

# 华法林对下肢深静脉血栓的抗凝作用及影响因素分析

王永东<sup>1\*</sup>, 刘建云<sup>2#</sup>(1.连云港市灌云县中医院普外科, 江苏 连云港 222200; 2.连云港市灌云县中医院药剂科, 江苏 连云港 222200)

中图分类号 R973<sup>+.2</sup> 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)12-1609-04  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.12.08

**摘要** 目的:探讨华法林对下肢深静脉血栓(LEDVT)的抗凝作用,并分析其影响因素,为指导华法林个体化用药提供参考。方法:140例急性LEDVT患者,入院后第2天开始给予华法林钠片,首剂量为5.0 mg,每日1次,后2 d剂量为2.5 mg,口服,每日1次。给药72 h后根据患者国际标准化比值(INR)调整华法林剂量,以INR达到抗凝目标时的华法林剂量作为维持剂量长期服用。记录患者临床资料,并检测血液生化指标及凝血四项,采用多重线性回归法分析抗凝作用的影响因素;同时,记录给药前及给药后24、48、72 h INR值。结果:给药后,患者的INR值均高于给药前,且给药后24、48、72 h的INR值呈逐渐上升趋势,但差异均无统计学意义( $P>0.05$ );给药后24 h内的INR差值显著小于给药后24~48 h的INR差值,而24~48 h的INR差值显著小于48~72 h的INR差值,差异均有统计学意义( $P<0.01$ );各因素对华法林抗凝作用的影响从大到小依次为:年龄、体质量、低密度脂蛋白胆固醇、血浆白蛋白、病程。其中,年龄和低密度脂蛋白胆固醇与抗凝作用呈正相关,体质量、血浆白蛋白和病程与抗凝作用呈负相关。结论:年龄、体质量是影响华法林抗凝作用的主要因素,临床应实施个体化给药,以提高华法林抗凝效果。

**关键词** 华法林; 下肢深静脉血栓; 抗凝治疗; 国际标准化比值; 个体化给药

## Analysis of Anticoagulation Effects and Influential Factors of Warfarin on the Lower Extremity Deep Venous Thrombosis

WANG Yongdong<sup>1</sup>, LIU Jianyun<sup>2</sup>(1.Dept. of General Surgery, Lianyungang Guanyun County Hospital of TCM, Jiangsu Lianyungang 222200, China; 2.Dept. of Pharmacy, Lianyungang Guanyun County Hospital of TCM, Ji-

- 绍[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2011, 30(5): 405-408.
- [5] 伍绍国, 黄钰君, 何荣国, 等. 两种标准诊断的糖尿病前期胰岛素抵抗和胰岛功能的比较研究[J]. 实验与检验医学, 2014(2): 114-118.
- [6] 乐杰. 妇产科学[M]. 7版. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 201-202.
- [7] Yokoyama I, Moritan T, Inoue Y. Heart and skeletal muscle insulin resistance but not myocardial blood flow reserve could be related to chronic use of thiazolidione in patients with type-2 diabetes[J]. *J Biomed Sci Eng*, 2013, 6(2): 144-151.
- [8] Tabara Y, Igase M, Saito I, *et al.* Association of hematological parameters with insulin resistance, insulin sensitivity, and asymptomatic cerebrovascular damage: the J-SHIP and Toon Health Study[J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2013, 55(3): 297-311.
- [9] 蒋艳珍, 董建立. 多囊卵巢综合征患者性激素水平与胰岛素抵抗的相关性研究[J]. 中国实验诊断学, 2015, 19(3): 415-417.
- [10] 陈志敏, 史惠蓉, 任芳, 等. 达英-35联合二甲双胍治疗伴胰岛素抵抗型多囊卵巢综合征的疗效观察[J]. 中国妇幼保健, 2012, 27(6): 934-936.
- [11] 王雪梅, 高淑凤, 张学辉. 吡格列酮联合二甲双胍治疗胰岛素抵抗多囊卵巢综合征的临床研究[J]. 中南药学, 2014, 12(2): 181-184.
- [12] 朱延华, 翁建平. 胰高血糖素样肽-1受体激动剂类药物的临床应用[J]. 中国实用内科杂志, 2014, 34(10): 942-946.
- [13] Wolffebuttel BH, van Gaal L, Durán-García S, *et al.* Relationship of body mass index with efficacy of exenatide twice daily added to insulin glargine in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2016, 18(8): 829-833.
- [14] Zhang Y, Zhong Y, Hu M, *et al.* In vitro and in vivo sustained release of exenatide from vesicular phospholipid gels for type II diabetes[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2016, 42(7): 1-8.
- [15] 镇春, 王中海, 单莉莉, 等. 胰高血糖素样肽-1类似物-Exenatide对多囊卵巢综合征大鼠的治疗作用[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(7): 1105-1108.
- [16] Lau CH, Muniandy S. Novel adiponectin-resistin (AR) and insulin resistance (IRAR) indexes are useful integrated diagnostic biomarkers for insulin resistance, type 2 diabetes and metabolic syndrome: a case control study[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2011, 10(1): 8-9.

