

临床药师参与1例下肢静脉血栓伴肺动脉血栓栓塞症患者华法林个体化抗凝治疗方案的病例分析[△]

邓明影*,张 蕾,冯晓俊,史天陆,姜 玲[#](中国科学技术大学附属第一医院/安徽省立医院药剂科,合肥230001)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)06-0836-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.06.23

摘要 目的:探讨临床药师在下肢静脉血栓伴肺动脉血栓栓塞症患者华法林个体化抗凝治疗中的作用。方法:临床药师参与1例下肢静脉血栓伴肺动脉血栓栓塞症患者的华法林个体化抗凝治疗过程,建议检测患者基因类型,并根据其基因检测结果[细胞色素P₄₅₀(CYP)2C9*1*1和维生素K环氧化物还原酶复合体亚单位1(VKORC1)1399AA]及美国FDA推荐剂量,结合其生活习惯、身高和体质量等确定华法林初始剂量(3.125 mg,每日1次),再根据华法林药物基因组学联合会建立的华法林维持剂量预测公式计算华法林的维持剂量(2.5 mg和3.125 mg,每日1次,隔日交替剂量服用);建议给予对华法林影响较小的氟氯西林钠注射液剂量频次治疗,并行国际标准化比值、凝血酶原时间等相关参数及出血事件监测等药学监护。结果:医师采纳临床药师的建议,2.5 mg和3.125 mg,每日1次,隔日交替剂量服用,建议给予对华法林影响较小的氟氯西林钠注射液剂量频次治疗。患者恢复良好,准予带药出院。结论:临床药师基于药物基因组学参与患者华法林个体化抗凝方案的制定,可促进患者国际标准化比值的提高,降低其术后早期血栓栓塞及出血风险,进一步确保了患者用药安全、有效。

关键词 华法林;药物基因组学;个体化抗凝;临床药师;下肢静脉血栓;肺动脉血栓栓塞症

Case Analysis of Clinical Pharmacists Participating in Warfarin Individualized Anticoagulation Therapy for a Patient with Lower Extremity Venous Thrombosis Complicated with Pulmonary Arterial Thromboembolism

DENG Mingying, ZHANG Lei, FENG Xiaojun, SHI Tianlu, JIANG Ling (Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital, University of Science and Technology of China/Anhui Provincial Hospital, Hefei 230001, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the role of clinical pharmacists in the individual anticoagulation of warfarin for the patients with lower extremity venous thrombosis (LEVT) and pulmonary arterial thromboembolism (PATE). METHODS: Clinical pharmacists participated in individual anticoagulation of warfarin for the patients with LEVT and PATE. It was suggested to detect the gene type of the patient. According to the results of gene test [cytochrome P₄₅₀ (CYP)2C9*1*1 and vitamin K epoxide reductase complex subunit I] and the dose recommended by FDA based on the patient's gene, the initial dose of warfarin (3.125 mg, once a day) was determined according to the patient's living habits, height and body mass. Then the maintenance dose of warfarin (the maintenance dose of warfarin was 2.5 mg and 3.125 mg, once a day, alternately taken every other day) was calculated according to the warfarin maintenance dose prediction formula established by Warfarin Pharmacogenetics Consortium. Pharmaceutical monitoring was conducted, such as INR, prothrombin time and bleeding event monitoring. RESULTS: Physicians adopted the suggestion of clinical pharmacists. The maintenance dose of warfarin was 2.5 mg and 3.125 mg, once a day, alternately taken every other day. It was suggested to give Flucloxacillin sodium injection which had less influence on warfarin. The patient recovered well and was discharged. CONCLUSIONS: Based on pharmacogenomics, clinical pharmacists participate in the formulation of individualized anticoagulant regimens for patients, which promote TNR value of patients, reduce the risk of early postoperative thromboembolism, and further ensure the safety of drug use in patients.

