

中图分类号: R95; R973⁺.2 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2026)11-0137-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2026.11.025



1例基因检测指导下不明原因多发静脉血栓患者抗凝治疗分析*

袁凤莉¹, 边原^{2,3△}, 尹琪楠^{2,3}, 陈璐^{2,3}, 张远^{2,3}, 黄友金²

(1. 四川省蒲江县人民医院, 四川 成都 611630; 2. 四川省医学科学院·四川省人民医院·电子科技大学附属医院, 四川 成都 610072; 3. 个体化药物治疗四川省重点实验室, 四川 成都 610072)

摘要:目的 通过分析1例多重易栓症基因突变合并维生素K环氧还原酶复合亚基1(VKORC1)GA基因型患者的抗凝治疗过程,探讨基因检测在复杂易栓症患者个体化抗凝治疗中的指导价值。方法 该例多发静脉血栓患者既往抗凝疗效不佳,血栓复发,临床药师查阅资料,结合基因检测方法,评估其易栓症,并基于基因检测结果制订华法林用药方案。结果 临床用药中逐渐增加华法林剂量,增至10.00 mg,5 d后国际标准化比值(INR)达标;并以10.00 mg为维持剂量,7 d后门诊随访INR达标,15 d后复查INR仍达标,患者下肢肿胀症状消失,静脉血栓消退。结论 对于同时存在多重易栓症背景与VKORC1 GA基因型的患者,传统抗凝策略可能会失效。基因检测不仅能揭示治疗抵抗的根本原因,更能指导药物剂量的调整。针对VKORC1 GA基因型患者采用“目标导向”的剂量递增策略,是实现此类复杂患者有效、稳定抗凝的关键,印证了精准医学在解决临床难题中的实际应用。

关键词: 静脉血栓; 易栓症; 基因检测; 药物遗传学; 华法林; 抗凝治疗

A Case Report of Anticoagulant Therapy Guided by Genetic Testing in a Patient with Unexplained Multiple Venous Thrombosis

YUAN Fengli¹, BIAN Yuan^{2,3△}, YIN Qinnan^{2,3}, CHEN Lu^{2,3}, ZHANG Yuan^{2,3}, HUANG Youjin²

(1. Pujiang County People's Hospital, Chengdu, Sichuan 611630, China; 2. Sichuan Academy of Medical Sciences · Sichuan Provincial People's Hospital · Affiliated Hospital of University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu, Sichuan 610072, China; 3. Personalized Drug Therapy Key Laboratory of Sichuan Province, Chengdu, Sichuan 610072, China)

Abstract: Objective To investigate the guiding value of genetic testing in individualized anticoagulant therapy for patients with complex thrombophilia by analyzing the anticoagulant therapy process of a patient with multiple thrombophilia gene mutations and vitamin K oxidoreductase complex subunit 1 (VKORC1) GA genotype. **Methods** A patient with multiple venous thrombosis had poor anticoagulant efficacy and thrombosis recurrence. The clinical pharmacist reviewed the data and combined it with genetic testing methods to evaluate the patient's thrombophilia, and formulated the warfarin medication regimen based on the results of genetic testing. **Results** The dose of warfarin in clinical drugs gradually increased to 10.00 mg, and the international normalized ratio (INR) reached the standard after 5 d. Meanwhile, with a maintenance dose of 10.00 mg, the INR reached the standard during outpatient follow-up after 7 d, the INR still met the standard after 15 d, and the patient's lower limb swelling symptoms disappeared, and venous thrombosis subsided. **Conclusion** Traditional anticoagulant strategy may fail in patients with multiple thrombophilia backgrounds and VKORC1 GA genotype. Genetic testing not only can reveal the fundamental reasons for treatment resistance, but also can guide the adjustment of drug dose. The "goal-directed" dose escalation strategy for patients with VKORC1 GA genotype is the key to achieving effective and stable anticoagulation in such complicated patients, which specifically confirms the practical application of precision medicine in solving clinical problems.

