·临床研究·

华法林基因检测在非瓣膜性心房颤动患者个体化抗凝中的应用

钟晨露[1,2],朱业[1,2*],顾翔[1,2]

([1]扬州大学临床医学院,江苏 扬州 225001;[2]江苏省苏北人民医院心血管内科,江苏 扬州,225001)

【摘 要】 目的 评估华法林基因检测在非瓣膜性心房颤动患者抗凝治疗中的应用。**方法** 选择2021年1月至2023年1月在苏北人民医院门诊接受华法林治疗的非瓣膜性心房颤动患者。根据是否进行华法林基因检测,分为基因检测组和常规随访组。收集患者的临床资料并统计不良事件发生情况,比较两组患者的初始国际标准化比率(INR)值、达到治疗INR时间、达到稳态华法林剂量所需时间、不良反应事件发生情况及不同时间内两组患者INR在治疗范围的时间百分比(TTR)。采用SPSS 27.0软件进行数据分析。根据数据类型,组间比较分别采用*t*检验、*Wilcoxon*检验、χ^2检验及Fisher精确概率法。**结果** 本研究共纳入患者200例,其中基因检测组患者110例,常规随访组患者90例。110例基因检测患者中,在*CYP2C9* *3位点,90.00%(99/110)为AA野生型,8.18%(9/110)为AC杂合型,1.82%(2/110)为CC纯合型;在*VKORC1*基因,86.36%(95/110)为AA突变纯合型,11.82%(13/110)为GA杂合型,1.82%(2/110)为GG突变纯合型。基因检测组发生小出血事件2例(1.81%),无大出血事件;常规随访组发生小出血事件6例(6.67%),大出血2例(2.22%)。两组患者在小出血和大出血事件的累积发生率,差异无统计学意义($P>0.05$)。基因检测组达治疗INR值时间为(28.09±31.21)d,常规随访组为(45.47±45.33)d,差异有统计学意义($P<0.05$)。基因检测组在最初1个月TTR高于常规随访组,差异有统计学意义($P<0.05$);但在前3、6、12个月两组差异无统计学意义($P>0.05$)。在INR<1.2和INR>3.5事件的发生率上,基因检测组的发生比例低于常规随访组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 基因检测能辨识个体对华法林的灵敏性,促使患者快速达到目标剂量并将INR维持在最佳治疗范围,进而有助于减少出血和栓塞等不良事件发生。

【关键词】 老年人;心房颤动;华法林;基因检测;个体化治疗

【中图分类号】 R541.4 **【文献标志码】** A **【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2025.06.087

Application of Warfarin genetic testing in individualized anticoagulation in patients with non-valvular atrial fibrillation

Zhong Chenlu[1,2], Zhu Ye[1,2*], Gu Xiang[1,2]

([1]Clinical Medical College, Yangzhou University, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China; [2]Department of Cardiology, Northern Jiangsu People's Hospital, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China)

【Abstract】 Objective To evaluate the application of Warfarin genetic testing in individualized anticoagulant therapy for patients with non-valvular atrial fibrillation (NVAF). **Methods** NVAF patients undergoing Warfarin treatment at the Outpatient Department of Northern Jiangsu People's Hospital between January 2021 and January 2023 were enrolled. According to whether Warfarin genetic testing was performed, they were divided into a genetic testing group and a routine follow-up group. The clinical data were collected, and adverse events were statistically analyzed. The two groups were compared in initial international normalized ratio (INR), time to achieve therapeutic INR, time to reach stable warfarin dose, percentage of time INR in therapeutic range (TTR) at different times, and adverse reactions. SPSS 27.0 was used for statistical analysis. Data comparison between two groups was performed using *t* test, *Wilcoxon* test, χ^2 test or Fisher exact test depending on data type. **Results** A total of 200 patients were enrolled in this study, including 110 patients in the genetic testing group and 90 in the routine follow-up group. In the genetic testing group, 90.00% (99/110) were of AA wild type, 8.18% (9/110) of AC heterozygous, and 1.82% (2/110) of CC homozygous at the CYP2C9 *3 locus; 86.36% (95/110) of AA mutation homozygous, 11.82% (13/110) of GA heterozygous, and 1.82% (2/110) of GG mutation homozygous for the VKORC1 gene. Minor bleeding occurred in two patients (1.81%) in the genetic testing group without major bleeding, and minor bleeding occurred in six patients (6.67%) and major bleeding in two patients (2.22%) in the routine follow-up group. There was no significant difference in the cumulative incidence of minor and major bleeding between the two groups ($P>0.05$) The

