

基因检测指导下左心辅助装置植入术后患者华法林的抗凝效果及影响因素分析^Δ

王英^{1,2*}, 李进^{1,2}, 赵思佳³, 陈涛⁴, 唐程斌⁴, 刘佳^{5#}(1. 大连医科大学扬州临床医学院, 江苏扬州 225001; 2. 大连医科大学药学院, 辽宁大连 116044; 3. 扬州大学医学院, 江苏扬州 225009; 4. 江苏省苏北人民医院心脏大血管中心, 江苏扬州 225001; 5. 江苏省苏北人民医院药学部, 江苏扬州 225001)

中图分类号 R972;R969 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2025)17-2160-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.17.13



摘要 目的 评估左心辅助装置(LVAD)植入术后患者在基因检测指导下服用华法林抗凝治疗的有效性和安全性,并分析华法林抗凝效果的影响因素。**方法** 选择2023年1月至2024年10月在江苏省苏北人民医院心脏大血管中心接受LVAD植入术且需服用华法林抗凝治疗的患者为研究对象,根据其是否进行CYP2C9和VKORC1基因检测分为基因检测组($n=51$)和经验给药组($n=17$)。基因检测组依据基因检测计算出的预测剂量给予华法林,经验给药组由临床医生根据国际标准化比值(INR)经验性地给予华法林,每天1次。随访观察6个月,比较两组患者华法林治疗的有效性[治疗目标范围内的时间百分比(TTR)、首次达到治疗INR所需的时间、栓塞事件发生率、INR<1.5事件发生率]和安全性(大、小出血事件和INR>3.5事件发生率)。根据患者TTR是否 $\geq 60\%$ 分为TTR $\geq 60\%$ 组($n=20$)和TTR<60%组($n=48$),采用单因素和多因素二元Logistic回归分析法分析患者华法林抗凝效果的影响因素。**结果** 基因检测组患者的TTR显著高于经验给药组($P<0.05$),INR<1.5事件发生率显著低于经验给药组($P<0.05$);小出血事件发生率和INR>3.5事件发生率均低于经验给药组,但差异均无统计学意义($P>0.05$)。多因素二元Logistic回归分析结果显示,进行基因检测为华法林抗凝治疗的独立保护因素[比值比(OR)=10.842,95%置信区间(CI):1.211~27.037, $P=0.033$],联用他汀类药物为华法林抗凝治疗的独立危险因素[OR=0.196,95%CI:0.045~0.861, $P=0.031$]。**结论** 对于LVAD植入术后患者,基因检测指导下采用华法林抗凝治疗可提高TTR,缩短抗凝达标时间,且安全性良好;但需注意,他汀类药物联用可能增强华法林的抗凝效果,从而增加患者出血风险。

关键词 华法林;左心辅助装置;基因检测;抗凝;国际化标准比值

Analysis of the anticoagulant effect and influencing factors of warfarin in patients after left ventricular assist device implantation guided by gene test

WANG Ying^{1,2}, LI Jin^{1,2}, ZHAO Sijia³, CHEN Tao⁴, TANG Chengbin⁴, LIU Jia⁵(1. The Yangzhou School of Clinical Medicine of Dalian Medical University, Jiangsu Yangzhou 225001, China; 2. College of Pharmacy, Dalian Medical University, Liaoning Dalian 116044, China; 3. Medical College of Yangzhou University, Jiangsu Yangzhou 225009, China; 4. Heart and Vascular Center, Northern Jiangsu People's Hospital, Jiangsu Yangzhou 225001, China; 5. Dept. of Pharmacy, Northern Jiangsu People's Hospital, Jiangsu Yangzhou 225001, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To evaluate the effectiveness and safety of warfarin anticoagulation therapy guided by gene test in patients undergoing left ventricular assist device (LVAD) implantation, and to analyze the influencing factors of warfarin anticoagulation efficacy. **METHODS** Patients who underwent LVAD implantation at the Heart and Vascular Center of Northern Jiangsu People's Hospital from January 2023 to October 2024 and required warfarin anticoagulant therapy were selected as the study subjects. They were divided into genetic testing group ($n=51$) and empirical treatment group ($n=17$) based on whether they underwent CYP2C9 and VKORC1 gene test. The gene test group was given warfarin based on the predicted dose calculated by gene test, while the empirical treatment group was given warfarin by clinical doctors based on international normalized ratio (INR) experience, all patients were given warfarin once a day. Follow-up observation was conducted for 6 months to compare the effectiveness [time in therapeutic range(TTR), the time required to reach INR for the first time, the incidence of embolic events, the incidence of INR<1.5 events] and safety (the incidence of major and minor bleeding events, the incidence of INR>3.5 events)

