

3例主动脉瓣机械瓣置换术后获得性华法林抵抗：基因检测及用药调整策略

谢驰洋

华中科技大学同济医学院附属协和医院心血管外科，湖北 武汉

收稿日期：2026年2月3日；录用日期：2026年2月26日；发布日期：2026年3月6日

摘要

本文报告3例主动脉瓣重度反流患者的临床特征、治疗和围手术期抗凝管理。强调华法林基因检测和用药剂量指导在主动脉瓣机械瓣置换术后获得性华法林抵抗中的重要作用。

关键词

获得性华法林抵抗，主动脉瓣机械瓣置换术，华法林基因检测，用药剂量指导

3 Cases of Acquired Warfarin Resistance after Mechanical Aortic Valve Replacement: Genetic Testing and Medication Adjustment Strategies

Chiyang Xie

Department of Cardiovascular Surgery, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan Hubei

Received: February 3, 2026; accepted: February 26, 2026; published: March 6, 2026

Abstract

This article reports the clinical characteristics, treatment, and perioperative anticoagulation management of three patients with severe aortic regurgitation. It emphasizes the significant role of genetic testing for warfarin and dosage guidance in cases of acquired warfarin resistance following mechanical aortic valve replacement.

Keywords

Acquired Warfarin Resistance, Mechanical Aortic Valve Replacement, Warfarin Genetic Testing, Dosage Guidance

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

华法林是一种常用口服抗凝药，它的作用是抑制维生素 K 依赖的凝血因子(凝血因子II、VII、IX、X)合成，从而减缓血液凝固过程，防止血栓形成[1]。对于接受机械瓣膜置换术的患者，华法林是长期抗凝治疗的基石和唯一被广泛证实安全有效的口服抗凝药物[2]-[4]。华法林最核心的特点在于治疗窗窄，剂量不足可能导致血栓事件，剂量过高则引发出血风险。此外华法林的药效受许多因素影响，因此用药期间必须定期监测华法林国际标准化比值(INR)。华法林抵抗是机械瓣置换术后抗凝管理的常见问题，指的是需要异常高剂量的华法林(通常指 > 5 mg/天但仍不能达到目标 INR 值)才能达到并维持治疗范围内的 INR。这可以分为两类：第一类是遗传性华法林抵抗，这是罕见情况，由基因突变导致药物作用靶点对华法林不敏感[5]；第二类是获得性华法林抵抗，这是更常见的情况，由各种后天因素导致华法林需求剂量增高，它并非真正的“抵抗”，而是高需求状态[6]。本文报告 3 例主动脉瓣机械瓣置换术后获得性华法林抵抗，通过华法林基因检测排除遗传性华法林抵抗，并根据用药剂量指导给出具体的用药调整策略，具有重要的临床参考意义。

2. 病例介绍

患者 1，女性，61 岁。2 年余前因“主动脉瓣重度反流”于本中心接受经导管主动脉瓣置换术手术。术后 1 年零 4 个月复查心脏超声提示：经导管主动脉瓣置换术后主动脉瓣中度反流。术后 2 年零 4 个月再次复查心脏超声提示：经导管主动脉瓣置换术后主动脉瓣重度反流。本次因“经导管主动脉瓣置换术后反流 1 年余”再次入院。患者术前生命体征平稳，实验室检查无明显异常，白蛋白水平正常(39.8 g/L)，肝功能指标正常(丙氨酸氨基转移酶：23 U/L，天门冬氨酸氨基转移酶：23 U/L)。术后早期复查白蛋白水平正常(36.9 g/L)，肝功能指标正常(丙氨酸氨基转移酶：27 U/L，天门冬氨酸氨基转移酶：35 U/L)。术前心电图窦性心律，颅脑及肺部 CT 平扫无明显异常，全主动脉 CTA 无明显夹层及动脉瘤征相。术前心脏超声提示心功能正常，左心扩大，主动脉瓣重度反流，考虑生物瓣衰败可能，主动脉瓣环直径仅为 19 mm。与患者及家属商议后制定手术方案：正中开胸行介入生物瓣取出术 + 主动脉瓣机械瓣置换术。术中探查发现病理：介入生物瓣增厚，活动欠佳，重度反流，遂按照术前方案执行。患者术前 INR 值 0.99，术后常规给予头孢呋辛预防感染，未使用胺碘酮等其他可能影响华法林代谢的药物。术后早期以肠内营养为主，逐渐过渡至普食(未大量食用富含维生素 K 的食物，如深色绿叶蔬菜，动物肝脏等)，饮食量一般。术后第 2 日晚 20 时开始服用(信宜)华法林钠片 3.75 mg (常规初始剂量)，术后第 3 日晚 20 时服用(信宜)华法林钠片 3.75 mg。术后第 4 日早复查 INR 值 0.98(目标 INR 值 1.8~2.5)，术后第 4 日晚 20 时服用(信宜)华法林钠片 5 mg，术后第 5 日晚 20 时服用(信宜)华法林钠片 5 mg。术后第 6 日早复查 INR 值 1.02，术后第 6 日晚 20 时服用(信宜)华法林钠片 6.25 mg，术后第 7 日晚 20 时服用(信宜)华法林钠片 6.25 mg。术后第 8 日早复查 INR 值 1.07，考虑华法林抵抗可能，建议患者行华法林基因检测，加用皮下低分子肝素