KEYWORDS Warfarin; Pharmacogenomics; Individualized anticoagulation; Clinical pharmacist; Lower extremities venous thrombosis; Pulmonary arterial thromboembolism

静脉血栓栓塞(VTE)可表现为深静脉血栓形成(DVT)或肺动脉血栓栓塞症(PTE),或二者同时存在,

[△] 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81603339)

* 主管药师,硕士。研究方向:药物基因与临床用药。电话:0551-62282560。E-mail:dmyhf@163.com

[#] 通信作者:主任药师,硕士。研究方向:临床药学与药事管理。电话:0551-62283965。E-mail:jlshlyy@126.com

具有发病率及病死率均较高的特点,已成为危害人类健康的主要心血管疾病之一^[1]。华法林是目前临床常用的口服抗凝药,已广泛用于DVT及PTE的抗凝治疗,但华法林安全范围窄,抗凝剂量可受基因多态性等遗传因素及非遗传因素的影响而存在明显的个体差异^[2]。有研究表明,先天性华法林抵抗的患者需要服用高出平均5~20倍的剂量才能达到抗凝效果^[3]。因此,应用华法林需

根据患者的个体差异实施个体化抗凝治疗,从而达到提高抗凝效果及降低治疗风险的目的。为此,本研究通过介绍临床药师基于药物基因组学参与1例下肢静脉血栓伴PTE患者的华法林个体化抗凝方案制定和用药监护,探讨临床药师在个体化抗凝治疗中的作用,旨在为临床合理用药提供参考。

1 病例情况

患者男性,77岁,身高178 cm,体质量78 kg,体质量指数24.62 kg/m²,于2017年4月14日因“双下肢肿胀伴胸闷1个月,加重5 d”入院。患者于2017年3月无明显诱因出现双下肢水肿,左侧较右侧明显,伴胸闷、气促、无胸痛咳血、咳嗽咳痰、头痛头晕、恶心呕吐、畏寒发热,患者未予重视;2017年4月9日症状加重,烫伤右下肢,出现行动不便,遂来我院就诊,患者精神和体力状况良好、食欲尚可,睡眠好、大小便正常,体质量无明显变化。患者既往有10年下肢静脉曲张病史,否认存在高血压、糖尿病及甲状腺功能异常史,对食物、药物及其他过敏史。

入院体格查体:体温为37.8℃,脉搏为94次/min,呼吸频率为20次/min,血压为133/74 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),心率为83次/min;双侧股动脉搏动可及,且触时波动感明显;颈静脉无怒张,肝颈静脉回流征阴性;全身皮肤黏膜无黄染,无皮下出血及水肿;右膝关节可见约10 cm×10 cm烫伤,双下肢可见凹性水肿;双肺呼吸音低,未闻及干湿性啰音。辅助检查:双下肢静脉血管彩超提示左侧股总、股浅静脉和腘静脉血栓形成;计算机层摄影血管造影术(CTA)提示肺栓塞。实验室检查:凝血检查——国际标准化比值(INR)为1.08,凝血酶原时间(PT)为12.7 s,*D*-二聚体(*D*-D)为3.34 mg/L,纤维蛋白原降解产物为13.2 μg/L,白细胞计数为14.6×10⁹ L⁻¹,中性粒细胞百分比为83.2%,C反应蛋白为205 mg/L。

入院诊断:(1)PTE;(2)左下肢静脉血栓形成;(3)右下肢烫伤。

2 治疗过程

2017年4月14日(入院第1日),患者完善相关检查,医师给予血必净注射液100 mL,静脉滴注,同时临时给予华法林钠片5.0 mg,口服。临床药师根据《静脉血栓栓塞(VTE)抗栓治疗指南》^[4]和《华法林抗凝治疗的中国专家共识》^[5],并结合患者病情及治疗方案,建议行细胞色素P₄₅₀(CYP)2C9基因和维生素K环氧化物还原酶复合体亚单位1(VKORC1)基因型检测,医师采纳该建议。