^Δ基金项目 扬州市科技计划-社会发展项目(No.YZ2022098);江苏省研究型医院学会精益化用药-石药专项科研基金项目(No. JY202121)

* 第一作者 硕士研究生。研究方向:临床药学。E-mail: 19835151944@163.com

通信作者 副主任药师,硕士生导师。研究方向:医院药学与个体化用药。E-mail: liujia85912@163.com

of warfarin treatment between two groups of patients. According to whether the patient's TTR was $\geq 60\%$, they were divided into TTR $\geq 60\%$ group ($n=20$) and TTR<60% group ($n=48$). Univariate and multivariate binary Logistic regression analysis were used to determine the factors affecting the anticoagulant effect of warfarin in patients. **RESULTS** The TTR of patients in the gene test group was significantly higher

than that in the empirical treatment group ($P<0.05$). The incidence of $INR<1.5$ events in the gene test group was significantly lower than in the empirical treatment group ($P<0.05$). The incidence of minor bleeding events and $INR>3.5$ events in the gene test group were lower than in the empirical treatment group, but the difference was not statistically significant ($P>0.05$). The results of multivariate binary Logistic regression analysis showed that gene test was an independent protective factor for warfarin anticoagulant therapy [odds ratio (OR)=10.842, 95% confidence interval (CI): 1.211-27.037, $P=0.033$], and the combination of statins was an independent risk factor for warfarin anticoagulant therapy [OR=0.196, 95%CI: 0.045-0.861, $P=0.031$].

CONCLUSIONS Under the guidance of gene test, warfarin anticoagulation therapy for LVAD patients after implantation can improve TTR, shorten the anticoagulation target time, and has good safety; meanwhile, it should be noted that the combination of statins may enhance the anticoagulant effect of warfarin, thereby increasing the risk of bleeding in patients.

KEYWORDS warfarin; left ventricular assist device; gene test; anticoagulation; international normalized ratio

