

知識天地

個人化醫療－利用基因型來預測每個人最適當藥物劑量

Warfarin（抗凝血劑）敏感性之藥物基因學

李明達研究助技師（生物醫學科學研究所）

在上個世紀，大家慢慢注意「血栓」在西方國家是一個重要的死亡因子。

「血栓」的產生會堵塞血管進而可能造成人體組織缺乏氧氣及養分。血栓呈現的症狀可能為靜脈血栓性栓塞症（Venous thromboembolism），其中包含深部靜脈栓塞（Deep vein thrombosis, DVT）和肺栓塞（Pulmonary embolism, PE）；以及栓塞性中風（Embolic stroke）和心肌梗塞（Myocardial Infarction）。基本上有三個主要的危險因子會造成血栓的形成。一、血液為高凝血狀態（hypercoagulability），產生的此現象的原因有很多例如：身體荷爾蒙改變、手術影響、本身基因引起。二、血液循環停止，產生的原因可能為心房纖維顫動（atrial fibrillation, AF）及長時間坐著不動（例如長途飛行時）。三、血管壁受損，例如：動脈硬化（arteriosclerosis）。血栓發生的機率會隨著年齡的增長而增加，70歲以上發生的機率為一般人的五倍。深部靜脈栓塞及心肌梗塞在西方國家發生率高達千分之一及千分之五。因此，血栓的預防及治療極為重要，這也造成了口服抗凝血劑的廣泛運用，在西方國家使用口服抗凝血劑的人數已達到總人口的千分之七。

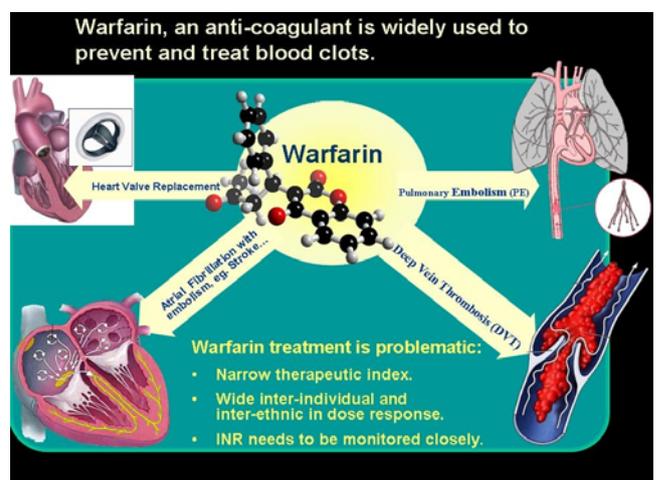
抗凝血劑的發現可以追溯到 1920 年代。當時有一個奇怪的現象一直困擾著住在美國北達科塔州及加拿大亞伯達省的家畜農夫，在這個地區牧場上的牛群一直有無法解釋的嚴重出血、有時會嚴重到內出血死亡，但是這些牛群都沒有明顯的外傷。1921 年一位加拿大獸醫 Frank Schofield 發現是因為用來取代玉米做為飼料、當時在這個地區廣為種植發酵過的苜蓿（sweet clover）是導致出血的主因，但是，在那時還不知道造成出血的成分為何。直到 1939，威斯康辛大學（University of Wisconsin）的 Campbell 和 Link 發現了 Coumarin dicoumarol 為造成出血的主要成分。1948 年 Link 合成出更強效的抗凝血劑並命名為 Warfarin。Warfarin 為 [Wisconsin Alumni Research Foundation](#)（贊助 Warfarin 合成的基金會）和 [Coumarin](#)（表示 Warfarin 是 coumarin 的衍生物）的縮寫。非常有趣的是 Warfarin 一開始是註冊為老鼠藥（現名為殺鼠靈）且一上市時馬上受到大眾歡迎。

Warfarin 在人體上的使用一直要等到 1950 年代。1951 年美國一位海軍士兵服用 Warfarin 自殺但幸運的活下來、科學家開始注意到 Warfarin 可成為臨床用抗凝血劑並開始了一系列的臨床實驗。1955 年最早使用 Warfarin 的名人為當時罹患心臟病的美國總統艾森豪。因為 Warfarin 一開始為老鼠藥且無色無味所以有人提出了史達林其實是被 Warfarin 毒死的、因為史達林去世時的症狀和 Warfarin 藥劑過量極為相似。

現在臨床上，Warfarin 廣泛應用於預防深部靜脈栓塞、心房纖維顫動或機械瓣膜置換所引起之栓塞疾病（圖一）。其主要功用是干擾維他命 K 及其環氧化物之循環轉換；維他命 K 是合成凝血因子 II、VII、IX 及 X 所必須的輔助因子。所以，當維他命 K 不能被還原時、凝血因子凝血的效率會大幅下降因此而達到抗凝血的效果。也因此服用 Warfarin 時如過度攝取富含維生素 K 食物、例如：菠菜、甘藍菜、綠色花椰菜、萵苣等綠葉蔬菜、牛肉、豬肝或綠茶時可能會降低藥效。Warfarin 藥效也會受到許多其他藥物的影響。所以，服用 Warfarin 時一定要確認與同時其他藥物沒有交互作用。