\* 副主任医师。研究方向: 普外科。电话: 0518-88112362。E-mail: 50312601@qq.com

# 通信作者: 主任药师。研究方向: 临床药学。电话: 0518-88112337。E-mail: 1957939026@qq.com

(收稿日期: 2016-07-02 修回日期: 2017-02-01)  
(编辑: 陈宏)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To investigate the anticoagulation effects of warfarin on the lower extremity deep venous thrombosis (LEDVT), and to analyze its influential factors, in order to provide scientific basis for individualized medication of warfarin in the clinic. METHODS: Totally 140 cases of LEDVT were selected and treated with warfarin on the and day after admission with initial dose of 5.0 mg, qd, 2.5 mg for following 2 days, orally, qd. The dose of warfarin was adjusted 72 h after medication according to INR of patients. The dose of warfarin was used as the maintenance dose when INR reached the anticoagulant target. Clinical data of patients were recorded, and blood biochemical indexes and coagulation function were detected. The influential factors of anticoagulation effects were analyzed by multiple-linear regression. At the same time, the results of INR were recorded before medication and 24, 48, 72 h after medication. RESULTS: INR of patients receiving warfarin had the potential to increase, compared to before medication; 24, 48, 72 h after medication, INR value showed a gradual upward trend, without statistical significance ( $P>0.05$ ). The change of INR within 24 h after medication was less than that within 24-48 h after medication; the change of INR within 24-48 h after medication was less than that within 48-72 h after medication, with statistical significance ( $P<0.01$ ). The influence of various factors on the anticoagulant effect of warfarin in descending order was as follows: age, weight, low density lipoprotein cholesterol, plasma albumin, disease duration. Among them, age and low density lipoprotein cholesterol were positively correlated with anticoagulation, while body weight, plasma albumin and disease duration were negatively correlated with anticoagulation. CONCLUSIONS: Both age and body weight are the main influential factors for anticoagulation effect of warfarin. Individualized medication should be implemented in order to improve the anticoagulation effects of warfarin.

**KEYWORDS** Warfarin; Lower extremity deep venous thrombosis; Anticoagulant therapy; INR; Individualized administration

下肢深静脉血栓(LEDVT)是指静脉血液在下肢深静脉血管内的凝结。LEDVT为临床常见病,发病率呈逐年上升趋势<sup>[1]</sup>,其并发症有继发性静脉曲张、下肢水肿、淤滞性溃疡、皮炎、色素沉着等,血栓脱落易导致急性肺动脉栓塞,可引起猝死。有研究报道,LEDVT已成为急性心血管疾病中第3位致死病因<sup>[2]</sup>。临床对LEDVT的治疗通常采用手术、抗凝、溶栓等方法,而达到恢复静脉血流,维持静脉瓣功能,防止血栓延伸和脱落的目的<sup>[3]</sup>。华法林是目前临床应用最广泛的香豆素类口服抗凝药,具有抗凝、溶栓、生物利用度高、作用持续时间长、价格低廉等优点。但华法林的治疗窗窄,疗效受个体及种族差异影响较大<sup>[4-5]</sup>。因此,在本研究中笔者探讨了华法林对LEDVT的抗凝作用及影响因素,旨在为指导华法林的个体化用药提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选择2015年6月—2016年3月我院收治的140例急性(发病时间 $<14$  d)LEDVT住院患者,其中男性56例,女性84例;年龄20~76岁,平均 $(53.29 \pm 14.87)$ 岁;基础疾病:高血压32例,心脏病17例,糖尿病13例。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,所有患者均签署了知情同意书。