左心辅助装置(left ventricular assist device, LVAD)植入为终末期心力衰竭患者的有效治疗策略之一^[1]。目前LVAD已从体积庞大、并发症高的第1代搏动泵,发展到体积小、耐久性好、并发症少的第3代持续流泵,其安全性、有效性和长期生存获益已经得到多项大型临床研究证实^[2]。然而,对于LVAD植入术后患者的管理仍存在一些挑战,其中泵血栓的形成是LVAD植入术后患者可能发生的重要风险之一^[3]。华法林是LVAD植入术后患者预防泵血栓形成的首选药物。《华法林抗凝治疗的中国专家共识》建议服用华法林抗凝治疗时,患者的国际标准化比值(international normalized ratio, INR)应保持在2.0~3.0^[4]。但由于华法林疗效存在明显的个体差异,药物使用安全窗窄且易受饮食和其他药物等因素的影响,其抗凝效果常不稳定^[5]。因此,实现LVAD植入术后患者安全有效的抗凝治疗是临床亟须解决的难题。既往研究表明,维生素K环氧化物还原酶复合物亚基1(vitamin K epoxide reductase complex subunit 1, *VKORC1*)和细胞色素P450家族成员2C9(cytochrome P450 2C9, *CYP2C9*)编码基因与华法林的稳定剂量具有显著相关性^[6-7],可见结合基因检测建立的给药模型可以用于指导华法林的个体化抗凝治疗。本研究主要探究基因检测指导下LVAD植入术后患者华法林抗凝治疗的有效性和安全性,并分析LVAD植入术后患者华法林抗凝效果的临床相关影响因素,以期为临床LVAD植入术后患者服用华法林抗凝治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2023年1月至2024年10月在江苏省苏北人民医院心脏大血管中心行LVAD植入术且需服用华法林抗凝治疗的患者作为研究对象。本研究的纳入标准为:(1)临床诊断为终末期心力衰竭、重症心力衰竭心源性休克、慢性心力衰竭急性发作,有严重心力衰竭症状[美国纽约心脏病学会心功能分级为IV级];(2)年龄 >18 岁,男女不限;(3)服用华法林 >6 个月;(4)门诊随访INR监测次数 >5 次;(5)总随访时间 ≥ 6 个月。本研究的排除标准为:(1)术后前7 d未检测INR且连续测量INR的间隔时间超过2个月者;(2)研究期间因手术或其他原因不得不停止华法林抗凝治疗者;(3)中途更换抗

凝药物者;(4)患有重度贫血(血红蛋白 <60 g/L)及其他血液疾病者。本研究经江苏省苏北人民医院医学伦理委员会批准(受理号2023js001),所有患者均由2位心外科医生根据以上纳排标准判断符合要求后入组。

1.2 基因检测、分组与给药

本研究根据是否进行基因检测,将接受华法林抗凝治疗的LVAD植入术后患者分为基因检测组和经验给药组。基因检测组患者抽取外周静脉血3 mL,用于*VKORC1*、*CYP2C9*基因检测和靶DNA片段的提取、扩增、测序,通过PyroMark Q24型焦磷酸测序仪分析*CYP2C9* *3和*VKORC1*(1639G>A)位点多态性,最后将上述结果与基因数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>)中的标准基因序列对比,以得到患者的基因型信息。综合考虑患者*VKORC1*和*CYP2C9*基因型、年龄、性别、身高、体重、胺碘酮使用情况、华法林使用指征等因素,采用国际华法林药物基因组学联合会发布的华法林剂量计算公式预测华法林的用药剂量^[8]。基因检测组患者依据基因检测计算出的预测剂量给予华法林钠片(规格为2.5 mg,国药准字H37021314,齐鲁制药有限公司),每天1次;经验给药组患者华法林钠片初始给药剂量为2.5 mg,之后临床医生根据INR经验性地调整用药剂量,每天1次。

1.3 资料收集

收集患者的基线资料,包括年龄、性别、体重指数、术前合并症、术后合并用药、术前检测指标等。常见术前合并症有高血压、糖尿病、房颤;术后合并用药种类包括阿司匹林、氯吡格雷、钙通道阻滞剂、 β 受体阻滞剂、他汀类药物(阿托伐他汀和瑞舒伐他汀)、利尿剂、地高辛、胺碘酮。

1.4 随访与观察指标

患者随访观察6个月,于门诊定期进行INR监测,根据INR监测结果及随访情况调整随访次数。未规律监测INR、INR连续监测时间间隔 >3 个月者被认为失访。

有效性指标包括治疗目标范围内的时间百分比(time in therapeutic range, TTR)^[9]、首次达到治疗INR所需的时间、栓塞事件发生率、 $INR<1.5$ 事件发生率。使用Rosendaal法^[10]计算患者6个月内的TTR。首次达到治疗INR所需的时间指口服华法林后INR首次达到目标范围(2.0~3.0)且INR达标 ≥ 2 d的时间^[11]。栓塞事件

