量在一定范围内上下波动,较96 h时差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。*R*-华法林、*S*-华法林平均血浆浓度变化趋势一致,108 h后对映体血浆浓度在一定范围内上下波动,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。INR在12 h时较0 h时比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),在36 h时显著上升,之后一直上升,至108 h后在一定范围内上下波动,较108 h时差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。INR与华法林单位体质量给药剂量60 h时相关系数 $> 36$  h时 $> 12$  h时,且具有相关性( $P < 0.001$ );华法林血浆浓度与给药剂量在12、36、60 h时均有一定相关性( $P < 0.001$ )。结论:华法林对映体血浆浓度与单位体质量给药剂量的相关性强于INR与单位体质量剂量的相关性,在同其他凝血指标相结合时,可能有助于华法林的剂量管理。

**关键词** 华法林;对映体;血浆浓度;国际标准化比值;剂量;相关性

## Study on the Correlation between International Normalized Ratio with Plasma Concentration of Warfarin Enantiomer and Dose Density after Cardiac Valve Replacement

ZHU Jun-rong<sup>1</sup>, CHEN Xin<sup>2</sup>, HONG Xian-hua<sup>1</sup>, ZHU Yu-bing<sup>1</sup>, TAO Yi-fu<sup>3</sup> (1.Dept. of Pharmacy, Nanjing Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing 210006, China; 2.Dept. of Cardiovascular, Nanjing Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing 210006, China; 3.Centralized Procurement of Drugs Managed Center of Nanjing, Nanjing 210019, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To discuss the correlation between International Normalized Ratio (INR) with concentration of warfarin enantiomer and dose density after cardiac valve replacement. METHODS: The plasma concentration of *R*-warfarin or *S*-warfarin, dose of unit weight and INR of 176 patients with anticoagulation after cardiac valve replacement in each time point were monitored, and the correlation of INR and warfarin plasma concentration or dose was observed. RESULTS: Doses of all patients in 24-288 h were significantly higher than 0 h, the differences were statistically significant ( $P < 0.001$ ), the dose was fluctuated within a certain range after 96 h, and compared with 96 h, there were no significant differences ( $P > 0.05$ ). Average plasma concentration of *R*-warfarin or *S*-warfarin had consistent trend, plasma concentration of enantiomers was fluctuated within a certain range after 108 h, there were no significant differences ( $P > 0.05$ ). Compared with 0 h, there was no significant difference when INR was 12 h ( $P > 0.05$ ), it increased significantly in 36 h and had been increasing, then fluctuated within a certain range after 108 h, compared with 108 h, there were no significant differences ( $P > 0.05$ ). The correlation coefficient between INR and unit weight dose of warfarin in 60 h  $> 36$  h  $> 12$  h, it showed correlation ( $P < 0.001$ ). There was certain correlation between plasma concentration of warfarin and dose density in 12, 36 and 60 h. CONCLUSIONS: The correlation between plasma concentration of warfarin and unit weight dose is stronger than the correlation between INR and unit weight dose. When combined with other coagulation, it may help to manage warfarin dose.

**KEYWORDS** Warfarin; Enantiomer; Plasma concentration; INR; Dose; Correlation

华法林为口服香豆素类抗凝药,已被广泛应用于心脏瓣膜置换术后患者的长期抗凝治疗,但由于其剂量-效应的个体差异较大,用药期间需密切监测凝血指标,以防止抗凝不足或

抗凝过量。近年来,已有不少学者进行华法林血浆浓度的测定以探讨其在抗凝监测中的意义,但所得浓度与国际标准化比值(INR)相关性的结果并不一致<sup>[1-4]</sup>。为此,笔者通过监测176例心脏瓣膜置换术后接受华法林抗凝治疗患者各时间点给药剂量、*R*-华法林和*S*-华法林血浆浓度及INR,观察INR与华法林对映体血浆浓度及给药剂量的相关性,为进一步明确华法林的量效关系、提高临床用药的安全性和有效性提供参考。

△基金项目:南京市科技发展计划项目(No.201402050)