(4000AxalU, q12h)辅助抗凝, 晚 20 时服用(信宜)华法林钠片 7.5 mg。术后第 9 日早复查 INR 值 1.14, 华法林基因检测结果回示见“图 1”, 根据国际华法林药物基因组学联盟(IWPC)模型提示该患者使用华法林预期维持日剂量约为 5.8 mg, 晚 20 时服用(玛尔维)华法林钠片 9 mg。术后第 10 日早复查 INR 值 1.30, 晚 20 时服用(玛尔维)华法林钠片 9 mg。术后第 11 日早复查 INR 值 1.52, 停用低分子肝素, 晚 20 时服用(玛尔维)华法林钠片 7.5 mg。术后第 12 日早复查 INR 值 1.76, 晚 20 时服用(玛尔维)华法林钠片 6 mg。术后第 13 日早复查 INR 值 2.15(达到目标 INR 值), 患者出院。嘱患者术后第 13 日至第 15 日每晚 20 时服用(玛尔维)华法林钠片 6 mg, 术后第 16 日早门诊复查 INR 值 2.04。

患者 2, 男性, 44 岁。因“检查发现主动脉重度反流并升主动脉扩张 7 月余”入院。患者术前生命体征平稳, 实验室检查无明显异常, 白蛋白水平正常(42.3 g/L), 肝功能指标正常(丙氨酸氨基转移酶: 13 U/L, 天门冬氨酸氨基转移酶: 17 U/L)。术后早期复查白蛋白水平正常(38.6 g/L), 肝功能指标正常(丙氨酸氨基转移酶: 29 U/L, 天门冬氨酸氨基转移酶: 26 U/L)。术前心电图窦性心律, 颅脑及肺部 CT 平扫无明显异常, 全主动脉 CTA 提示升主动脉瘤样扩张, 最宽处直径约 55.6 mm。术前心脏超声提示心功能正常, 左心扩大, 主动脉瓣二瓣化畸形并重度反流, 升主动脉直径约 53 mm。与患者及家属商议后制定手术方案: 正中开胸行主动脉瓣机械瓣置换术 + 升主动脉替换术(Wheat 手术)。术中探查发现病理: 升主动脉瘤样增粗, 最宽处约 55 mm, 主动脉窦部不宽, 主动脉瓣二瓣化畸形, 瓣叶增厚, 活动受限, 闭合欠佳, 遂按照术前方案执行。患者术前 INR 值 0.86, 术后常规给予头孢唑辛预防感染, 未使用胺碘酮等其他可能影响华法林代谢的药物。术后早期以肠内营养为主, 逐渐过渡至普食(未大量食用富含维生素 K 的食物, 如深色绿叶蔬菜, 动物肝脏等), 饮食量正常。术后第 2 日晚 20 时开始服用(信宜)华法林钠片 3.75 mg(常规初始剂量), 术后第 3 日晚 20 时服用(信宜)华法林钠片 3.75 mg。术后第 4 日早复查 INR 值 0.94(目标 INR 值 1.8~2.5), 术后第 4 日晚 20 时服用(信宜)华法林钠片 5 mg, 术后第 5 日晚 20 时服用(信宜)华法林钠片 5 mg。