

· 药学进展 ·

# 中药注射剂对华法林抗凝作用的 影响及相关机制的研究进展\*

乔艳<sup>1</sup>, 秦梦楠<sup>1</sup>, 郭兴蕾<sup>2</sup>, 刘高峰<sup>1</sup>

(1. 哈尔滨医科大学附属第二医院药学部, 黑龙江省高校重点实验室, 哈尔滨 150086; 2. 山东省青岛市妇女儿童医院, 青岛 266034)

**摘要** 目前研究结果显示, 有些中药注射剂, 如丹参注射液、刺五加注射液、注射用血栓通、丹红注射液、疏血通注射液、红花注射液可使华法林的抗凝作用增强。相关作用机制包括药动学相互作用, 如影响华法林的血浆蛋白结合率, 抑制或诱导华法林代谢相关的细胞色素 P<sub>450</sub> 酶, 以及药效学影响。有些中药注射剂与华法林联用有出血风险, 但亦有临床研究显示治疗某些血栓栓塞性疾病时, 可利用两者协同抗凝作用而对治疗产生有益的影响, 但尚缺乏循证研究和评价。因此, 在临床用药过程中, 应关注中药注射剂对华法林抗凝作用可能产生的影响, 密切监测患者国际标准化比值, 或适当调整华法林剂量, 或避免有相互作用的药物联合应用, 以保障患者用药安全。

**关键词** 中药注射剂; 华法林; 抗凝作用

中图分类号 R969.2 文献标识码 A

文章编号 1004-0781(2019)06-0765-05

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2019.06.018

开放科学(资源服务)标识码(OSID)



## Progress of the Influence of Traditional Chinese Medicine Injections on Warfarin Anticoagulation Effect and Related Mechanisms

QIAO Yan<sup>1</sup>, QIN Mengnan<sup>1</sup>, GUO Xinglei<sup>2</sup>, LIU Gaofeng<sup>1</sup> (1. Department of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Key Laboratory of University in Heilongjiang Province, Harbin 150086, China; 2. Women and Children Hospital of Qingdao City, Shandong Province, Qingdao 266034, China)

**ABSTRACT** Up to now, the results showed that some traditional Chinese medicine injections such as *Salvia miltiorrhiza* injection, *Acanthopanax* injection, *Xueshuantong* injection, *Danhong* injection, *Shuxuetong* injection and *Safflower* injection could enhance the anticoagulant effect of warfarin. The mechanisms include pharmacokinetic interactions such as influence on plasma protein binding of warfarin, inhibiting or inducing activities of warfarin-related cytochrome P<sub>450</sub> metabolic enzymes, and pharmacodynamic influence. Some traditional Chinese medicine injections have a bleeding risk in combination with warfarin. Clinical studies have also shown that the use of synergistic anticoagulant effects in the treatment of certain thromboembolic diseases can have a beneficial effect on treatment, but there is still no evidence-based research and evaluation. Therefore, attention should be paid to the possible influence of traditional Chinese medicine injections on warfarin anticoagulation in clinic, and INR needs to be monitored closely for the patients, or adjust warfarin dosage appropriately, or avoid the combined use of the two kinds of drugs with mutual effects, so as to ensure safety of patient.

**KEY WORDS** Traditional Chinese medicine injections; Warfarin; Anticoagulant effect

华法林是临床广泛应用的口服抗凝药物, 主要用于预防和治疗血管栓塞性疾病, 防止血栓的形成与发展<sup>[1]</sup>。华法林治疗指数窄, 个体差异大, 当国际标准化比值(INR)高出正常值范围时, 患者有出血的风险,

而低于正常值时, 又有形成血栓的风险。华法林是临床用药风险很高的药物, 且其抗凝作用易受其他药物的影响, 有文献报道, 服用华法林的老年患者在住院期间易出现药源性凝血功能的异常变化, 联用其他药物时应加强 INR 监测, 从而安全有效抗凝<sup>[2]</sup>。

中西药联合应用在临床上很普遍, 由此产生的药物相互作用问题也日益受到关注。已有较多研究显示, 有些中药会影响华法林的抗凝效果, 使其抗凝作用增强或减弱<sup>[3-4]</sup>。中药注射剂是中医临床除煎剂以外最常用的剂型<sup>[5]</sup>, 在临床上也经常有与华法林合用的情况, 联合用药时对华法林会产生哪些影响及其相关