### 1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)经彩超或下肢静脉造影等方式确诊为LEDVT;(2)年龄 $>18$ 岁;(3)无其他需要华法林抗凝治疗的疾病(房颤、心脏术后等)。排除标准:(1)血压 $>180/110$  mmHg者( $1$  mmHg $=0.133$  kPa);(2)急诊手术取栓者;(3)有消化道大出血、颅内出血病史等华法林治

疗禁忌证,或治疗3个月内服用过华法林者;(4)肝、肾功能损伤者;(5)甲状腺功能不全或亢进者;(6)血小板计数 $<100 \times 10^9$  L<sup>-1</sup>者;(7)心力衰竭、心律失常者。

### 1.3 治疗方法

所有患者入院后第2天开始给予华法林钠片(上海信谊药厂有限公司,规格:2.5 mg/片,批准文号:国药准字H31022123)首剂量为5.0 mg,口服,每日1次,后2 d剂量为2.5 mg,口服,每日1次。给药72 h后根据患者国际标准化比值(INR,参考标准为2.0~3.0)调整华法林剂量,以INR达到抗凝目标时的华法林剂量作为维持剂量长期服用。

### 1.4 观察指标

记录所有患者入院时临床资料,包括年龄、体质量等。给药前及给药后24、48、72 h,使用真空抗凝管采集患者空腹肘静脉血,检测血液生化指标(总蛋白、白蛋白、球蛋白、总胆红素、直接胆红素、间接胆红素、肌酐、尿素氮、总胆固醇、三酰甘油、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇等)及凝血四项(凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间、凝血酶时间、纤维蛋白原)。记录华法林用药剂量,推算INR值。

### 1.5 评价标准

华法林抗凝效果以INR值评价,INR值越大,抗凝效果越强。同一时间给予相同剂量华法林的不同患者,INR差值越大,则个体因素差异对华法林抗凝作用影响越大。

### 1.6 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,采用配对 $t$ 检验,INR差值比较采用秩和

检验。华法林抗凝效果影响因素分析采用多重线性回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 给药前及给药后24、48、72 h患者INR值比较

给药后,患者INR值均高于给药前( $1.08 \pm 15.35$ ),且给药后24、48、72 h的INR值呈逐渐上升趋势,分别为( $1.26 \pm 9.83$ )、( $1.53 \pm 4.17$ )、( $1.94 \pm 3.89$ ),但差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。

### 2.2 不同时间段内患者INR差值比较

给药后,患者24 h INR差值( $0.18 \pm 0.11$ )显著低于给药后24~48 h的INR差值( $0.27 \pm 0.18$ ),而24~48 h的INR差值显著小于48~72 h的INR差值( $0.41 \pm 0.23$ ),差异均有统计学意义( $P < 0.01$ )。

### 2.3 华法林抗凝作用的相关因素分析

采用多重线性回归分析法分析INR差值与影响因素的关系<sup>[9]</sup>,得回归方程为 $y = 0.759 + 0.004 \times \text{年龄} - 0.009 \times \text{体质量} - 0.001 \times \text{病程} - 0.011 \times \text{血浆白蛋白} + 0.047 \times \text{低密度脂蛋白胆固醇}$ , $r = 0.44$ , $P = 0.013$ 。根据标准化系数,各因素对华法林抗凝作用的影响大小依次为:年龄、体质量、低密度脂蛋白胆固醇、血浆白蛋白、病程。其中,年龄和低密度脂蛋白胆固醇与抗凝作用呈正相关,体质量、血浆白蛋白和病程与抗凝作用呈负相关,详见表1。

表1 华法林抗凝作用的相关因素分析

Tab 1 Analysis of related factors for anticoagulant effects of warfarin

项目	非标准化系数	标准化系数	t	P
常量	0.759		1.692	0.098
年龄	0.004	0.341	2.299	0.026
体质量	-0.009	-0.294	-2.001	0.051
病程	-0.001	-0.039	-0.271	0.802
血浆白蛋白	-0.011	-0.129	-0.903	0.414
低密度脂蛋白胆固醇	0.047	-0.152	-1.011	0.335