包括脑栓塞、外周动脉栓塞(包括肢体动脉栓塞和肠系膜栓塞等),所有栓塞事件均经影像学检查确诊^[12]。INR<1.5事件指抗凝不足事件。如果同一患者出现多次INR<1.5事件,则仅以首次发生的时间为准,记录为1次抗凝不足事件。

安全性指标为患者治疗期间过度抗凝事件发生率。过度抗凝事件包括大、小出血事件和INR>3.5事件。根据国际血栓和止血学会对出血事件的判断标准^[13],大出血事件包括以下任一情形:眼内、颅内、椎管内、筋膜内、心包、关节内或腹膜后出血;伴随血红蛋白水平下降超过20 g/L;需要输注至少2个单位红细胞;最终导致死亡的出血事件。小出血事件指发生的非外伤性皮肤黏膜瘀斑、牙龈出血、鼻出血、血尿或月经量异常等。如果同一患者出现多次出血事件或INR>3.5事件,则仅以首次发生的时间为准,记录为1次过度抗凝事件。

1.5 基于TTR分组的华法林抗凝效果影响因素分析

有研究表明, LVAD植入术后患者华法林抗凝治疗期间TTR通常为36%~57%,平均为46.6%;而在其他适应证(如心脏机械瓣膜置换和非瓣膜性心房颤动)患者抗凝治疗中的平均TTR约为65%^[14]。通常TTR≥60%被认为达到了良好的抗凝效果,可最大限度地降低出血和血栓栓塞的风险^[15]。所以本研究根据患者的TTR是否≥60%将其分为TTR≥60%组和TTR<60%组,用于LVAD植入术后患者华法林抗凝效果的影响因素分析。

1.6 统计学方法

采用SPSS 27.0软件进行统计分析。计量资料满足正态分布的以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验;不符合正态分布的以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用非参数秩和检验。计数资料以率/百分比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验或Fisher精确检验。采用Fisher精确检验考察基因型实际分布与基因型预期分布是否符合Hardy-Weinberg遗传平衡。采用单因素二元Logistic回归法对LVAD植入术后患者华法林抗凝效果的影响因素进行单因素分析,将单因素分析中 $P \leq 0.1$ 的变量纳入多因素二元Logistic回归分析,结果以比值比(odds ratio, OR)和95%置信区间(confidence interval, CI)表示。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较

本研究共纳入LVAD植入术后患者68例,其中基因检测组51例、经验给药组17例。基因检测组患者华法林平均稳定给药剂量为(3.69±1.47) mg,经验给药组患者华法林平均稳定给药剂量为(3.76±1.26) mg。两组患者的基线资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。结果见表1。

2.2 基因检测组患者的CYP2C9及VKORC1基因型分布

本研究对51例患者的基因进行了检测。CYP2C9

表1 两组患者基线资料比较

项目	基因检测组(n=51)	经验给药组(n=17)	χ^2/Z	P
性别(男性)/例(%)	42(82.35)	14(82.35)	0.273	1.000
年龄[M(P ₂₅ , P ₇₅)]/岁	65.00(56.75, 70.25)	59.50(55.50, 69.50)	-0.167	0.736
体重指数[M(P ₂₅ , P ₇₅)]/(kg/m ²)	23.53(21.74, 27.70)	24.08(21.42, 26.65)	-0.242	0.935
术前合并症/例(%)				
高血压	25(49.02)	9(52.94)	0.112	1.000
糖尿病	15(29.41)	5(29.41)	0.016	1.000
房颤	7(13.73)	2(11.76)	0.043	0.836
白蛋白≥35 g/L/例(%)	48(94.12)	12(70.59)	3.764	0.074
AST>40 U/L/例(%)	13(25.49)	3(17.65)	0.256	0.740
ALT>40 U/L/例(%)	5(9.80)	3(17.65)	0.015	1.000
肌酐异常(男/女>106/97 μmol/L)/例(%)	20(39.22)	4(23.53)	0.959	0.341
术后合并用药/例(%)				
阿司匹林	46(90.20)	14(82.35)	1.062	0.370
氯吡格雷	4(7.84)	3(17.65)	1.856	0.328
钙通道阻滞剂	5(9.80)	1(5.88)	0.341	1.000
β受体阻滞剂	13(25.49)	6(35.29)	0.234	0.743
他汀类药物	21(41.18)	7(41.18)	0.039	1.000
利尿剂	47(92.16)	12(70.59)	6.021	0.095
地高辛	3(5.88)	2(11.76)	0.496	0.602
胺碘酮	27(52.94)	8(47.06)	0.024	1.000