《华法林抗凝治疗的中国专家共识》将增强华法林抗凝疗效的抗感染药物按照对华法林影响程度分为高度可能、很可能、可能、不可能等4类^[6]。考虑到患者烫伤未愈,临床药师建议给予对华法林药效影响较小的氟氯西林钠注射液(0.5 g,每日4次,静脉滴注)进行抗感染治疗,医师采纳该建议。

2017年4月15日(入院第2天)即抗凝治疗第2天,

针对患者烫伤情况医师请烧伤整形科医师会诊,并于当日行“下腔静脉滤器植入术”。基因检测结果提示,该患者基因型为CYP2C9 *1/*1型和VKORC1 1639AA型,提示其为CYP2C9野生型纯合子型,对华法林敏感性低;为VKORC1突变型纯合子型,对华法林敏感性高。临床药师根据基因检测结果及美国FDA推荐的华法林初始剂量(见表1),并结合患者生活习惯、身高和体质量等确定华法林的初始剂量,同时考虑该患者为大于65岁的老年人,其血浆白蛋白水平下降可导致游离型华法林血清浓度升高,使其对华法林敏感性增加,以致服用相同剂量的华法林时更易导致出血的发生,加之《华法林抗凝治疗的中国专家共识》也指出某些患者如老年、肝功能受损、充血性心力衰竭和出血高风险患者,初始剂量可适当降低^[6]。本院华法林片规格为2.5 mg,因此临床药师建议给予华法林片初始剂量为3.125 mg,每日1次,口服。服用华法林后,临床药师给予药学监护,密切监测其INR和PT。

表1 美国FDA推荐华法林初始剂量(mg/d)

Tab 1 Initial doses of warfrin recommended by FDA (mg/d)

VKORC1 1639G/A	CYP2C9					
	*1/*1	*1/*2	*1/*3	*2/*2	*2/*3	*3/*3
GG	5.0~7.0	5.0~7.0	3.0~4.0	3.0~4.0	3.0~4.0	0.5~2.0
GA	5.0~7.0	3.0~4.0	3.0~4.0	3.0~4.0	0.5~2.0	0.5~2.0
AA	3.0~4.0	3.0~4.0	0.5~2.0	0.5~2.0	0.5~2.0	0.5~2.0

2017年4月16日(抗凝治疗3天后),复查患者INR为1.73(目标值为2~3),PT为20.5 s(正常值为9.8~12.4 s),给予伊诺肝素钠注射液腹壁皮下注射4 000 IU,每日2次,继续抗凝治疗2 d(至2017年4月18日)。复查其INR为1.83,PT为23.5 s。虽然患者服用华法林治疗后INR仍未达到目标值,但较入院时的INR(1.08)已明显上升,提示华法林开始起效,故临床药师建议维持华法林片给药剂量3.125 mg,每日1次,继续抗凝治疗,医师采纳该建议。3 d(2017年4月20)后,复查其INR为2.16,PT为25.7 s。临床药师将患者年龄、身高、体质量、基因型、联合用药等信息按目前国际公认的华法林药物基因组学联合会(IWPC)建立的华法林维持剂量预测公式(IWPC模型)^[6],计算得华法林片的维持剂量为20 mg/周。因此,临床药师建议给予华法林片2.5 mg和3.125 mg,每日1次,隔日交替剂量服用,并嘱每隔2 d复查INR和PT,至INR达到目标值。2017年4月23日(调整给药剂量后的第3天)和25日(调整给药剂量后的第5天),复查患者INR值分别为2.21和2.24,均在目标值范围内,患者恢复良好,准予带药出院。出院1周后(2017年5月2日)复查INR为2.13,PT为22.5 s,临床药师建议仍维持华法林片2.5 mg和3.125 mg,每日1次,隔日交替剂量服用。抗凝治疗期间定期监测患者INR和PT,并密切观察有无出血情况发生。