## 3 讨论

深静脉血栓形成主要由血液在深静脉内不正常凝结所致,其中以LEDVT最为常见。作为静脉血栓栓塞症的标准治疗方案,抗凝治疗可防止血栓蔓延,减少血栓复发<sup>[2]</sup>。华法林是临床常用的口服抗凝药,其通过抑制肝脏维生素K环氧化物还原酶,减少还原型维生素K的合成来干扰维生素K依赖性凝血因子及抗凝蛋白的合成<sup>[7]</sup>。INR 2.0~3.0是目前公认的华法林抗凝标准,INR > 3.5时可能会增加出血风险,而INR < 1.6时抗血栓效果会降低。为评估华法林的抗凝作用,本研究比较了LEDVT患者给药前后不同时间的INR值变化。结果显示,给药后患者的INR值均高于给药前,且给药后24、

48、72 h的INR值呈逐渐上升趋势,但差异均无统计学意义。这说明,华法林给药后24、48、72 h抗凝作用相当。给药后,患者24 h内的INR变化值显著小于给药后24~48 h的INR差值,24~48 h的INR差值显著小于48~72 h的INR差值,差异均有统计学意义。这表明,华法林的抗凝作用在给药后48~72 h最为显著,其次为给药后24~48 h。

影响华法林抗凝作用的因素较多,大致可分为3类:

(1)影响华法林药动学中吸收、代谢、分布各环节;(2)影响华法林抗凝机制中维生素K及凝血因子等因素;(3)影响血小板的因素<sup>[8-9]</sup>。此外,亦有研究表明,细胞色素P<sub>450</sub>2C9(CYP2C9)和维生素K环氧化物还原酶复合体1(VKORC1)的基因多态性导致华法林个体用药剂量差异较大<sup>[10-12]</sup>。本研究分析了华法林抗凝作用的影响因素,结果显示年龄、体质量、低密度脂蛋白胆固醇、血浆白蛋白、病程对华法林抗凝作用均有影响,其中年龄影响最大。目前,关于年龄对华法林抗凝作用影响的研究仍存在一定争议。高菲等<sup>[13]</sup>探讨了心脏机械瓣膜置换术后华法林抗凝治疗的影响因素,认为华法林的维持剂量及达标时间与年龄、性别、体质量均无关。冯静波等<sup>[14]</sup>则认为,年龄可作为影响华法林抗凝达标的独立因素。Gage BF等<sup>[15]</sup>发现,年龄每增加10岁,特别是60岁以上人群华法林用药剂量应降低8%。本研究结果显示,年龄与华法林抗凝作用呈正相关,是其抗凝作用的独立因素,这与老年患者对华法林的敏感性较年轻人高,更易发生出血等并发症结果一致<sup>[16-17]</sup>。张年萍等<sup>[18]</sup>研究表明,心脏瓣膜置换术后,体质量越小的患者对华法林敏感性越高,体质量越大则敏感性越低,这与本研究结果一致。华法林口服后,会大量结合血浆蛋白(主要是白蛋白),而这一过程会受到与血浆蛋白结合率较高的药物和食物的竞争性抑制,导致游离华法林浓度升高,抗凝作用增强。另有研究报道,华法林的维持剂量与患者体表面积有关,这可能与脂肪细胞亦能分泌微量雌激素有关<sup>[19]</sup>。而低密度脂蛋白胆固醇不利于INR值的达标也与之前报道一致<sup>[20]</sup>,其具体作用机制有待于进一步研究。此外,苗青等<sup>[21]</sup>研究表明,通过血浆凝血酶原时间计算的INR允许范围会随着术后病程的延长和华法林使用剂量的增加而略有增大。本研究结果亦证实,病程对华法林抗凝作用影响较小。

综上所述,华法林对LEDVT有较好的抗凝作用。患者年龄、体质量对华法林抗凝作用影响最大,而低密度脂蛋白胆固醇、血浆白蛋白、病程对抗凝作用影响较小。本研究不足之处在于未纳入遗传因素,观察的影响