AST:天冬氨酸转氨酶(aspartate transaminase);ALT:丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase);AST、ALT、白蛋白、肌酐等连续变量根据成人正常值范围转化为二分类变量。

基因型检测结果显示,48例(94.12%)为野生纯合子基因型AA,3例(5.88%)为杂合子基因型AC,未见突变纯合子基因型CC。VKORC1基因型检测结果显示,44例(86.27%)为突变纯合子基因型AA,7例(13.73%)为杂合子基因型GA,未见野生纯合子基因型GG。Fisher精确检验结果显示,患者基因型实际分布与基因型预期分布差异无统计学意义($P > 0.05$)。这表明所有基因型分布均符合Hardy-Weinberg遗传平衡,本研究纳入样本属于同一个孟德尔群体。结果见表2。

表2 患者CYP2C9和VKORC1基因型实际分布与基因型预期分布的比较[例(%)]

基因	基因型	基因型实际分布(n=51)	基因型预期分布 ^a	P
CYP2C9	AA	48(94.12)	48.04(94.23)	0.861
	AC	3(5.88)	2.91(5.71)	
	CC	0(0)	0.03(0.06)	
VKORC1	AA	44(86.27)	44.24(86.75)	0.654
	GA	7(13.73)	6.52(12.78)	
	GG	0(0)	0.24(0.47)	

a:基因型预期分布是根据Hardy-Weinberg定律计算的。

2.3 两组患者华法林抗凝治疗有效性比较

基因检测组患者的TTR显著高于经验给药组($P = 0.039$),其INR<1.5事件发生率显著低于经验给药组($P = 0.029$)。随访期间,仅1例患者发生了栓塞事件,为经验给药组的1例59岁男性患者,术后6个月时出现了左侧肢体无力伴言语障碍症状。入院检查头颅CT显示,额叶、顶叶皮质、皮质下区域、卵圆中心、放射冠、基底节、丘脑、脑干和左侧小脑半球出现多发性缺血灶及梗死灶。临床医生诊断为急性右侧脑梗死,急查凝血功能指标INR为1.88。结果见表3。

表3 两组患者华法林抗凝治疗有效性和安全性指标比较

项目	基因检测组(n=51)	经验给药组(n=17)	$\chi^2/t/Z$	P
TTR($\bar{x} \pm s$)/%	54.03 ± 15.79	40.13 ± 16.12	2.854	0.039
首次达到治疗INR所需的时间[M(P ₂₅ , P ₇₅)]/d	6.50(5.00, 10.75)	10.50(6.00, 19.25)	-2.059	0.052
栓塞事件/例(%)	0(0)	1(5.88)	-	-
INR<1.5事件/例(%)	11(21.57)	9(52.94)	6.044	0.029
小出血事件/例(%)	2(3.92)	1(5.88)	0.116	1.000
大出血事件/例(%)	1(1.96)	0(0)	-	-
INR>3.5事件/例(%)	11(21.57)	4(23.53)	0.029	1.000

—:未进行统计学比较。

2.4 两组患者华法林抗凝治疗安全性比较

随访结束后,基因检测组患者小出血事件发生率和INR>3.5事件发生率均低于经验给药组,但差异均无统计学意义($P>0.05$)。68例患者中总计4例发生出血事件,其中基因检测组3例(2例小出血事件为牙龈出血和鼻出血,1例大出血事件为颅内出血),经验给药组1例(牙龈出血)。基因检测组中颅内出血患者为58岁男性,术后1个月余出现头昏不适,伴失语、右下肢无力症状。其头颅CT检查结果显示,小脑有片状高低混杂密度影,较前新增。临床医生诊断为蛛网膜下腔出血,急查凝血功能指标INR为3.65。结果见表3。