\*副主任药师。研究方向:临床药学。电话:025-87726287

#通信作者:主任药师。研究方向:临床药学、药事管理。电话:025-86275063。E-mail:taoyifu@126.com

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

选取2013年10月—2014年4月我院行心脏机械瓣膜置换手术的患者176例,男性82例,女性94例;年龄( $55.63 \pm 12.72$ )岁;体质量( $63.83 \pm 10.67$ )kg;置换单个瓣膜135例,双瓣膜41例;术前心功能1级5例,2级64例,3级98例,4级9例;合并左房血栓14例,合并房颤68例。本研究方案经我院医学伦理委员会批准,所有患者均签署了知情同意书。

### 1.2 治疗方法

所有患者于术后第2天或第3天开始口服华法林钠片(上海信谊九福药业有限公司,规格:2.5 mg/片),首次剂量1.25~2.5 mg,每日1次。根据瓣膜种类等情况服用6个月或更长时间。

### 1.3 样本采集和INR测量

所有患者于服药12 h后采集肘静脉血2 ml,采用凝固法测量INR(日本希森美康CA7000型凝血分析仪),并根据患者INR变化情况调整给药剂量及下一次采集肘静脉血的时间点。

### 1.4 华法林对映体血浆浓度测定

采用高效液相色谱法测定华法林对映体血浆浓度,华法林对照品由美国Sigma试剂公司提供。色谱条件:色谱柱为Chiralomix SA手性色谱柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm)(苏州赛芬科技有限公司);柱温为室温;流动相为乙醇-正己烷(20:80, V/V);流速为1 ml/min;检测波长为308 nm。

### 1.5 统计学方法

采用SPSS 19.0统计软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两个独立样本间采用Mann-Whitney U检验,两个配对样本间采用Wilcoxon符号秩检验,应用Spearman进行相关系数分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各时间点华法林平均给药剂量比较

所有患者给药剂量在24~288 h时均显著高于0 h时,差异均有统计学意义( $P < 0.001$ );96 h后患者给药剂量在一定范围内上下波动,较96 h时差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),基本稳定,详见表1。

表1 各时间点华法林平均给药剂量比较( $\bar{x} \pm s, n = 176$ )

Tab 1 Comparison of dose at each time point( $\bar{x} \pm s, n = 176$ )

给药时间,h	给药剂量,mg/d
0	1.552 ± 0.495
24	1.761 ± 0.505*
48	1.921 ± 0.535*
72	1.932 ± 0.638*
96	1.965 ± 0.777*
120	1.915 ± 0.905**
144	1.990 ± 0.878**
168	1.959 ± 0.893**
192	2.045 ± 0.914**
216	2.081 ± 0.872**
240	2.103 ± 0.850**
264	1.840 ± 0.879**
288	1.895 ± 0.815**

注:与0 h时比较,\* $P < 0.001$ ;与96 h时比较,\*\* $P > 0.05$

Note:vs.0 h,\* $P < 0.001$ ;vs.96 h,\*\* $P > 0.05$

### 2.2 各时间点华法林对映体血浆浓度

R-华法林、S-华法林平均血浆浓度变化趋势一致,108 h后

对映体血浆浓度在一定范围内上下波动,较108 h时差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),基本稳定,详见图1。

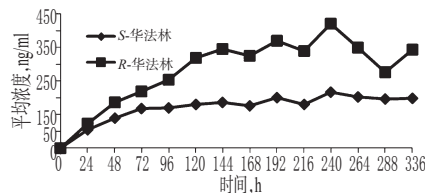


图1 各时间点华法林对映体血浆浓度变化( $n = 176$ )

Fig 1 Charge of plasma concentration of warfarin enantiomer at each time point( $n = 176$ )

### 2.3 各时间点INR变化

INR在12 h时较0 h时比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),在36 h时显著上升,之后一直上升,至108 h后在一定范围内上下波动,且较108 h时差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),基本稳定,详见图2。

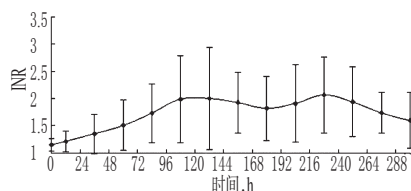


图2 各时间点INR变化( $n = 176$ )