收稿日期: 2024-04-26; **接受日期**: 2024-07-31

基金项目: 国家自然科学基金青年基金(81800250);中国博士后科学基金第71批次面上资助二等(2022M711417);江苏省中医药科技发展计划(MS2023137);扬州市科技计划社会发展项目(YZ2023096)

通信作者: 朱业, E-mail: 307971331@qq.com

time to reach the therapeutic INR was (28.09±31.21) d in the genetic testing group, and (45.47±45.33) d in the routine follow-up group, with a statistically significant difference (P<0.05). At one month, TTR in the genetic testing group was higher than that in the routine follow-up group, with a statistically significant difference (P<0.05), but there was no significant difference between the two groups at 3, 6 and 12 months. The gene testing group had a notably lower incidence rate of INR<1.2 events and INR>3.5 events than the routine follow-up group, with a statistically significant difference (P<0.05). **Conclusion** Genetic testing can identify individual sensitivity to Warfarin, helping patients to reach target doses quickly and maintain INR within the optimal therapeutic range and thereby reducing the adverse events such as bleeding and thromboses.

【**Key words**】 aged; atrial fibrillation; Warfarin; genetic testing; individualized therapy

This work was supported by National Natural Science Foundation of China for Young Scientists (81800250), *Second Prize of the 71st Batch of General Financial Aid from the China Postdoctoral Science Foundation* (2022M711417), *Project of Jiangsu Province Traditional Chinese Medicine Science and Technology Development Plan* (MS2023137) *and Social Development Project of Yangzhou Science and Technology Plan* (YZ2023096).

Corresponding author: *Zhu Ye*, *E-mail*:*307971331@qq.com*

随着老龄化社会的加速发展,慢性心房颤动(atrial fibrillation, AF)的患病率持续攀升,已成为全球公共卫生领域的重要议题。抗凝治疗是 AF 管理的核心环节,可显著降低约 66%的卒中与系统性栓塞风险[1]。在口服抗凝药物中,维生素 K 拮抗剂(vitamin K antagonists, VKAs)华法林因其广泛适应证、确切疗效和经济性,在临床上广泛使用。然而,华法林治疗窗狭窄,需频繁监测初始国际标准化比率(international normalized ratio, INR)以评估抗凝状态[2]。研究发现,*CYP2C9* 和 *VKORC1* 基因多态性显著影响华法林代谢与灵敏性[3,4]。*CYP2C9* 变异减缓药物代谢,*VKORC1* 变异增强灵敏性,二者协同可能引发初期过度抗凝与出血风险。过往研究表明,基于基因检测的个体化治疗可以缩短达到理想 INR 的时间并降低出血风险[5],但目前基因检测在个体化用药指导中的实际效果仍有争议。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2021 年 1 月至 2023 年 1 月在苏北人民医院就诊并接受口服华法林治疗的非瓣膜性 AF 患者作为研究对象,根据是否进行华法林基因检测,分为基因检测组和常规随访组。

纳入标准:年龄≥18 岁;CHA2DS2-VASc 评分≥1 分的男性或≥2 分的女性;至少进行 4 次 INR 检测,总随访时间>12 个月。排除标准:任何相邻 INR 检测间隔>90 d 视为失访;停用或更换抗凝药物;严重健康问题(如恶性肿瘤、肝功能不全、血透、重度贫血)及妊娠或哺乳期妇女。