2.5 华法林抗凝效果(TTR≥60%)的影响因素分析结果

2.5.1 单因素分析结果

68例接受华法林抗凝治疗的LVAD植入术后患者的TTR为(50.57 ± 18.43)%,其中TTR<60%组患者48例、TTR≥60%组患者20例。本研究基于基础专业知识和文献证据,优先纳入与华法林抗凝效果有临床关联的因素。在筛选变量时,为避免漏掉一些重要因素,将P值适当放宽至0.1。单因素二元Logistic回归分析结果显示,TTR≥60%组和TTR<60%组患者中进行基因检测、联用钙通道阻滞剂、联用他汀类药物比较,差异均有统计学意义($P<0.1$)。结果见表4。

2.5.2 多因素分析结果

对进行基因检测、联用钙通道阻滞剂、联用他汀类药物3个因素进行多因素二元Logistic回归分析,结果显示,进行基因检测为华法林抗凝治疗的独立保护因素[OR=10.842, 95%CI: 1.211~27.037, $P=0.033$],联用他汀类药物为华法林抗凝治疗的独立危险因素[OR=0.196, 95%CI: 0.045~0.861, $P=0.031$]。结果见表5。

3 讨论

在复杂的LVAD患者管理中,LVAD植入术后的抗凝至关重要,目前华法林是唯一推荐用于LVAD植入术后预防泵血栓的口服抗凝药物。近年来的研究表明,相比于以往临床医生的经验性给药方案,基于VKORC1和CYP2C9基因检测指导下的华法林给药方案,会更加准确有效。临床常将基因检测用于房颤或行心脏瓣膜置换术患者的华法林抗凝指导^[16-17],未见将其用于LVAD植入术后抗凝指导的报道。

表4 单因素二元Logistic回归分析结果[例(%)]

因素	TTR<60%组 (n=48)	TTR≥60%组 (n=20)	OR	95%CI	P
性别(男性)	38(79.17)	18(90.00)	1.882	0.258~9.895	0.455
年龄>65岁	23(47.92)	9(45.00)	0.880	0.290~2.669	0.821
体重指数(范围)					
正常(≤18.4 kg/m ²)	26(54.17)	10(50.00)			
超重(18.5~23.9 kg/m ²)	13(27.08)	6(30.00)	1.162	0.314~4.297	0.822
I度肥胖(24.0~27.9 kg/m ²)	3(6.25)	2(10.00)	1.704	0.243~11.952	0.592
II度肥胖(≥28.0 kg/m ²)	6(12.50)	2(10.00)	1.022	0.167~6.258	0.981
进行基因检测	32(66.67)	19(95.00)	9.444	1.126~17.339	0.037
术前合并症					
高血压	26(54.17)	8(40.00)	0.628	0.209~1.884	0.407
糖尿病	16(33.33)	4(20.00)	0.769	0.228~2.592	0.672
房颤	6(12.50)	3(15.00)	1.523	0.265~12.548	0.968
白蛋白≥35 g/L	41(85.42)	19(95.00)	2.833	0.316~25.422	0.352
AST>40 U/L	13(27.08)	3(15.00)	0.564	0.137~2.326	0.428
ALT>40 U/L	6(12.50)	2(10.00)	0.925	0.162~5.278	0.930
肌酐异常(男/女>106/97 μmol/L)	15(31.25)	9(45.00)	0.560	0.180~1.746	0.318
术后合并用药					
阿司匹林	42(87.50)	18(90.00)	1.081	0.189~6.169	0.930
氯吡格雷	5(10.42)	2(10.00)	1.187	0.197~7.149	0.851
钙通道阻滞剂	2(4.17)	4(20.00)	5.714	1.942~34.680	0.058
β受体阻滞剂	13(27.08)	6(30.00)	1.084	0.314~3.745	0.899
他汀类药物	25(52.08)	3(15.00)	0.182	0.046~0.722	0.015
利尿剂	40(83.33)	19(95.00)	3.400	0.387~29.895	0.270
地高辛	3(6.25)	2(10.00)	1.625	0.248~10.665	0.613
胺碘酮	27(56.25)	8(40.00)	0.447	0.155~1.474	0.199