收稿日期 2018-03-03 修回日期 2018-07-13

基金项目 \* 国家自然科学基金资助项目(81173659)

作者简介 乔艳(1992-), 女, 山东烟台人, 硕士, 研究方向: 中药代谢与药物相互作用。ORCID: 0000-0003-4612-4300。电话: 0451-86665698, E-mail: 1902377238@qq.com。

通信作者 刘高峰(1965-), 女, 黑龙江哈尔滨人, 主任药师, 硕士生导师, 博士, 研究方向: 中药代谢与药物相互作用。电话: 0451-86665698, E-mail: liugaofengwty@126.com。

作用机制,笔者尚未见有全面系统的综述报道和分析,故对相关研究进行总结、分析和探讨,以期临床合理用药提供参考。

### 1 华法林的作用特点及临床用药风险

华法林是香豆素类口服抗凝药,目前临床应用的华法林是消旋混合物,由两种光学异构体 *S* 型和 *R* 型等比例构成,*S*-华法林药理学活性为 *R*-华法林的 3~5 倍。华法林口服后经消化道迅速而完全吸收,吸收后与血浆蛋白高度结合,结合率高,为 98%~99%。华法林几乎全部通过肝脏代谢,经细胞色素 P<sub>450</sub> (CYP) 酶羟基化,其中 *S*-华法林主要经 CYP2C9 代谢,*R*-华法林主要经 CYP1A2 和 CYP3A4 代谢。华法林血浓度与疗效存在明显的个体差异,药物安全范围窄,且存在较多的影响因素,使华法林剂量不易控制。华法林应用过量容易导致出血,而用量不足又容易形成血栓。有报道心房颤动(房颤)患者使用华法林抗凝治疗,未定期进行 INR 值监测并及时调整剂量,结果产生严重出血<sup>[6]</sup>。特别是老年患者更容易发生出血等并发症,有文献报道,201 例 65 岁以上老年患者口服华法林后,出血发生率达 14.3%<sup>[7]</sup>; >80 岁高龄患者大出血的发生率可高达 13.1%<sup>[8]</sup>。因此老年患者用中药注射剂时应注意对华法林作用的影响<sup>[9]</sup>。

关于中药注射剂与华法林联用的风险,已见有相关临床案例报道。某患者服用华法林 1 年余,入院前 INR 在 1.5~2.5,入院后予疏血通注射液 8 mL,每日静脉滴注,2 周后复查 INR 升高至 3.7,立即停用疏血通注射液,并调整华法林剂量,3 d 后复查 INR 降至 1.91<sup>[10]</sup>。另有文献报道某患者心脏瓣膜置换术后 13 年一直规律服用华法林,INR 值控制在 1.5~2.5,后因心前区刺痛加用注射用丹参多酚酸盐,结果 1 周后出

现眼结膜出血,INR 值升至 3.49<sup>[11]</sup>。

### 2 中药注射剂对华法林抗凝作用的影响及相关机制

中药注射剂临床应用广泛,近年来不断有报道中药注射剂对华法林的相关代谢酶(CYP1A2、CYP3A4、CYP2C9)产生抑制或诱导作用。另外,用于心脑血管领域的中药注射剂本身可能也会有抗凝的药理作用,因此中药注射剂与华法林联用时可能会产生药动学和药效学相互作用,由此对华法林的抗凝作用产生影响。中药注射剂对华法林抗凝作用影响的基础研究主要体现在药效学和药动学两个方面。相关研究结果见表 1。

#### 2.1 中药注射剂对华法林抗凝作用的药动学影响及机制

中药注射剂可通过影响华法林的血浆蛋白结合率或 CYP 酶而对华法林的抗凝作用产生药动学影响。

有报道中药注射剂的有效成分可影响华法林的血浆蛋白结合率,进而可能对华法林的抗凝作用产生影响。黄连类注射液的有效成分为小檗碱,其血浆蛋白结合率较高,可通过竞争血浆蛋白结合部位而使华法林游离浓度升高,抗凝作用增强<sup>[19]</sup>。