3 用药指导及出院教育

华法林疗效存在个体差异的原因除了遗传因素外,

还有环境因素,包括药物、饮食、各种疾病状态等,这些因素均可改变华法林的药动学特征^[7]。临床药师为该患者提供了详细的华法林抗凝治疗用药教育材料,告知其不能随便停药,应每日服用1次,且需在每日晚上同一时间服药,饭前、饭后均可^[8]。

华法林的不良反应主要包括出血不良反应和非出血不良反应。轻微的出血不良反应可表现为鼻出血、牙龈出血、皮肤黏膜淤斑、月经过多等;严重的出血可出现为肉眼血尿、消化道出血,最严重的可发生颅内出血^[9]。因此,临床药师告知患者不良反应的监测方法,指导其学会自我保护以预防出血:(1)告知增强和减弱华法林疗效的食物、药物及其他因素,如吸烟、饮酒会加快华法林的代谢,服用华法林的患者应尽量戒烟并避免酗酒;(2)告知疾病和身体情况的变化对华法林的影响等注意事项;(3)临床药师通过日常与患者沟通交流得知,该患者有食用大蒜的习惯,大蒜可抗凝,降低血小板聚集度^[10]。因此,临床药师嘱咐患者在服用华法林期间应避免食用大蒜;(4)告知患者按时复查INR和PT,如检测结果波动较大应及时与临床药师或医师联系,以及时调整华法林剂量。

4 讨论

肺栓塞是VTE的严重和潜在的致命并发症。抗凝药物治疗对于VTE和肺栓塞患者是行之有效的治疗手段。目前,华法林的疗效最为确切^[11],但在临床实践中,鉴于华法林可引起出血,初始多采用固定剂量给药模式,将初始剂量设为2.5 mg/d或3.0 mg/d,然后再根据监测的INR和PT结果调整剂量至INR、PT达到目标值^[7]。传统的固定剂量给药模式易增加患者出血或造成血栓的风险,INR上升缓慢,达标时间迟缓,且需频繁监测INR以调整华法林剂量,这不仅增加了患者抽血次数和医疗费用,还降低治疗的依从性。

在大样本的全基因组关联研究(GWAS)和临床研究中均表明,华法林遗传多态性可影响其给药剂量^[12-13]。*CYP2C9*和*VKORC1*的基因多态性在解释华法林剂量的个体差异中具有关键作用^[14]。*CYP2C9*是华法林肝脏代谢的关键酶,由*CYP2C9*基因编码。该基因分型包括野生型*CYP2C9*1*和突变型*CYP2C9*2*、*CYP2C9*3*,其中与华法林代谢最密切的为突变型*CYP2C9*2*和*CYP2C9*3*。*CYP2C9*基因突变后可改变代谢酶结构,导致代谢酶活性降低,华法林代谢减弱,从而增加出血风险,以致华法林给药剂量减少^[14]。

*VKORC1*主要由*VKORC1*基因编码,是华法林作用的靶点,其基因的多态性是导致华法林剂量差异的主要因素^[5]。华法林通过抑制*VKORC1*活性,阻碍维生素K由环氧化物转化成氢醌,从而阻断维生素K依赖性凝血因子II、VII、IX、X及抗凝蛋白C和蛋白质S的活化,达到抗凝的目的^[5]。

实践证明,基因导向的华法林个体化给药与传统固定剂量给药模式相比,个体化给药可有效缩短华法林达

到稳定剂量所需的时间,提高华法林抗凝治疗达标率,减少华法林所致的出血或栓塞风险^[6]。本研究中,在明确患者病情和医师治疗方案后,临床药师建议检测患者基因型,并根据基因型推算华法林初始给药剂量,再根据IWPC模型计算其维持剂量,同时密切监测患者INR和PT,为患者华法林个体化给药方案的制定提供参考与建议,使患者INR达到了目标值,且降低了术后早期血栓栓塞及出血风险。