1.2 方法

1.2.1 数据采集 从患者电子或纸质病例中收集患者基本信息、既往病史及合并用药情况。记录患者的初始 INR、INR 的连续监测数据及不良事件。

1.2.2 基本治疗方案 基因检测组依据基因检测结果个性化制定华法林初始剂量,常规随访组根据医师经验决定。治疗初期,两组患者均需在用药 1 周内检测 INR,根据结果调整用药,调整后 1 周内复测 INR。连续两次 INR 达标改为每月监测,3 个月后调整为 3~4 个月一次,监测频率依随访情况调整。

1.2.3 安全性评估 统计两组患者随访期间出血及 INR>3.5 的事件。出血分为大出血和小出血,大出血按国际血栓与止血学会(international society on thrombosis and haemostasis, ISTH)标准[6],包括颅内出血、椎管内出血等严重出血,以及血红蛋白下降超过 20 g/L、需输血至少 2 个单位或致命的出血;小出血指牙龈出血、非外伤性皮肤黏膜瘀斑等不满足大出血标准的情况。同一患者多次出血仅首次记录。

1.2.4 有效性评估 记录随访时长、用药调整及 INR 监测,确定患者首次达标时间及稳态剂量时间。计算各阶段治疗范围的时间百分比(time in therapeutic range, TTR)以评估抗凝治疗效力和稳定性。统计治疗期间栓塞和 INR<1.2 事件,栓塞含影像证实的脑及外周动脉栓塞,如肢体、肠系膜栓塞等。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 27.0 统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验;非正态分布的计量资料,用中位数(四分位数间距)[$M(Q_1, Q_3)$]表示,采用 *Wilcoxon* 检验。计数资料用例数(百分率)表示,采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者一般资料

本研究共纳入患者 200 例,其中基因检测组 110 例,常规随访组 90 例。两组患者一般人口学特征、既往病史、合并用药等基线特征比较,差异均无统计学意义(P>0.05;表 1)。

表1 两组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of baseline data between two groups

Item	Gene testing group(n=110)	Routine follow-up group(n=90)	t/χ^2	P value
Population characteristics				
Age(years, $\bar{x}\pm s$)	69.31±9.06	72.01±10.26	−1.96	0.05
Male[n(%)]	53(48.18)	54(60.00)	2.78	0.10
BMI(kg/m^2, $\bar{x}\pm s$)	23.90±3.09	24.11±3.19	−0.47	0.64
Smoking[n(%)]	33(30.00)	29(32.22)	0.11	0.74
Drinking[n(%)]	31(28.18)	26(28.89)	0.01	0.91
CHA2DS2-VASc(points, $\bar{x}\pm s$)	3.14±1.64	3.12±1.54	0.11	0.95
HAS-BLED(points, $\bar{x}\pm s$)	1.74±1.02	1.74±0.98	−0.06	0.96
Medical history[n(%)]				
Hypertension	74(67.27)	66(73.33)	0.87	0.35
Diabetes mellitus	14(12.73)	14(15.56)	0.33	0.57
Heart failure	45(40.91)	27(30.00)	2.56	0.27
Stroke/TIA	24(21.82)	20(22.22)	0.01	0.95
Cardiomyopathy	2(1.82)	5(5.56)	2.05	0.15
COPD	2(1.82)	4(4.44)	1.17	0.28
Coronary artery disease	33(30.00)	26(28.89)	0.03	0.86
Hyperlipidemia	14(12.73)	13(14.44)	0.13	0.72
Gastritis	27(24.55)	20(22.22)	0.15	0.70
Pulmonary hypertension	30(27.27)	20(22.22)	0.67	0.41
Drug combination[n(%)]				
Amiodarone	28(25.46)	23(25.56)	0.00	0.99
Propafenone	8(7.27)	3(3.3)	1.48	0.22
Dronedarone	3(2.73)	2(2.22)	0.05	0.82
Furosemide	12(10.91)	8(8.89)	0.22	0.64
Spironolactone	13(11.82)	13(14.44)	0.30	0.58
ACEI/ARB	27(24.55)	30(33.33)	1.87	0.31
ARNI	44(40.00)	23(25.56)	2.64	0.13
Metformin	4(3.64)	7(7.78)	1.63	0.20
Dapagliflozin	5(4.55)	2(2.22)	0.79	0.37
Tranquility particles	32(29.09)	33(36.67)	1.30	0.26
Digoxin	13(11.82)	8(8.89)	0.45	0.50
Cilostazol	4(3.64)	3(3.33)	0.01	0.91
Nitrates	1(0.91)	3(3.33)	1.48	0.22
PPI	18(16.36)	14(15.56)	0.02	0.89
Aliskiren	3(2.73)	1(1.11)	0.66	0.42
Sulfonylureas	5(4.55)	5(5.56)	0.11	0.74
Antacids	4(3.64)	7(7.78)	1.63	0.20
Statins	23(20.91)	18(20.00)	0.03	0.87
Beta-blockers	58(52.73)	37(41.11)	2.68	0.10
CCB	30(27.27)	23(25.56)	0.08	0.78