Key words: venous thrombosis; thrombophilia; genetic testing; pharmacogenetics; warfarin; anticoagulation therapy

易栓症被定义为一种遗传性或获得性的止血异常,使患者易形成静脉和/或动脉血栓,其主要临床表现为静脉血栓栓塞症(VTE),如深静脉血栓、肺栓塞、颅内静脉血栓、门静脉血栓、肠系膜静脉血栓的形成等,某些类型易栓症可表现为年轻早发的急性冠脉综合征、缺血性脑卒中等动脉血栓事件^[1-2]。华法林的疗效强,价格便宜,临床使用经验丰富,有众多指南和共识

推荐,广泛用于血栓栓塞性疾病的防治。但华法林治疗窗窄,疗效易受年龄、体质量、遗传因素、合并用药、吸烟、饮酒、饮食、环境等多种因素的影响,且易出现抗凝不足或过度的现象,需以凝血酶原时间(PT)和国际标准化比值(INR)作为抗凝疗效和安全性的监测指标,调整华法林剂量,从而达到个体化的精准用药,我国患者的华法林初始剂量通常为1~3 mg^[3]。本研究中分析了

*基金项目:中华医学会临床药学会2023年度临床药学科研基金项目[Z-2021-46-2101-2023]。

第一作者:袁凤莉,女,大学本科,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)463562053@qq.com。

△通信作者:边原,男,博士研究生,主任药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)85778860@qq.com。

1例基因检测指导下不明原因多发静脉血栓患者的抗凝治疗过程。现报道如下。

1 临床资料

患者,男,43岁,体质量60 kg,因“双下肢肿胀4天”于2025年2月5日在当地医院住院治疗,诊断为“右髂静脉及下腔静脉血栓形成”。自诉既往诊断冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)5年,未置入支架,曾服用阿司匹林,因出现血小板减少而停用;高同型半胱氨酸血症5年,未治疗;2021年因左下肢静脉血栓置入滤网,服用华法林抗凝,INR达标困难,自行停用,后又服用利伐沙班,因口腔、鼻腔出血停用。本次入当地医院行胸部计算机断层成像(CT)检查示无肺栓塞,下腔静脉造影示下腔静脉血栓,右侧股静脉及髂静脉内充盈缺损影,滤器在位,进一步予右侧股髂静脉及下腔静脉血栓抽吸+球囊扩张+置管溶栓术,术后予足剂量依诺肝素继续抗凝治疗。2月9日,复查下腔静脉造影示右侧股髂静脉、下腔静脉(滤器远心段)能显影,滤器段下腔静脉未见显影。患者下肢肿胀缓解不明显。予华法林1.25 mg,每日1次(qd)抗凝治疗,由于患者下肢多静脉反复血栓,当地医院建议转上级医院积极寻找原因并进一步诊治,故至我院临床药师参与的血管外科抗栓联合门诊就诊。

体格检查:神志清楚,下肢肿胀,余无明显异常。

辅助检查:凝血常规示,INR 1.09,纤维蛋白原(Fib)3.66 g/L,*D*-二聚体(*D*-D)8.87 mg/L,纤维蛋白降解产物(FDP)18.4 mg/L;血栓新4项检测示,凝血酶-抗凝血酶复合物(TAT)10.5 ng/mL,纤溶酶- α_2 纤溶酶抑制剂复合物(PIC)1.485 μ g/mL,血栓调节蛋白(TM)8.7 TU/mL,组织纤溶酶原激活物-纤溶酶原激活物抑制剂-1复合物(t-PAIC)16.4 ng/mL;血生化示,同型半胱氨酸(Hcy)31 μ mol/L,抗凝血酶Ⅲ、蛋白C和S活性、肝肾功能、电解质、血脂、血糖、*N*末端脑钠肽前体(NT-proBNP)均未见异常。易栓症基因筛查示,纤溶蛋白原链基因*FGG*(C10034T)rs2066865 CT型、抗凝血酶Ⅲ基因*SERPINC1*(C41+141T)rs2227589 CT型和亚甲基四氢叶酸还原酶基因*MTHFR*(C677T)rs1801133 CT型;华法林细胞色素P450酶2C9(*CYP2C9*)和维生素K环氧还原酶复合亚基1(*VKORC1*)基因多态性检测示,*CYP2C9**1*1正常代谢型,*VKORC1*基因型为GA杂合突变型。

诊断:1.右股髂静脉及下腔静脉血栓形成,下腔静脉滤网置入术后;2.冠心病;3.易栓症。患者目前病情稳定,华法林治疗未达标,反复下肢静脉血栓,既往有抗凝出血史,需医师、药师共同探讨该病例的后续治疗方案。