已有文献报道部分中药注射剂对华法林的药物代谢酶(CYP1A2、CYP3A4、CYP2C9)有抑制或诱导作用。①CYP1A2 酶诱导主要有注射用血塞通<sup>[20]</sup>、注射用益气复脉<sup>[21]</sup>、血塞通注射液<sup>[22]</sup>、血栓通注射液<sup>[23]</sup>、金纳多注射液<sup>[24]</sup>、黄芪注射液<sup>[25]</sup>、冠心宁注射液<sup>[26]</sup>; CYP1A2 酶抑制主要有灯盏花素注射液<sup>[27]</sup>、疏血通注射液<sup>[28]</sup>、丹红注射液<sup>[29]</sup>。②CYP3A4 酶诱导主要有注射用血塞通<sup>[20]</sup>、注射用益气复脉<sup>[21]</sup>; CYP3A4 酶抑制主要有疏血通注射液<sup>[28]</sup>、脉络宁注射液(大剂量时)<sup>[30]</sup>、醒脑静脉注射液<sup>[31]</sup>、灯盏花素注射液<sup>[32]</sup>、灯盏细辛注射液<sup>[33-34]</sup>、清开灵注射液<sup>[35]</sup>、康艾注射液<sup>[35]</sup>、参麦注射液<sup>[20,35-36]</sup>、消癌平注射液<sup>[37]</sup>、喜炎平

表 1 中药注射剂对华法林抗凝作用影响的基础研究

Tab.1 Basic studies of the influence of traditional Chinese medicine injections on anticoagulation effect of warfarin

中药注射剂	实验对象	对华法林的药动学影响	对华法林的药效学影响		文献
			中药注射剂本身对凝血参数的影响	中药注射剂与华法林联用后凝血参数的变化	
丹参注射液	大鼠	$t_{1/2} \uparrow, C_{max} \uparrow, CL/F \downarrow$	无影响	INR $\uparrow$	[12]
刺五加注射液	大鼠	$AUC \uparrow, t_{1/2} \uparrow, C_{max} \uparrow$	无影响	PT $\uparrow, INR \uparrow$	[13]
注射用血栓通	大鼠	$AUC \downarrow, T_{max} \uparrow, C_{max} \uparrow$	无影响	PT $\uparrow, INR \uparrow$	[14]
丹红注射液	大鼠	$AUC \uparrow, t_{1/2} \uparrow, C_{max} \uparrow$	PT $\uparrow, APTT \uparrow, INR \uparrow$	PT $\uparrow, APTT \uparrow, INR \uparrow$	[15]
疏血通注射液	大鼠	$AUC \uparrow, t_{1/2} \uparrow, C_{max} \uparrow, CL/F \downarrow$	PT $\uparrow, APTT \uparrow, INR \uparrow$	PT $\uparrow, APTT \uparrow, INR \uparrow$	[16]
红花注射液	大鼠	$AUC \uparrow, t_{1/2} \uparrow, C_{max} \uparrow$	PT $\uparrow, APTT \uparrow, INR \uparrow$	PT $\uparrow, APTT \uparrow, INR \uparrow$	[17]
参芎葡萄糖注射液	大鼠	$AUC \uparrow, C_{max} \uparrow, CL/F \downarrow$	—	—	[18]

PT:凝血酶原时间;APTT:活化部分凝血活酶时间

PT:prothrombin time;APTT:activated partial thromboplastin time

注射液<sup>[38]</sup>、刺五加注射液<sup>[39]</sup>；③CYP 2C9 酶抑制主要有丹红注射液<sup>[29]</sup>、喜炎平注射液、刺五加注射液、参芎葡萄糖注射液<sup>[40]</sup>。对酶的抑制作用会使华法林抗凝作用增强,出血不良反应增加,而对酶的诱导作用则可使抗凝作用减弱,血栓风险增加。

**2.2 中药注射剂对华法林抗凝作用的药效学影响及机制** 凝血酶原时间(PT)和活化部分凝血活酶时间(APTT)检测分别是外源性和内源性凝血系统的常用筛选试验。PT 或 APTT 增加分别意味着外源性或内源性凝血系统受到抑制。

丹红注射液可显著升高大鼠 PT 和 INR 值( $P < 0.01$ ),对 APTT 值影响相对较小( $P < 0.05$ )。提示丹红注射液具有抗凝血作用。丹红注射液与华法林联用后,PT 值、INR 值较华法林对照组均显著升高( $P < 0.01$ ),APTT 值升高( $P < 0.05$ ),表明丹红注射液与华法林联用可产生药效学协同作用,且主要是通过外源性凝血途径增强华法林的抗凝作用,对内源性凝血途径亦有一定影响<sup>[15]</sup>。