因素对个体用药只能起到部分指导作用;今后的研究仍需增加影响因素、扩大样本量进行分析,以准确估计华法林的治疗剂量。

## 参考文献

- [1] Elboudwarej O, Patel JK, Liou F, *et al.* Risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism after heart transplantation: clinical outcomes comparing upper extremity deep vein thrombosis and lower extremity deep vein thrombosis[J]. *Clin Transplant*, 2015, 29(7): 629-635.
- [2] 张博, 李晓林. 创伤后深静脉血栓形成及急性肺栓塞的防治[J]. *实用骨科杂志*, 2011, 17(5): 441-445.
- [3] 盛颂颂. 下肢深静脉血栓形成的治疗进展[J]. *医学综述*, 2009, 15(24): 3756-3758.
- [4] 彭娟, 谭胜蓝, 周宏灏, 等. 华法林药物基因组学和个体化用药[J]. *中国药理学通报*, 2013, 29(2): 169-172.
- [5] 李贞洁, 刘秀忠, 薛文明, 等. 华法林抗凝时PT-INR与APTT的相关性[J]. *实用医技杂志*, 2007, 14(16): 2154.
- [6] 刘俊, 朱艳虹, 栾家杰, 等. 临床药师参与心脏瓣膜置换术后华法林药物基因导向个体化抗凝治疗[J]. *中国医院药学杂志*, 2015, 35(3): 249-253.
- [7] 郭丽, 侯娟, 刘宇, 等. 埃克替尼与华法林药物相互作用1例[J]. *中国新药与临床杂志*, 2014, 33(7): 551-552.
- [8] Li Y, Zhu J, Ding J. VKORC1-1639G/A and 1173 C/T genetic polymorphisms influence individual differences in warfarin maintenance dose[J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2015, 19(9): 488-493.
- [9] Yasmeen F, Ghafoor MB, Khalid AW, *et al.* Analysis of CYP2C9 polymorphisms (\*2 and \*3) in warfarin therapy patients in Pakistan. Association of CYP2C9 polymorphisms (\*2 and \*3) with warfarin dose, age, PT and INR[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2015, 40(2): 218-224.
- [10] Shaw K, Amstutz U, Kim RB, *et al.* Clinical practice recommendations on genetic testing of CYP2C9 and VKORC1 variants in warfarin therapy[J]. *Ther Drug Monit*, 2015, 37(4): 428-436.
- [11] Shaw K, Amstutz U, Hildebrand C, *et al.* VKORC1 and CYP2C9 genotypes are predictors of warfarin-related outcomes in children[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2014, 61(6): 1055-1062.
- [12] Yang J, Chen Y, Li X, *et al.* Influence of CYP2C9 and VKORC1 genotypes on the risk of hemorrhagic complications in warfarin-treated patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(4): 4234-4243.
- [13] 高菲, 侯明明, 兰宝萍, 等. 心脏机械瓣膜置换术后华法林抗凝治疗的研究[J]. *中国药师*, 2009, 12(2): 217-219.
- [14] 冯静波, 沈莉, 陈洪颖, 等. 下肢静脉血栓形成患者口服华法林抗凝治疗的影响因素[J]. *中国临床保健杂志*, 2008, 11(2): 187-189.
- [15] Gage BF. Pharmacogenetics-based coumarin therapy[J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2006: 467-473.
- [16] 李小鹰. 老年心房颤动患者应用华法林的出血风险、影响因素与预防方法[J]. *中华心血管病杂志*, 2011, 39(3): 285-288.
- [17] Cressman AM, Macdonald EM, Yao Z, *et al.* Socioeconomic status and risk of hemorrhage during warfarin therapy for atrial fibrillation: a population-based study[J]. *Am Heart J*, 2015, 170(1): 133-140.
- [18] 张年萍, 杨红丽, 吴祖凯, 等. 心脏瓣膜置换术后华法林抗凝治疗临床探讨[J]. *中华心血管病杂志*, 2005, 33(2): 182.
- [19] 陈浩, 吕游, 种甲, 等. 心房颤动患者华法林剂量预测模型的构建与比较[J]. *中国心血管杂志*, 2013, 18(3): 182-186.
- [20] 徐丹, 刘媛, 钟诗龙, 等. 心脏瓣膜置换术后影响华法林抗凝疗效的人口学因素分析[J]. *实用医学杂志*, 2010, 26(5): 750-753.
- [21] 苗青, 王志强. 218例心脏瓣膜置换术后华法林抗凝治疗分析[J]. *包头医学院学报*, 2008, 24(2): 160-162.

(收稿日期: 2016-05-24 修回日期: 2017-02-24)

(编辑: 申琳琳)

《中国药房》杂志——中文核心期刊, 欢迎投稿、订阅