随着药物基因组学的发展,许多基因被发现与华法林代谢密切相关,目前除已得到证实的*CYP2C9*与*VKORC1*外,华法林的抗凝疗效还与*CYP4F2*、*CYP2A6*、载脂蛋白E(*ApoE*)等基因有关^[15-16]。2016年6月美国FDA更新的华法林药品说明书指出,综合*CYP2C9*与*VKORC1*基因的多态性及患者年龄、身高、体质量、药物相互作用,只可以解释约55%个体间使用华法林剂量的差异;此外,更新的华法林说明书还指出抗凝蛋白C(由*PROC*基因编码)或蛋白质S的遗传性或获得性缺陷与给予华法林后患者发生组织坏死有关。因此,在临床工作中应加强对所有基因检测患者的分类及临床资料的整理和收集,并定期随访以获取最终华法林稳定剂量和各项相关指标,为建立大样本的、包含多因素的、符合本地域特征的华法林药物基因组学模型提供依据。

参考文献

- [1] 王劲松,崔进.新型口服抗凝药物在静脉血栓栓塞症治疗中的应用[J].中国实用外科杂志,2015,35(12):1302-1304.
- [2] 于洋,何佳珂,熊爱珍,等.基因多态性对华法林维持剂量的影响[J].南昌大学学报(医学版),2018,58(4):77-80.
- [3] 张恒,董力.遗传因素对华法林维持剂量影响的研究现状[J].中国胸心血管外科临床杂志,2018,25(8):719-723.
- [4] KEARON C, AKL EA, COMEROTA AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE 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):e419S-e494S.
- [5] 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.
- [6] 管文燕,徐航,叶庆.基因型指导我国汉族人群华法林稳定治疗剂量预测模型的验证及评价[J].中国药房,2016,27(11):1445-1450.
- [7] 刘跃平,杨翔,徐含青,等. *CYP2C9*、*VKORC1* 基因多态性与华法林个体化用药研究进展[J].解放军医学杂志,2015,40(2):163-168.
- [8] 戴焯,汪宇.华法林的用药教育[J].临床合理用药杂志,2013,6(2):77-78.
- [9] 喻婉莹,项玉霞,阳国平.华法林抗凝过程中不良反应及其影响因素分析[J].中南药学,2015,13(10):1058-1061.
- [10] 卢芳.这些食物与阿司匹林合用增出血风险[J].现代医院,2017,17(2):192-193.
- [11] 罗月凤.肺栓塞患者华法林抗凝治疗的自我管理研究进展[J].华夏医学,2018,31(2):204-207.

肉苁蓉产地采收加工及炮制方法的研究进展[△]

马冬妮^{1*},李芸^{1#},杨秀娟¹,戴海蓉¹,张立军¹,樊秦²(1.甘肃中医药大学药学院,兰州 730000;2.甘肃省中藏药化学与质量研究省级重点实验室,兰州 730000)

中图分类号 R943.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)06-0839-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.06.24

摘要 目的:为进一步开发利用肉苁蓉提供参考。方法:以“肉苁蓉”“产地加工”“采收加工”“炮制方法”“*Cistanche deserticola*”“Processing in production place”“Harvesting processing”“Processing methods”等为关键词,在中国知网、万方数据、维普网、PubMed、SpringerLink等数据库中组合查询2008年1月—2018年9月发表的相关文献,对肉苁蓉产地采收加工及炮制方法进行论述。结果与结论:共检索到相关文献112篇,其中有效文献33篇。目前肉苁蓉多采用先蒸制后晾晒的产地加工方法,而利用冷冻干燥技术、气体射流冲击技术、超声真空干燥技术等干燥新技术,可提高干燥效率,提升药材品质;同时,不同的采收期、蒸制时间、初加工工艺等都会影响肉苁蓉的品质;肉苁蓉的炮制主要以酒制为主,酒的酒精度和种类对肉苁蓉品质的影响极大,常用的辅料酒有米酒、黄酒和白酒,而以米酒炮制的肉苁蓉品质最佳,黄酒次之。目前,肉苁蓉的产地加工研究多集中在蒸制对有效成分的变化上,炮制研究多集中在酒制对4种苯乙醇苷类成分含量的变化上,今后应加强炮制品活性成分的转化及作用机制研究。