BMI: body mass index; TIA: transient ischemic attack; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; ACEI: angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARB: angiotensin receptor blockers; ARNI: angiotensin receptor-neprilysin inhibitor; PPI: proton pump inhibitors; CCB: calcium channel blockers.

2.2 两组患者基因检测结果

本研究纳入基因检测患者110例,在*CYP2C9* *3位点,90.00%(99/110)为AA野生型,8.18%(9/110)为AC杂合型,1.82%(2/110)为CC纯合型。在*VKORC1*基因,86.36%(95/110)为AA突变纯合型,11.82%(13/110)为GA杂合型,1.82%(2/110)为GG突变纯合型。

2.3 两组患者安全性分析结果

基因检测组发生小出血事件2例(1.81%),无大出血事件。常规随访组发生小出血事件

6 例(6.67%),大出血 2 例(2.22%)。两组患者在小出血和大出血事件的累积发生率,差异无统计学意义($P>0.05$);但基因检测组 INR>3.5 事件发生率低于常规随访组[10.91%(12/110)比 22.22%(20/90)],差异有统计学意义($P=0.03$)。

2.4 两组患者有效性分析结果

基因检测组达治疗 INR 值时间为(28.09±31.21)d,常规随访组为(45.47±45.33)d,差异有统计学意义($P<0.05$);基因检测组达稳态剂量时间为(52.29±58.02)d,常规随访组为(64.40±66.21)d,两组差异无统计学意义($P>0.05$)。基因检测组发生栓塞事件 2 例(1.82%),常规随访组 3 例(3.33%),两组差异无统计学意义($P>0.05$);基因检测组发生 INR<1.2 事件 30 例(27.27%),常规随访组 37 例(41.11%),差异有统计学意义($P<0.05$)。

对比常规随访组,基因检测组在最初 1 个月 TTR 更高,差异有统计学意义($P<0.05$);但在前 3、6、12 个月两组差异无统计学意义($P>0.05$;表 2)。

表 2 两组患者不同随访时间 TTR 比较

Table 2 Comparison of TTR between two groups at different follow-up times

Group	n	1 month	3 months	6 months	12 months
Gene testing	110	0.52±0.33	0.56±0.27	0.60±0.20	0.60±0.18
Routine follow-up	90	0.39±0.33	0.51±0.27	0.54±0.19	0.56±0.17
t		2.30	1.18	2.04	1.61
P value		0.02	0.34	0.05	0.08

TTR: time in the rapeutic range.