a: 对照。

表5 多因素二元Logistic回归分析结果

因素	β	标准误	Wald	OR	95%CI	P
进行基因检测	2.38	1.12	4.54	10.842	1.211~27.037	0.033
联用钙通道阻滞剂	1.16	1.04	1.24	3.186	0.413~24.588	0.266
联用他汀类药物	-1.63	0.75	4.66	0.196	0.045~0.861	0.031

既往报道显示,在LVAD植入术后患者抗凝治疗中,华法林的平均TTR为36%~57%^[18]。本研究中,基因检测组患者的平均TTR显著高于经验给药组(54.03% vs. 40.13%)。分析原因可能为基因检测组患者接受了更加详细的药物指导教育,依从性较高。既往临床研究显示,基于基因检测的华法林抗凝治疗可以缩短达到目标INR的时间并降低出血风险^[9]。本研究中,基因检测组患者首次达到治疗INR所需的中位时间短于经验给药组,虽然组间差异无统计学意义($P=0.052$),但接近阈值0.05,这提示基因检测指导下的华法林抗凝治疗可能是缩短达到目标INR的时间的潜在因素,而这一方向性证据与以上既往研究结果一致。此外,基因检测组患者抗凝不足事件(INR<1.5事件)以及栓塞事件发生率均低于经验给药组,其中在INR<1.5事件发生率上两组患者的差异具有统计学意义。这表明基因检测指导下的剂量预测能够提高患者的TTR,缩短患者首次达到治疗INR所需的时间,降低抗凝不足事件发生率,提高抗凝治疗的有效性。虽然基因检测组有1例患者发生大出血事件,但由于华法林疗效存在个体差异和不稳定性,该出血事件结果可能与本研究干预过程的关联性不强,存在一定偶然性。并且本研究中基因检测组患者

INR>3.5事件和小出血事件发生率均低于经验给药组,故本课题组仍认为根据基因检测指导下的剂量预测可在一定程度上降低患者抗凝过度事件的发生率,提高抗凝治疗的安全性。

当TTR \geq 60%时,华法林的抗凝效果良好。本研究影响华法林抗凝效果的多因素二元Logistic回归分析结果显示:基因检测指导下的华法林抗凝治疗对于提升LVAD植入术后患者抗凝效果(TTR \geq 60%)具有积极作用,而联用他汀类药物则是影响LVAD植入术后患者华法林抗凝效果的危险因素。既往文献表明,他汀类药物会通过抑制CYP酶系活性减弱华法林的代谢,增加出血风险,联用时需注意加强监测患者的INR^[20]。本院LVAD植入术后患者联用的他汀类药物主要为阿托伐他汀和瑞舒伐他汀。有研究报道,瑞舒伐他汀与华法林联用可能导致INR异常升高,并导致消化道出血风险增加^[21]。孙雪等^[22]研究表明,阿托伐他汀与华法林联用可能导致不良的药物相互作用。

综上所述,对于LVAD植入术后患者,基因检测指导下采用的华法林抗凝治疗可提高TTR,缩短抗凝达标时间,且安全性良好;但需注意,与他汀类药物联用可能增强华法林抗凝效果,从而增加患者出血风险。然而,本研究由于样本量相对较小。未来可以扩大样本量,纳入更多因素,更全面地评估基因检测指导下LVAD植入术后患者华法林抗凝治疗的效果。