2 讨论

2.1 易栓症抗凝药物选择

《易栓症诊断与防治中国指南(2021年版)》指出,易栓症病因筛查的指征包括9项^[2]。本例患者符合如下3项:1)小于50岁的VTE或无动脉粥样硬化危险因素的发病年龄较低的动脉血栓形成患者;2)无明显诱因的特发性VTE患者;3)复发性VTE患者。故本例患者有必要进行易栓症病因筛查。目前,确切的遗传易栓缺陷可分为凝血因子异常、抗凝蛋白缺陷、纤溶功能障碍、其他先天性代谢缺陷4类^[4];获得性易栓缺陷包括抗磷脂综合征、自身免疫性疾病、恶性肿瘤等^[5]。基因检测是遗传性疾病的金标准,结合本例患者的具体情况,考虑患者遗传性易栓症可能性大,故推荐患者行易栓症基因筛查。筛查结果示,纤溶蛋白原链基因*FGG*、抗凝血酶Ⅲ基因*SERPINC1*和亚甲基四氢叶酸还原酶基因*MTHFR*均为中风险,余正常,表明本例患者在凝血抑制基因功能、纤溶系统基因功能和叶酸代谢途径中存在障碍,符合遗传性易栓症诊断标准。蛋白C、蛋白S和抗凝血酶基因缺陷是我国汉族人群有遗传性易栓症的重要原因,也是常见遗传性易栓症的因素^[6]。本例患者同时携带3种易栓症相关基因突变,分别为*FGG* rs2066865, *SERPINC1* rs2227589, *MTHFR* rs1801133,这3种位点突变分别影响纤溶系统、抗凝系统和Hcy代谢途径,理论上存在叠加效应,可能导致患者血栓风险显著高于单一基因突变携带者。特别是*FGG*基因突变与异常Fib血症相关,可导致纤维蛋白聚合异常,理论上可能增加血栓形成倾向;而*SERPINC1*基因突变可能影响抗凝血酶Ⅲ与肝素的结合效率,导致对肝素类药物反应不佳;*MTHFR*基因突变则通过升高Hcy水平进一步增加血栓风险。这3种基因突变在机制上可能存在协同作用,共同导致患者对抗凝治疗反应复杂、血栓易复发。

目前,遗传性易栓症尚无根治方法,主要针对血栓栓塞症进行抗凝治疗^[2]。抗凝药物的选择上,由于患者存在抗凝血酶Ⅲ基因*SERPINC1* rs2227589位点突变,一方面存在易栓风险,另一方面这类患者可能对肝素不敏感,因为肝素需抗凝血酶使凝血酶失活,故指南也提及应避免使用肝素类药物^[2]。本例患者的*SERPINC1* rs2227589位点突变虽未引起抗凝血酶Ⅲ活性降低,但可能影响抗凝血酶Ⅲ与肝素的结合效率,导致对肝素类药物反应不佳,这为避免再次使用低分子肝素提供了理论参考。此外,患者纤溶蛋白原链基因*FGG* rs2066865位点突变,编码Fib的 γ 链与凝血功能相关,属与血栓相关的异常Fib血症。2018年,国际血栓与止血学会(ISTH)将异常Fib血症患者与血栓关联进行分类,本例患者属3B类^[7]。抗凝药物目前选择存在争议,

低分子肝素为主要推荐药物,也有个案报道直接口服抗凝剂(DOACs)的使用经验,但由于此类患者常存在基线PT延长,不建议使用华法林抗凝^[8-9]。FGG rs2066865位点突变与异常Fib血症相关,有观点认为此类患者可能存在基线PT延长,使用华法林时需谨慎。但本例患者基线PT/INR正常,且在密切监测下使用华法林最终安全达标,说明在缺乏明确功能验证时,基因检测结果需结合临床表现审慎解读,而非绝对禁忌。患者MTHFR rs1801133位点突变是常见的错义突变,导致Hcy水平升高,从而增加血栓风险。本例患者既往诊断为高Hcy血症,血栓风险高,建议补充叶酸,以降低Hcy水平,抗凝药物选择上无特殊^[10]。总之,华法林是易栓症传统的治疗药物,DOACs对易栓症患者总体上安全、有效,各种类型的易栓症患者经DOACs治疗后,VTE复发率和出血事件发生率均很低,且具有可比性^[4]。