术后第 6 日早复查 INR 值 1.08, 术后第 6 日晚 20 时服用(信宜)华法林钠片 6.25 mg, 术后第 7 日晚 20 时服用(信宜)华法林钠片 6.25 mg。术后第 8 日早复查 INR 值 1.12, 考虑华法林抵抗可能, 建议患者行华法林基因检测, 加用皮下低分子肝素(4000AxalU, q12h)辅助抗凝, 晚 20 时服用(信宜)华法林钠片 7.5 mg。术后第 9 日早复查 INR 值 1.07, 华法林基因检测结果回示见“图 2”, 根据 IWPC 模型提示该患者使用华法林预期维持日剂量约为 5.5 mg, 晚 20 时服用(玛尔维)华法林钠片 9 mg。术后第 10 日早复查 INR 值 1.22, 晚 20 时服用(玛尔维)华法林钠片 9 mg。术后第 11 日早复查 INR 值 1.37, 晚 20 时服用(玛尔维)华法林钠片 9 mg。术后第 12 日早复查 INR 值 1.46, 晚 20 时服用(玛尔维)华法林钠片 9 mg。术后第 13 日早复查 INR 值 1.65, 停用低分子肝素, 晚 20 时服用(玛尔维)华法林钠片 7.5 mg。术后第 14 日早复查 INR 值 1.78, 晚 20 时服用(玛尔维)华法林钠片 6 mg。术后第 15 日早复查 INR 值 2.03(达到目标 INR 值), 患者出院。嘱患者术后第 15 日至第 17 日每晚 20 时服用(玛尔维)华法林钠片 6 mg, 术后第 18 日早门诊复查 INR 值 2.23。

患者 3, 男性, 43 岁。因“咳嗽伴呼吸困难 20 天余”入院。患者术前生命体征平稳, 实验室检查无明显异常, 白蛋白水平正常(39.3 g/L), 肝功能指标正常(丙氨酸氨基转移酶: 15 U/L, 天门冬氨酸氨基转移酶: 19 U/L)。术后早期复查白蛋白水平正常(37.2 g/L), 肝功能指标正常(丙氨酸氨基转移酶: 32 U/L, 天门冬氨酸氨基转移酶: 28 U/L)。术前心电图窦性心律, 颅脑及肺部 CT 平扫无明显异常, 全主动脉 CTA 无明显夹层及动脉瘤征相。术前心脏超声提示左室收缩功能下降, 左室射血分数 38%, 左室显著扩大, 左室壁、室间隔不规则增厚, 左室流出道压力阶差 86 mmHg, 考虑肥厚型梗阻性心肌病可能, 主动脉瓣重度反流。与患者及家属商议后制定手术方案: 正中开胸行左室流出道疏通术 + 主动脉瓣机械瓣置换术。术中探查发现病理: 左室显著扩大, 收缩欠佳, 左室壁、室间隔不规则增厚, 左室流出道梗阻, 主动脉瓣叶增厚, 闭合不佳, 遂按照术前方案执行。患者术前 INR 值 1.09, 术后常规给予头孢唑辛预防感染, 未