单剂量华法林实验结果显示,疏血通注射液可使大鼠的 PT 值、INR 值显著升高( $P < 0.01$ ),APTT 值升高( $P < 0.05$ );与华法林联用后,与华法林对照组比较,PT 值、INR 值显著升高( $P < 0.01$ ),APTT 值升高( $P < 0.05$ )。稳态华法林实验结果显示,与疏血通注射液联用后,华法林的 PT 值、INR 值显著升高( $P < 0.01$ )。研究结果表明,疏血通注射液具有抗凝血作用,与华法林联合应用可因药效学协同作用而使抗凝作用增强,且主要为影响外源性凝血途径,对内源性凝血途径也有

一定影响<sup>[16]</sup>。

单独给予红花注射液后,大鼠 PT、INR 值较空白对照组显著升高( $P < 0.01$ ),APTT 值升高( $P < 0.05$ );当红花注射液与华法林联用时,联合给药组的 PT 值、INR 值较华法林对照组显著升高( $P < 0.01$ ),APTT 值升高( $P < 0.05$ )。结果表明,红花注射液可增强大鼠的抗凝血作用,其作用机制主要为影响外源性凝血途径,对内源性凝血途径亦有一定影响;红花注射液与华法林联合应用时,可产生药效学协同作用而增强华法林的抗凝效果<sup>[17]</sup>。

另有报道,与空白对照组比较,丹参注射液、刺五加注射液和注射用血栓通本身对大鼠 PT、APTT、INR 值均无显著影响<sup>[12-14]</sup>,表明这 3 种中药注射剂对华法林抗凝作用的影响不是通过药效学机制。

**2.3 中药注射剂对华法林抗凝作用影响的临床研究** 由于中药注射剂可能对华法林的抗凝作用产生影响,因此近年来有文献报道中药注射剂与华法林在临床联用时对于治疗血栓栓塞性疾病可能产生的影响,包括有效性和安全性研究,相关研究结果见表 2。

**3 结束语**

中药注射剂对华法林的抗凝作用可能会产生影响。已有明确的动物实验研究结果,丹参注射液、刺五加注射液、注射用血栓通、丹红注射液、疏血通注射液、红花注射液均会使华法林的抗凝作用增强。有些中药注射剂对华法林的药物代谢酶(CYP1A2、CYP3A4、CYP2C9)有抑制或诱导作用,当与华法林联合应用时,可能会产生潜在的经酶介导的代谢性药物相互作用,

表 2 中药注射剂对华法林抗凝作用影响的临床研究

Tab.2 Clinical studies of the influence of traditional Chinese medicine injections on anticoagulation effect of warfarin

中药注射剂	患者疾病	例数	联用后凝血参数的变化	结论		文献
				疗效	安全性	
银杏叶注射液	房颤	41	无变化	联用(4±1) d 对华法林的抗凝效果无明显影响	没有出血现象	[41]
银杏叶注射液	房颤	74	无变化	联用 8 d 内对华法林的抗凝效果无影响	没有明显的出血现象	[42]
注射用灯盏花素	房颤	61	PT ↑、INR ↑	华法林剂量:联合组(2.0±2.0) mg,华法林对照组(2.6±2.2) mg,联用后 INR 超出目标范围的比例与对照组差异无统计学意义;联用时应视具体情况适当调整华法林剂量	出血发生率差异无统计学意义	[43]
丹红注射液	房颤合并冠心病	124	PT ↑、APTT ↑	联用可显著改善患者血液高凝状态	随访 1 年,联合给药组不良事件发生率降低	[44]
血栓通注射液	急性肺栓塞	152	—	联用组总有效率、缺损肺动脉栓塞数改善率高于华法林对照组,且肺动脉血气指标改善	再入院率、病死率和不良反应发生率均差异无统计学意义	[45]
血塞通注射液	急性肺栓塞	48	—	联用能更好改善患者微循环、抗血栓形成,并能促进肺血管重组,降低肺动脉压力;INR 达标时间缩短	不良反应差异无统计学意义	[46]
参麦注射液	心脏瓣膜置换术后	90	PT、APTT 无变化,INR ↑	参麦注射液可有效降低术后患者体内炎症反应,且增强华法林抗凝效果,减少华法林用量	出血发生率差异无统计学意义	[47]