Fig 2 Change of INR values at each time point( $n = 176$ )

### 2.4 华法林对映体血浆浓度与INR的相关性

INR与服药60 h时的R-华法林浓度相关( $P < 0.05$ ),与服药36、60、108、228 h时的S-华法林浓度相关( $P < 0.05$ ),与其他给药时间点华法林对映体血浆浓度不相关( $P > 0.05$ ),详见表2。

表2 华法林对映体血浆浓度与INR的相关性( $n = 176$ )

Tab 2 Correlation between the plasma concentration of warfarin enantiomer and INR( $n = 176$ )

给药时间,h	R-华法林血浆浓度与INR相关系数	P	S-华法林血浆浓度与INR相关系数	P
36	0.154	0.329	0.374	0.017
60	0.481	0.011	0.618	0.001
108	0.190	0.228	0.339	0.028
228	0.370	0.293	0.636	0.048

### 2.5 华法林单位体质量给药剂量与INR相关性

对住院期间INR未达稳态的患者进行华法林单位体质量给药剂量与INR的相关性研究,结果发现,INR与华法林单位体质量给药剂量60 h时相关系数 $> 36$  h时 $> 12$  h时,且具有相关性( $P < 0.001$ ),详见表3。

表3 华法林单位体质量给药剂量与INR的相关性( $n = 104$ )

Tab 3 Correlation between unit weight dose and INR( $n = 104$ )

给药时间	相关系数	P
12 h时	0.195	$< 0.001$
36 h时	0.226	$< 0.001$
60 h时	0.289	$< 0.001$

### 2.6 华法林对映体血浆浓度与单位体质量给药剂量的相关性

对住院期间INR未达稳态的患者进行华法林对映体血浆浓度与单位体质量给药剂量的相关性研究,结果发现,R-华法林、S-华法林血浆浓度与12、36、60 h时的单位体质量给药剂量均有一定的相关性( $P < 0.001$ ),详见表4。

表4 华法林对映体血浆浓度与单位体质量给药剂量的相关性( $n=104$ )

Tab 4 Correlation between the plasma concentration of warfarin enantiomer and unit weight dose( $n=104$ )

给药时间	R-华法林血浆浓度与单位体质量给药剂量的相关系数	P	S-华法林血浆浓度与单位体质量给药剂量的相关性系数	P
12 h时	0.591	<0.001	0.483	<0.001
36 h时	0.569	<0.001	0.509	<0.001
60 h时	0.471	<0.001	0.468	<0.001

### 3 讨论

本研究结果显示,华法林给药剂量在96 h后趋于稳定,华法林对映体血浆浓度和INR在108 h后趋于稳定。这可能是因为口服华法林12~24 h起效,半衰期为36~42 h,抗凝血最大效应时间为72~96 h,故INR及华法林对映体血浆浓度的变化慢于给药剂量的变化。以往研究表明,华法林INR在72 h后就已经趋于稳定<sup>[1-2]</sup>。而本研究的INR在服药108 h后才趋于稳定,可能与本研究的初始给药剂量为1.25~2.5 mg,而上述文献研究的华法林初始给药剂量为2.5~5 mg有关。

董力等<sup>[3]</sup>的研究结果显示,INR与华法林血浆浓度不相关。王宪德等<sup>[2]</sup>的研究表明,在36 h后,华法林血浆浓度对数值与INR呈显著正相关( $r=0.894, P<0.001$ )。殷君太等<sup>[1]</sup>的研究结果显示,在48 h后,华法林血浆浓度与INR呈显著正相关( $r=0.63, P<0.05$ )。侯江龙等<sup>[4]</sup>的研究结果显示,总华法林和S-华法林血浆浓度在120 h后与INR呈正相关( $P<0.01$ )。而本研究结果显示,R-华法林和S-华法林血浆浓度与INR有相关性( $P<0.001$ )。此结论与相关研究结果一致<sup>[5]</sup>。此外,本研究中S-华法林血浆浓度与其中几个非连续给药时间点(36、60、108、228 h)的INR相关,R-华法林血浆浓度与1个时间点(60 h)的INR相关。Lombardi R等<sup>[6]</sup>曾经分析认为,患者间的饮食差异、年龄差异、合并用药差异及季节变化等均有可能造成INR对华法林血浆浓度的弱依赖性。