使用胺碘酮等其他可能影响华法林代谢的药物。术后早期以肠内营养为主，逐渐过渡至普食(未大量食用富含维生素 K 的食物，如深色绿叶蔬菜，动物肝脏等)，饮食量正常。术后第 2 日晚 20 时开始服用(信宜)华法林钠片 3.75 mg (常规初始剂量)，术后第 3 日晚 20 时服用(信宜)华法林钠片 3.75 mg。术后第 4 日早复查 INR 值 1.03 (目标 INR 值 1.8~2.5)，术后第 4 日晚 20 时服用(信宜)华法林钠片 5 mg，术后第 5 日晚 20 时服用(信宜)华法林钠片 5 mg。术后第 6 日早复查 INR 值 1.12，晚 20 时服用(信宜)华法林钠片 6.25 mg。术后第 7 日早复查 INR 值 1.03，晚 20 时服用(信宜)华法林钠片 6.25 mg。术后第 8 日早复查 INR 值 1.16，考虑华法林抵抗可能，建议患者行华法林基因检测，加用皮下低分子肝素(4000AxaIU, q12h)辅助抗凝，晚 20 时服用(信宜)华法林钠片 7.5 mg。术后第 9 日早复查 INR 值 1.20，华法林基因检测结果回示见“图 3”，根据 IWPC 模型提示该患者使用华法林预期维持日剂量约为 5.3 mg，晚 20 时服用(玛尔维)华法林钠片 9 mg。术后第 10 日早复查 INR 值 1.41，晚 20 时服用(玛尔维)华法林钠片 9 mg。术后第 11 日早复查 INR 值 1.67，停用低分子肝素，晚 20 时服用(玛尔维)华法林钠片 7.5 mg。术后第 12 日早复查 INR 值 2.09，晚 20 时服用(玛尔维)华法林钠片 6 mg。术后第 13 日早复查 INR 值 2.13，患者出院。嘱患者术后第 13 日至第 15 日每晚 20 时服用(玛尔维)华法林钠片 6 mg，术后第 16 日早门诊复查 INR 值 2.35。

一、检测项目：华法林基因检测

二、检测方法：飞行时间质谱检测系统SDx MassARRAY (检出限10ng/ul)

三、检测结果及用药提示

药物	基因	位点信息	检测结果	影响	
华法林	CYP2C9	rs1799853 (*2)	CC/AA	*1/*1 快代谢型	正常剂量
		rs1057910 (*3)			
	VKORC1	rs9923231	CC	正常剂量	
	CYP4F2	rs2108622	CC	正常剂量	

四、用药提示

华法林 **用药建议：**
提示受检者使用华法林预期维持日剂量约为5.8mg，请结合临床实际选择治疗方案。

Figure 1. Patient 1's warfarin genetic test report and medication dosage guidance

图 1. 患者 1 华法林基因检测报告及用药剂量指导

一、检测项目：华法林基因检测

二、检测方法：飞行时间质谱检测系统SDx MassARRAY (检测限：10ng/ul)

三、检测结果及用药提示

药物	基因	位点信息	检测结果	影响
华法林	CYP2C9	rs1799853 (*2)	CC/AA *1/*1 快代谢型	正常剂量
		rs1057910 (*3)		
	VKORC1	rs9923231	CT	剂量 ↓
	CYP4F2	rs2108622	CC	正常剂量

四、用药提示

华法林 **用药建议：**
提示受检者使用华法林预期维持日剂量约为5.5mg，请结合临床实际选择治疗方案。

Figure 2. Patient 2's warfarin genetic test report and medication dosage guidance

图 2. 患者 2 华法林基因检测报告及用药剂量指导

一、检测项目：华法林基因检测				
二、检测方法：飞行时间质谱检测系统SDx MassARRAY(检测限：10ng/u1)				
三、检测结果及用药提示				
药物	基因	位点信息	检测结果	影响
华法林	<i>VKORC1</i>	rs9923231	CT	剂量 ↓
	<i>CYP2C9</i>	rs1057910(*3)	AA/CC *1/*1 快代谢型	正常剂量
		rs1799853(*2)		
<i>CYP4F2</i>	rs2108622	CC	正常剂量	
四、用药提示				
用药建议：				
华法林	提示受检者使用华法林预期维持日剂量约为5.3mg（如合并使用药物如螺内酯可能会影响华法林抗凝效果），请结合临床实际选择治疗方案。			

Figure 3. Patient 3's warfarin genetic test report and medication dosage guidance
图 3. 患者 3 华法林基因检测报告及用药剂量指导

3. 讨论

本研究报道的 3 例主动脉瓣机械瓣置换术后获得性华法林抵抗，通过个体化和针对性的管理策略，成功实现抗凝目标。这些病例的处理过程集中反映了机械瓣置换术围手术期抗凝管理的复杂性，并突显了现代个体化医疗理念在实际临床实践中的具体应用。