关键词 肉苁蓉;产地加工;采收加工;炮制方法

肉苁蓉为列当科植物肉苁蓉(*Cistanche deserticola* Y. C. Ma)和管花肉苁蓉[*Cistanche tubulosa* (Schenk) Wight]的干燥带鳞叶的肉质茎^[1],通常在春、秋季进行采挖。《经史证类备急本草》曰:“五月五日采。五月恐已老不堪,故多三月采之”^[2]。有研究表明,肉苁蓉总寡糖、去半乳糖醇总寡糖和半乳糖醇是肉苁蓉发挥通便作用的主要成分^[3]。药理学研究结果表明,肉苁蓉具有抗衰老、免疫调节、抗病毒、促进造血、改善脾虚、提高学习记忆能力等多种作用^[4-5];此外,其还可用于治疗良性前列腺增生^[6]、急慢性肝损伤及肝纤维化等症^[7]。产地采收加工是中药材生产的第一个环节,也是最关键的一步,而炮制是药材成为饮片的最重要一步,合理的产地采收加工及炮制方法是影响药材品质的关键。为此,笔者以“肉苁蓉”“产地加工”“炮制方法”“*Cistanche deserticola*”“Processing in production place”“Processing methods”等为关键词,在中国知网、万方数据、维普网、PubMed、Springer-

Link等数据库中组合查询2008年1月—2018年9月发表的相关文献。结果,共检索到相关文献112篇,其中有效文献33篇。现对肉苁蓉产地采收加工及炮制方法进行论述,以期为进一步开发利用肉苁蓉提供参考。

1 产地采收加工研究进展

传统肉苁蓉干燥的过程不仅费时、费力,而且随着时间的推移及二次闷润,使得不少有效成分流失,从而影响了药材的品质。随着肉苁蓉研究的不断深入和一些新技术的不断发展,逐渐出现了产地加工蒸制后干燥、冷冻干燥技术等新的干燥技术,这些技术均在一定程度上提高了肉苁蓉的干燥效率,并保证了有效成分尽可能少的流失^[8-10]。如,春天采挖的肉苁蓉通过半埋半露晒干的方式,干燥后即得“甜苁蓉”或“甜大芸”;而秋天采挖的肉苁蓉一般要先将块大者放入盐湖中腌1~3年,干燥后则得“咸苁蓉”或“盐大芸”^[11]。在产地采收加工的过程中,任何一个环节的因素,如不同采收期、不

[12] 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]. *PLoS Genet*, 2009. DOI:10.1037/journal.pgen.1000433.

[13] CHA PC, MUSHIRODA T, TAKAHASHI A, et al. Ge-

△ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81560650);兰州市人才创新创业项目(No.2018-RC-086)

* 硕士研究生。研究方向:中药制药工艺。E-mail: 1535366826@qq.com

通信作者:教授,硕士生导师,博士。研究方向:中药制药工艺。E-mail: liyunherb@163.com

nome-wide association study identifies genetic determinants of warfarin responsiveness for Japanese[J]. *Hum Mol Genet*, 2010, 19(23):4735-4744.

[14] 冯频频,彭文星,石秀锦,等.基因多态性对华法林剂量影响的研究进展[J]. *中国药房*, 2017, 28(11):1581-1584.

[15] 沈为勤,刘俊.华法林基因导向的个体化抗凝研究进展[J]. *药学与临床研究*, 2015, 23(5):475-478.

[16] 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.

(收稿日期:2018-07-30 修回日期:2018-12-25)

(编辑:陈宏)