结合本例患者的具体情况,其PT无延长,可从华法林和DOACs中选择抗凝药物。因患者经济原因及考虑华法林INR便于监测和调整剂量,最终选择华法林继续抗凝治疗。

2.2 基因检测指导华法林剂量

结合本例患者的具体情况,其诉既往服用华法林,INR达标困难,目前使用华法林1.25 mg、qd,INR 1.09,合并用药简单,与华法林无明显相互作用,无吸烟、饮酒史,故建议患者检测华法林基因。研究认为,导致个体间差异的最重要因素为CYP2C9基因多态性(华法林的主要代谢酶)和VKORC1的多态性^[11-12]。VKORC1和CYP2C9可解释华法林剂量个体差异的35%~50%^[13-14]。华法林的CYP2C9*1是野生型等位基因,与正常酶活性和正常代谢表型相关;VKORC1基因催化维生素K循环中的限速步骤是华法林的作用靶点。其中,1639G>A亚洲人群中,A是主要等位基因(约占90%),构成AA,AG,GG 3种基因型,在我国汉族人群中分别占80%,18%,2%。故较少见的是,VKORC1中的错义突变可能导致华法林耐药^[15]。AG型患者VKORC1启动子转录活性高于AA型,信使核糖核酸(mRNA)和蛋白水平表达增加,从而导致VKORC1酶活性提高,更高的VKORC1酶活性意味着维生素K循环更活跃,而VKORC1蛋白是华法林靶作用位点,这意味着需要更多的华法林才能抑制该途径,故患者对华法林的需求量显著增加^[16]。若不考虑该基因型,仍按常规剂量(1~3 mg/d)给药,极易导致抗凝不足、INR不达标,甚至治疗失败与血栓复发。

结合患者的华法林基因检测结果,CYP2C9*1*1正常代谢型,VKORC1基因型为GA杂合突变型,属少见突变,华法林剂量需增加。2010年,美国食品和药物管理

局(FDA)根据VKORC1和CYP2C9基因型的不同组合推荐了华法林的起始剂量范围,本例患者需使用5~7 mg/d华法林,药师建议剂量调整为5.00 mg、qd;3 d后复查INR为1.23,INR增长缓慢,建议将华法林剂量增至7.50 mg、qd,患者接受建议;5 d后复查INR为1.33,仍未达标,建议将华法林剂量增至8.75 mg、qd;4 d后复查INR为1.64,建议继续加量,患者同意,华法林加量至10.00 mg、qd;5 d后复查INR为2.15,达到抗凝目标范围,建议患者继续维持当前剂量,注意观察出血表现。7 d后门诊随访复查INR为2.45,INR达标、稳定;15 d后复查INR为2.61,诉下肢肿胀明显好转,下肢血管彩超提示右侧静脉血管无明显异常,提示抗凝治疗有效。嘱其定期门诊随访监测。本例患者的华法林剂量与INR监测结果见图1。本案例清晰地展示了如何将药物基因组学证据与传统的INR监测相结合,进行“目标导向”的剂量滴定,最终实现安全、有效的抗凝。

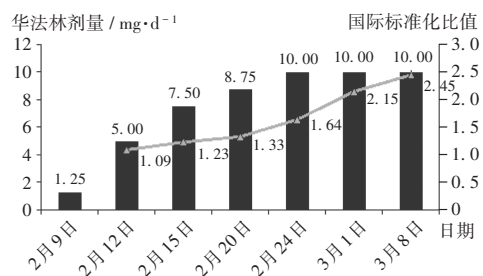


图1 华法林剂量与国际标准化比值监测数据
Fig. 1 Monitoring data of warfarin dose and INR

2.3 小结

本研究中分析了1例基因检测指导下不明原因多发静脉血栓患者的抗凝治疗过程,通过医师与药师联合开设的血管外科抗栓联合门诊,药师主要从“基因-抗凝-个体化用药”角度入手,在基因检测指导下,从患者的抗凝药物选择、抗凝药物剂量调整,制订了个体化抗凝策略,使患者在治疗过程中获得了良好疗效,且未出现抗凝出血相关事件。本案例表明,对于同时存在多重易栓症背景与VKORC1 GA基因型的患者,传统抗凝策略可能失效。基因检测不仅能揭示治疗抵抗的根本原因,更能指导药物剂量调整。针对VKORC1 GA基因型患者采用“目标导向”的剂量递增策略,是实现此类复杂患者有效、稳定抗凝的关键,具体印证了精准医学在解决临床难题中的实际应用。

参考文献

- [1] CAMPELLO E, SPIEZIA L, ADAMO A, et al. Thrombophilia, risk factors and prevention [J]. Expert Rev Hematol, 2019, 12(3):147-158.
- [2] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 易栓症诊断与防治中国指南(2021年版)[J]. 中华血液学杂志, 2021, 42(11): 881-888.
- [3] 中华医学会心血管病学分会, 中国老年学学会心脑血管病