3 讨 论

本研究结果显示,基因检测能够识别个体对华法林的灵敏性,缩短达到治疗 INR 时间。此外,在 TTR 评估中,基因检测组在首月内显著高于常规随访组,但在 3、6、12 个月两组间无统计学差异,这一趋势与 Guo 等[7]和 Zhang 等[8]针对中国患者的研究结果吻合。但在 Lee 等[9]的研究中,基因检测组与对照组达到目标 INR 的时间未见差异,这可能归因于 Lee 等使用了初始负荷剂量(5 mg/d)。

有研究发现通过基因检测能够显著降低房颤患者的栓塞风险[10],但在本研究中两组间的差异不显著,可能与样本量不足及随访期较短有关。在 INR<1.2 事件上,基因检测组的发生比例远低于常规随访组,这一发现凸显了基因检测在调整华法林剂量、维持 INR 在理想范围的价值,从而可能减少栓塞事件发生。

既往研究发现基因检测可识别易出血患者,通过个性化治疗降低出血事件[11]。在本研究中,尽管两组患者在大出血、小出血事件发生率上差异不显著,但在 INR>3.5 事件上,基因检测组显著低于常规随访组。这可能是因为先前的研究为了迅速达到治疗 INR,采用了负荷剂量给药策略[12],这一做法潜在增加了患者过度抗凝的风险。本研究涉及的患者群体中包含了大量的老年人,临床医师可能鉴于老年患者的凝血系统因年龄增长而变得更加灵敏[13],因此实际治疗中常规随访组采用了更为谨慎的给药方案,这可能有效减少了出血事件的发生。目前,针对中国老年患者的华法林剂量调整仍缺乏基于循证医学依据的指南,因此结合中国老年患者的独特特征和需求,探索并制定个性化的调整治疗方案值得我们进一步探讨。

目前基因检测的临床应用面临诸多挑战,不同种族和地区人群基因多态性差异显著,如东亚人群 *VKORC*1-1639G>A 多态性频率较高[14],华法林灵敏性高,而此变异在欧洲人群较为罕见[12];非洲裔人群中 *CYP*2*C*9 * 5、* 6、* 8、* 11 及 *CYP*2*C* rs12777823 等罕见变异的频率较高[15],影响华法林代谢。现行的 IWPC 模型[16]及 Gage 模型[17]主要基于白人数据,难以适用于所有人群。同时,基因检测的成本效益也需考虑,基因检测的初始费用较高,但长远看,基因检测通过提高剂量准确性,可以缩短达目标 INR 时间,延长 INR 检测间隔,减少副作用[18],最终节约医疗成本。

本研究作为一项单中心回顾性分析,样本量有限且随访时间短,可能影响结果的普适性和对基因检测长期效应的准确评价。后续研究将扩增样本,纳入多样化患者群体,包括不同年龄、性别和种族背景的患者,以增强研究结果的代表性和推广性。同时,延长跟踪观察期将有助于全面评估基因检测在华法林抗凝治疗中的长期效果。此外,本研究设计上可能存在一些限制,如未能完全排除潜在混杂因子,如生活方式、维 K 摄入及短期用药等,未来将开展前瞻性试验以控制这些因素,减少偏倚和错误,取得更准确和可靠的研究结果。

综上,基因检测在临床实践中具有巨大潜力,通过基因检测可以预测患者对华法林的灵敏性,并以此为依据实现精准剂量调整,将 INR 维持在理想治疗区间,进而减少出血及栓塞等不良事件的发生。

【参考文献】

[1] Tinone G, Hoshino M, Lucato L, *et al*. Anticoagulation and stroke[J]. Arq Neuropsiquiatr, 2022, 80(5 Suppl 1): 72-79. DOI: 10.1590/0004-282X-ANP-2022-S132.

[2] Ahmed H, Saddouh EA, Abugrin ME, *et al*. Association between patients' knowledge and adherence to anticoagulants, and its effect on coagulation control[J]. Pharmacology, 2021, 106(5-6): 265-274. DOI: 10.1159/000511754.