除了食物與藥物的影響外、臨床上也發現在使用

Warfarin 時，最大的問題是在個人之間及在人種之間所需的劑量有極大差異。亞洲族群包括中國人比高加索人需要

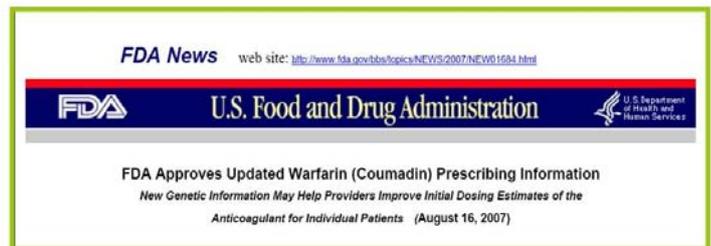


圖一

較低的劑量，華人所需之劑量大概為高加索人的一半（2.5mg/day vs 5 mg/day）。上世紀末研究發現，當 Warfarin 的代謝酵素 CYP2C9 有突變時，Warfarin 的所需劑量將會大量減少。然而，在華人的族群裡有 CYP2C9 突變的比例佔不到 5%，在高加索族群裡也不到 30%。所以，CYP2C9 的突變並不能用來解釋個人及人種之間劑量的差異性，2004 年 Warfarin 的標靶—維他命 K 環氧化物還原酵素（Vitamin K epoxide reductase complex, subunit 1, VKORC1）被發現。VKORC1 是還原維他命 K 的一個重要酵素，所以 VKORC1 上面的基因型差異可能造成對 Warfarin 劑量需求的改變。

從民國 92 年 10 月至 93 年 12 月間，我們共收集 16 名 Warfarin 用量太低（Warfarin 敏感）或太高（Warfarin 耐受）之患者（包括 11 名每日用量 \leq 1.5 毫克及 5 名 \geq 6 毫克），隨機取樣 104 名接受 Warfarin 治療的國人，95 名正常的國人和 92 名正常的高加索人的血液，針對藥物代謝酵素 CYP2C9 及 VKORC1 作去氧核糖核酸（DNA）之定序，然後分析 CYP2C9 變異性及 VKORC1 之多形性（polymorphism）與患者 Warfarin 使用量之相關性。我們發現一個新的 VKORC1 啟動子多形性（promoter-1639G>A）存在於所有 Warfarin 敏感的患者，以同型合子形式呈現（基因型 AA）；而 Warfarin 耐受的患者不是 AG，便是 GG 型。在隨機取樣的 104 名接受 Warfarin 治療的國人，其基因型 AA 的使用劑量低於 AG/GG 基因型（ $P<0.0001$ ）。AA，AG 和 GG 的基因型頻率在接受 Warfarin 的國人（79.7、17.6 及 2.7%）和正常國人（82、18 及 0%）的數據無差異，但是與高加索人（14、47 及 39%）有顯著差異（ $P<0.0001$ ）。我們也確認了 CYP2C9 多型性的比例只有 5%，且幾乎為第三型（CYP2C9*3）。實驗也證明，VKORC1 之 GG 基因型啟動子的活性高於 AA 基因型達 50%以上。A/G 對偶基因之對偶頻率及 VKORC1 啟動子活性的差異，可用以說明不同個體之間或國人與高加索人之間對 Warfarin 使用劑量上之差異。

經由判別 VKORC1 及 CYP2C9 的基因型，我們可以利用基因檢測的方式來預測病人使用 Warfarin 的適當劑量。接下來我們也執行了一個臨床實驗，該實驗是在使用 Warfarin 前，先鑑定患者之基因型，然後選擇最適當之維持劑量，可避免大出血之併發症，同時達到最佳之治療效果。該實驗成果顯示出利用基因型的鑑定已可預測高達七成的 Warfarin 的使用適當劑



圖二

量；研究並指出，如果再加上身高、體重、年齡這些已證實會影響 Warfarin 使用劑量的臨床因子，預測的準確度會更高。在美國食品及藥物管理局（FDA）也在 2007 年因為這些研究而改變了 Warfarin 的藥物使用標籤內容（圖二），內容加註說明 Warfarin 的使用劑量與 VKORC1 的多型性是具有相關性的，因此病人可以根據醫生建議去進行基因型鑑定。雖然我們可以利用基因多型性去預測劑量，但是 Warfarin 跟很多種食物以及藥物會有交互作用的情形，因此服用此藥時要特別小心平日食物的攝取，並依照醫師指示正確服藥。Warfarin 藥物基因學是一個非常好個人化醫療（Personalized Medicine）和轉譯醫學（Translational Medicine）的例子。上述描述了我們如何馬上把一個實驗室上的發現應用在臨床上，並且可以針對每一個人的特質去調整劑量。我們相信會有越來越多類似 Warfarin 的例子，或許在將來只要給一滴血我們就可以避免掉大部分的藥物不良反應。

（The patients recruited for the studies mentioned in the article are from the Taiwan Warfarin Consortium, a network of hospitals and physicians who participated in the studies）

參考文獻：

1. Hsiang-Yu Yuan, Jin-Jer Chen, M.T. Michael Lee, Ju-Chieh Wung, Yin-Fu Chen, Min-Ji Charng, Min-Jen Lu, Chi-Ren Hung, Chun-Yu Wei, Chien-Hsiun Chen, Jer-Yuarn Wu, Yuan-Tsong Chen. (2005) A novel functional VKORC1 promoter polymorphism is associated with inter-individual and inter-ethnic differences in warfarin sensitivity. *Human Molecular Genetics*; 14: 1745-1751.
2. M-S Wen1, MTM Lee, J-J Chen, H-P Chuang, L-S Lu, C-H Chen, T-H Lee, C-T Kuo, F-M Sun, Y-J Chang, P-L Kuan, Y-F Chen, M-J Charng, C-Y Ray, J-Y Wu, and Y-T Chen. (In Press) Prospective study of warfarin dosage requirements based on CYP2C9 and VKORC1 genotypes. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. doi:10.1038/sj.clpt.6100453

※各期知識天地文章請逕於本院網頁：<http://www.sinica.edu.tw/>「常用連結」之「週報〈知識天地〉」項下瀏覽。※