机械瓣置换术后早期出现华法林反应不佳的情况在临床上并不少见，其中获得性抵抗是主要表现形式[7]。本组患者在术后一周内表现出典型的剂量反应分离现象：常规起始剂量下 INR 无明显上升，需要快速增加至日剂量 7.5 mg 以上才能启动有效反应。这种情况的发生与术后特殊生理状态密切相关，包括手术创伤导致的高代谢状态、可能存在的药物相互作用、容量分布变化、以及维生素 K 摄入和吸收的不稳定等多种因素共同作用的结果[6] [8]。面对这种情况，临床医生需要建立清晰的管理思路：既要迅速识别问题本质，又要确保患者在剂量调整期间的安全。

华法林药物基因组学检测在本组病例管理中发挥了关键性作用。*CYP2C9* (影响代谢速度)、*VKORC1* (影响药物敏感性)和 *CYP4F2* (影响维生素 K 水平)是决定华法林个体化剂量的三大核心遗传因素[9]-[11]。进行相关基因检测并解读结果，是实现华法林精准治疗、确保用药安全有效的重要手段。检测结果首先帮助我们排除了罕见的遗传性华法林抵抗，这一鉴别诊断价值至关重要。更重要的是，IWPC 模型预测的维持剂量为我们的剂量调整提供了科学的“锚点” [12]。尽管在围手术期我们使用了明显高于预测剂量的负荷量(9 mg/日)来克服获得性抵抗因素，但当 INR 达标后，所有患者的维持剂量都顺利下调至接近预测剂量的水平，这证明了基因预测对长期稳态剂量的良好预见性。这种基于药理学原理的“先冲击、后精细调整”策略，使得整个剂量调整过程更加科学、有据可循。

成功的抗凝管理离不开综合性的策略。我们发现，当识别出华法林抵抗迹象时，立即加用低分子肝素进行桥接抗凝是保障患者安全的关键基石，它为华法林的剂量探索提供了安全窗口[3] [13]。值得注意的是，本组病例中在更换华法林品牌(从“信宜”更换为“玛尔维”)后，患者对药物的反应性似乎有所改善，这提示不同厂家生产的华法林在生物利用度上可能存在有临床意义的差异，值得在临床实践中关注。此外，密切的 INR 监测(在使用较高剂量冲击时可每日监测)、及时的药物剂量调整、以及全面的患者教育共同构成了完整的抗凝管理体系。

成功的抗凝管理离不开综合性的策略。我们发现，当识别出华法林抵抗迹象时，立即加用低分子肝

素进行桥接抗凝是保障患者安全的关键基石，它为华法林的剂量探索提供了安全窗口[3] [13]。值得注意的是，本组病例在病程中曾更换华法林品牌(从“信宜”更换为“玛尔维”)，更换后 INR 呈现了持续上升趋势。然而，必须客观认识到，这一现象可能受到多种因素的综合影响。术后早期药物的蓄积效应是评估华法林反应时需要考虑的一个主要混杂因素。在增加剂量的过程中，需要认识到 INR 的上升可能是前期累积剂量药效的综合体现，而并非单一某次增量或更换药物品牌的独立作用。不同厂家生产的华法林在辅料、制剂工艺上可能存在差异，理论上可能影响其生物利用度。但在缺乏该药品的详细体外溶出度对比数据或直接血药浓度监测证据的情况下，我们应谨慎地将“品牌差异”视为一种可能的影响因素，而非确立的因果关系。此外，密切的 INR 监测(在使用较高剂量冲击时可每日监测)、及时的药物剂量调整、以及全面的患者教育共同构成了完整的抗凝管理体系。

总而言之，对于机械瓣置换术后出现的华法林抵抗，特别是获得性抵抗，采取早期识别、有效桥接、基因指导下的剂量调整这一系统性管理策略是可行且有效的。药物基因组学检测在其中不仅帮助鉴别抵抗类型，更重要的是为剂量调整提供了科学依据，是实现精准抗凝管理的重要手段。这一实践经验为临床处理类似情况提供了有价值的参考，也体现了现代医学向个体化、精准化发展的必然趋势。