[3] Wang X, Tang B, Zhou M, *et al*. Efficacy and safety of genotype-guided warfarin dosing *versus* non-genotype-guided warfarin dosing strategies: a systematic review and meta-analysis of 27 randomized controlled trials[J]. Thromb Res, 2022, 210(3): 42-52. DOI: 10.1016/j.thromres.2021.12.023.

[4] 单广东, 顾翔. 华法林个体化用药影响因素的研究进展[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2021, 20(7): 547-551. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2021.07.114.

[5] Kolesnyk MY, Mykhailovskyi YM. Efficacy and safety of warfarin therapy in patients with atrial fibrillation using genotype-guided dosing method[J]. Zapor Med J, 2022, 24(4): 390-395. DOI: 10.14739/2310-1210.2022.4.256945.

[6] Schulman S, Kearon C, Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients[J]. J Thromb Haemost, 2005, 3(4): 692-694. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2005.01204.x.

[7] Guo C, Kuang Y, Zhou H, *et al*. Genotype-guided dosing of warfarin in Chinese adults: a multicenter randomized clinical trial[J]. Circ Genom Precis Med, 2020, 13(4): e002602. DOI: 10.1161/CIRCGEN.119.002602.

[8] Zhang J, Wu T, Chen W, *et al*. Effect of gene-based warfarin dosing on anticoagulation control and clinical events in a real-world setting[J]. Front Pharmacol, 2020, 10(1527): 1-6. DOI: 10.3389/fphar.2019.01527.

[9] Lee KE, Yee J, Lee GY, *et al*. Genotype-guided warfarin dosing may benefit patients with mechanical aortic valve replacements: randomized controlled study[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 7033. DOI: 10.1038/s41598-020-63985-7.

[10] 朱业, 刘佳, 谷慧阳, 等. 基因检测指导下非瓣膜性房颤患者华法林抗凝治疗的研究[J]. 实用医学杂志, 2021, 37(18): 2355-2359. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2021.18.010.

[11] Sridharan K, Al Banna R, Malalla Z, *et al*. Influence of CYP2C9, VKORC1, and CYP4F2 polymorphisms on the pharmacodynamic parameters of warfarin: a cross-sectional study[J]. Pharmacol Rep, 2021, 73(5): 1405-1417. DOI: 10.1007/s43440-021-00256-w.

[12] Fung E, Patsopoulos N, Belknap S, *et al*. Effect of genetic variants, especially CYP2C9 and VKORC1, on the pharmacology of warfarin[J]. Semin Thromb Hemost, 2012, 38(8): 893-904. DOI: 10.1055/s-0032-1328891.

[13] Hylek E, Evans-Molina C, Shea C, *et al*. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation[J]. Circulation, 2007, 115(21): 2689-2696. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.653048.

[14] Zhang J, Tian L, Zhang Y, *et al*. The influence of VKORC1 gene polymorphism on warfarin maintenance dosage in pediatric patients: a systematic review and meta-analysis[J]. Thromb Res, 2015, 136(5): 955-961. DOI: 10.1016/j.thromres.2015.09.018.

[15] Asiimwe IG, Zhang EJ, 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. DOI: 10.1002/cpt.1755.

[16] Klein T, Altman R, Eriksson N, *et al*. Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data[J]. N Engl J Med, 2019, 360(8): 753-764. DOI: 10.1056/NEJMoa0809329.

[17] Gage BF, Eby C, Johnson JA, *et al*. Use of pharmacogenetic and clinical factors to predict the therapeutic dose of warfarin[J]. Clin Pharmacol Ther, 2008, 84(3): 326-331. DOI: 10.1038/clpt.2008.10.

[18] Chang GS, Tan DS. Using pharmacogenetic testing to tailor warfarin therapy: the Singapore experience and what the future holds[J]. Eur Cardiol, 2020, 15: e53. DOI: 10.15420/ecr.2019.12.

(编辑: 温玲玲)