Kwon MJ等<sup>[7]</sup>针对105例服用华法林1年以上的心房颤动患者进行的研究提出,相比INR,血浆浓度与剂量的相关性较强( $r=0.259, r=0.029$ ),可将600~2 600 ng/ml作为华法林的治疗浓度范围。本研究中,R-华法林血浆浓度与12、36、60 h时的单位体质量给药剂量的相关性可分别达到0.591、0.569、

0.471,S-华法林则分别达到0.483、0.509、0.468,均高于INR与单位体质量给药剂量的相关性。

虽然单独测定华法林对映体血浆浓度这一项指标对于患者剂量调整并无多大的意义,但它与INR间存在一定的相关性,且华法林对映体血浆浓度与单位体质量给药剂量的相关性强于INR与单位体质量给药剂量的相关性,在同其他凝血指标相结合时,可能有助于华法林(尤其是那些INR值难以达到目标范围者)的剂量管理<sup>[5]</sup>。

### 参考文献

- [1] 殷君太,束家麟,王志农,等.心瓣膜置换术后血浆华法林浓度的动态变化及其临床意义[J].中国胸心血管外科临床杂志,1999,6(4):239.
- [2] 王宪德,周文秀,刘苏,等.华法林血浆浓度的测定在抗凝监测中的意义[J].河北医科大学学报,2003,24(4):193.
- [3] 董力,石应康,刘小菁,等.心脏机械瓣膜置换术后抗凝监测的方法学研究及临床意义[J].中华胸心血管外科杂志,2001,17(5):260.
- [4] 侯江龙,马建文,石应康,等.心脏机械瓣膜置换术后早期抗凝治疗中华法林对映体浓度的监测及临床意义[J].四川大学学报:医学版,2007,38(5):904.
- [5] Sun S, Wang M, Su L, et al. Study on warfarin plasma concentration and its correlation with international normalized ratio[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2006, 42(2):218.
- [6] Lombardi R, Chantarangkul V, Cattaneo M, et al. Measurement of warfarin in plasma by high performance liquid chromatography (HPLC) and its correlation with the international normalized ratio[J]. *Thromb Res*, 2003, 111(4/5):281.
- [7] Kwon MJ, Kim HJ, Kim JW, et al. Determination of Plasma Warfarin Concentrations in Korean Patients and Its Potential for Clinical Application[J]. *Korean J Lab Med*, 2009, 29(6):515.

(收稿日期:2015-05-21 修回日期:2015-08-23)

(编辑:陈宏)

## 国家卫生计生委副主任王国强到浙江省调研医改工作

本刊讯 2015年9月18-21日,国家卫生计生委副主任、国家中医药管理局局长王国强带领调研组赴浙江省调研医改工作。调研组实地考察了嘉兴市疾控中心、东栅街道社区卫生服务中心、浙江大学医学院附属第一医院、诸暨市人民医院、浙江大学医学院附属第四医院、义乌市中医院、宁波云医院、宁波市疾控中心等医疗卫生机构,召开座谈会,听取了杭州市及相关医疗卫生机构医改工作情况汇报。

王国强指出,浙江省深化医改工作扎实有效推进,亮点纷呈,在破除以药养医、多学科综合诊治模式、“双下沉两提升”医联体运行机制、信息化平台建设等方面取得了突破,为深入推进医改工作积累了宝贵经验。

王国强强调,特别是今年以来,国家出台了一系列全面深化改革的重要文件,浙江省要完整理解和准确把握各项政策措施,统筹考虑、综合谋划、协调推进;加快建立符合国情的分级诊疗制度,靠疗效、服务、报销政策等将患者吸引到基层;高举健康浙江旗帜,加强健康信息化工程、以家庭医生签约为主的健康管理工程等建设,加强大数据分析利用;推进医疗卫生机构文化建设,弘扬大医精诚、救死扶伤等中华民族优秀传统文化传统,通过深化医改更多地惠及人民群众健康。

国家卫生计生委体改司、疾控局及国家中医药管理局医改司负责同志参加了调研。