声明

本研究病例报道已获得患者的知情同意。

参考文献

- [1] Link, K.P. (1959) The Discovery of Dicumarol and Its Sequels. *Circulation*, **19**, 97-107.
<https://doi.org/10.1161/01.cir.19.1.97>
- [2] Eikelboom, J.W., Connolly, S.J., Brueckmann, M., Granger, C.B., Kappetein, A.P., Mack, M.J., *et al.* (2013) Dabigatran versus Warfarin in Patients with Mechanical Heart Valves. *New England Journal of Medicine*, **369**, 1206-1214.
<https://doi.org/10.1056/nejmoa1300615>
- [3] Otto, C.M., Nishimura, R.A., Bonow, R.O., Carabello, B.A., Erwin, J.P., Gentile, F., *et al.* (2021) 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients with Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, **143**, e72-e227.
<https://doi.org/10.1161/cir.0000000000000923>
- [4] Praz, F., Borger, M.A., Lanz, J., Marin-Cuartas, M., Abreu, A., Adamo, M., *et al.* (2025) 2025 ESC/EACTS Guidelines for the Management of Valvular Heart Disease. *European Heart Journal*, **46**, 4635-4736.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf194>
- [5] Rost, S., Fregin, A., Ivaskevicius, V., Conzelmann, E., Hörtnagel, K., Pelz, H., *et al.* (2004) Mutations in VKORC1 Cause Warfarin Resistance and Multiple Coagulation Factor Deficiency Type 2. *Nature*, **427**, 537-541.
<https://doi.org/10.1038/nature02214>
- [6] Wang, M., Zeraatkar, D., Obeda, M., Lee, M., Garcia, C., Nguyen, L., *et al.* (2021) Drug-Drug Interactions with Warfarin: A Systematic Review and Meta-Analysis. *British Journal of Clinical Pharmacology*, **87**, 4051-4100.
<https://doi.org/10.1111/bcp.14833>
- [7] Johnson, J.A. (2012) Warfarin Pharmacogenetics: A Rising Tide for Its Clinical Value. *Circulation*, **125**, 1964-1966.
<https://doi.org/10.1161/circulationaha.112.100628>
- [8] Sconce, E., Avery, P., Wynne, H. and Kamali, F. (2006) Vitamin K Supplementation Can Improve Stability of Anticoagulation for Patients with Unexplained Variability in Response to Warfarin. *Blood*, **109**, 2419-2423.
<https://doi.org/10.1182/blood-2006-09-049262>
- [9] Rieder, M.J., Reiner, A.P., Gage, B.F., Nickerson, D.A., Eby, C.S., McLeod, H.L., *et al.* (2005) Effect of *vkorc1* Haplotypes on Transcriptional Regulation and Warfarin Dose. *New England Journal of Medicine*, **352**, 2285-2293.
<https://doi.org/10.1056/nejmoa044503>
- [10] Aithal, G.P., Day, C.P., Kesteven, P.J. and Daly, A.K. (1999) Association of Polymorphisms in the Cytochrome P450 CYP2C9 with Warfarin Dose Requirement and Risk of Bleeding Complications. *The Lancet*, **353**, 717-719.
[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(98\)04474-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(98)04474-2)
- [11] Caldwell, M.D., Awad, T., Johnson, J.A., Gage, B.F., Falkowski, M., Gardina, P., *et al.* (2008) CYP4F2 Genetic Variant

-
- Alters Required Warfarin Dose. *Blood*, **111**, 4106-4112. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-11-122010>
- [12] International Warfarin Pharmacogenetics Consortium, Klein, T.E., Altman, R.B., Eriksson, N., Gage, B.F., Kimmel, S.E., *et al.* (2009) Estimation of the Warfarin Dose with Clinical and Pharmacogenetic Data. *The New England Journal of Medicine*, **360**, 753-64.
- [13] Scott, O., Galicia-Connolly, E., Adams, D., Surette, S., Vohra, S. and Yager, J.Y. (2012) The Safety of Cruciferous Plants in Humans: A Systematic Review. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, **2012**, Article ID: 503241. <https://doi.org/10.1155/2012/503241>