参考文献

- [1] GOODMAN D, STULAK J, ROSENBAUM A N. Left ventricular assist devices: a historical perspective at the intersection of medicine and engineering[J]. *Artif Organs*, 2022, 46(12):2343-2360.
- [2] BOBURG R S, MARINOS S L, BAUMGAERTNER M, et al. Nine years of continuous flow LVAD (HeartMate 3): survival and LVAD-related complications before and after hospital discharge[J]. *J Cardiovasc Dev Dis*, 2024, 11(10):301.
- [3] MALONE G, ABDELSAYED G, BLIGH F, et al. Advancements in left ventricular assist devices to prevent pump thrombosis and blood coagulopathy[J]. *J Anat*, 2023, 242(1):29-49.
- [4] 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.
- [5] TUREN S, TUREN S. Determination of factors affecting time in therapeutic range in patients on warfarin therapy[J]. *Biol Res Nurs*, 2023, 25(1):170-178.
- [6] HUANG D F, XIE F F, XIAO S P, et al. Application of rapid genotyping of warfarin individualized pharmacogenetic variants in warfarin therapy[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1):31639.
- [7] ASIIMWE I G, ZHANG E J, OSANLOU R, et al. Genetic factors influencing warfarin dose in black-African patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2020, 107(6):1420-1433.
- [8] CONSORTIUM I W P, KLEIN T E, ALTMAN R B, et al. Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(8):753-764.
- [9] PUTTASUNG N, DAVEY A K, BADRICK T, et al. Time to stable therapeutic range on initiation of warfarin as an indicator of control[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2021, 30(4):105620.
- [10] ROSENDAAL F R, CANNegiETER S C, VAN DER MEER F J, et al. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy[J]. *Thromb Haemost*, 1993, 69(3):236-239.
- [11] SCHWARZ U I, RITCHIE M D, BRADFORD Y, et al. Genetic determinants of response to warfarin during initial anticoagulation[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(10):999-1008.
- [12] 《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.
- [13] SCHULMAN S, KEARON C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients[J]. *J Thromb Haemost*, 2005, 3(4):692-694.
- [14] MARTINEZ B K, YIK B, TRAN R, et al. Meta-analysis of time in therapeutic range in continuous-flow left ventricular assist device patients receiving warfarin[J]. *Artif Organs*, 2018, 42(7):700-704.
- [15] ANSELL J, HIRSH J, DALEN J, et al. Managing oral anticoagulant therapy[J]. *Chest*, 2001, 119(Suppl. 1):22-38.
- [16] REN Y R, YANG C G, CHEN H, et al. Pharmacogenetic-guided algorithm to improve daily dose of warfarin in elder Han-Chinese population[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11:1014.
- [17] ZHOU L, DING Y L, 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.
- [18] NGUYEN V N, STEVENS C A, BRAMBATTI M, et al. Improved time in therapeutic range with international normalized ratio remote monitoring for patients with left ventricular assist devices[J]. *ASAIO J*, 2022, 68(3):363-368.
- [19] ZHU Y, YOU J, GU X, et al. Pharmacogenetics of warfarin dosing in Chinese adults with nonvalvular atrial fibrillation[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2023, 79(3):427-435.
- [20] 徐海燕,刘冬,王文刚,等.他汀类药物与常见心血管药物相互作用的研究进展[J]. *中国药房*, 2016, 27(11):1582-1584.
- [21] 刘洋,孟利娜,苏伊新.华法林与瑞舒伐他汀钙联用致凝血功能异常1例[J]. *中国医院药学杂志*, 2018, 38(10):1129-1130.
- [22] 孙雪,郭彩会,宋浩静,等.他汀类药物对华法林抗凝强度的影响研究[J]. *中华保健医学杂志*, 2021, 23(1):87-89.

(收稿日期:2025-06-03 修回日期:2025-08-11)

(编辑:舒安琴)