使华法林抗凝作用增强或减弱。

丹红注射液、疏血通注射液和红花注射液均可升高大鼠 PT 和 APTT 值,与华法林合用后,PT、APTT 值均较华法林对照组显著升高,表明这 3 种中药注射剂对华法林抗凝作用的药效学影响与外源性和内源性凝血途径都有关,但主要是通过外源性凝血途径来增强华法林的抗凝作用。

中药注射剂对华法林抗凝作用的机制可以概括为:①影响华法林的血浆蛋白结合率;②抑制或诱导华法林代谢相关的 CYP 酶的活性;③中药注射剂自身具有抗凝作用,与华法林合用可产生药效学协同作用。中药注射剂对华法林抗凝作用的影响可通过药动学和药效学两个方面进行研究,其中,中药注射剂对 CYP 酶活性的影响是目前研究的热点,但是对于血浆蛋白结合率和药效学影响的研究亦应引起足够的重视。

对华法林抗凝作用的影响除以上讨论的因素外,还可能涉及转运体 P 糖蛋白、和华法林药效学相关的 CYP4F2 和 VKORC1 等酶的活性、对维生素 K 生成及作用的影响、华法林与受体的亲和力等。中药注射剂与华法林的相互作用是否也受这些因素的影响,尚需将来进一步研究和探讨。

有些中药注射剂可增强华法林的抗凝作用,与华法林合用时如不调整华法林的剂量,会有出血风险。但近年来也开始有临床研究利用中药注射剂与华法林的协同抗凝作用来治疗某些血管栓塞性疾病,结果显示在密切监测 INR 值或适当降低华法林剂量时,对于某些疾病的治疗是有益的,且在安全性方面没有更高的出血风险。但目前的临床研究还都是单中心的,且研究纳入的样本量较少,未进行双盲试验等,因此对于中药注射剂与华法林联用治疗血管栓塞性疾病的临床可推广性尚待更多的循证评价,仍需将来多中心、大样本、随机对照双盲试验的进一步研究证实。

中药注射剂品种繁多,临床应用广泛,在临床用药过程中,如与华法林联合应用,应充分考虑其对华法林抗凝作用可能产生的影响,密切监测患者的 INR 值,或适当调整华法林剂量,或避免有相互作用的药物联合使用,以规避出血风险或抗凝治疗不足,保障患者用药安全有效。

参考文献

[1] 康俊萍.华法林临床应用要点[J].中国医刊,2014,49(1):11-14.

[2] 肖幸,周仑,高翔.41 例服用华法林老年患者国际标准化比值异常变化的药物因素[J].医药导报,2018,37(1):107-109.

[3] 殷硕,于月,郭兴蕾,等.中药对华法林作用的影响及机制概述[J].中国临床药理学与治疗学,2015,20(3):327-334.

[4] 王晓蕊,毛静远.中药影响华法林抗凝作用的研究进展[J].中西医结合心脑血管病杂志,2016,14(20):2379-2383.

[5] 杜娟.65 例常用中药注射剂不良反应原因分析及临床对策[J].海峡药学,2012,24(10):265-266.

[6] 周庆,伍三兰,韩勇.华法林导致皮下严重出血的药学监护[J].医药导报,2016,35(4):427-428.

[7] 耿强,郭丹杰.65 岁以上老年患者口服华法林抗凝的安全性探讨[J].中西医结合心脑血管病杂志,2009,7(7):834-835.

[8] HYLEK E M, EVANS-MOLINA C, SHEA C, et al. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation [J]. Circulation, 2007, 115(21):2689-2696.

[9] 李乐,程欣,王晶晶.中药注射剂与华法林药物相互作用的研究进展[J].中国老年保健医学,2016,14(3):59-61.

[10] 刘燕,李振洲,曹燕滔,等.疏血通注射液和华法林联用致国际标准化比率升高[J].药物不良反应杂志,2007,9(3):217-218.

[11] 张德隆,王洪志.一例华法林与注射用丹参多酚酸盐合用致眼结膜出血的病例分析[J].首都食品与医药,2018,25(15):66.

[12] 谢红娟,付海英,朱彩凤,等.丹参注射液对大鼠体内稳态华法林药动学和药效学参数的影响[J].医药导报,2009,28(1):36-40.

[13] 李婷婷,刘艳,冯立影,等.刺五加注射液对大鼠华法林抗凝作用的影响[J].实用药物与临床,2015,18(11):1280-1283.

[14] 杜立峰,郑海燕,王鹏.注射用血栓通对华法林在大鼠体内药效学和药动学的影响[C].基层医疗机构从业人员科技论文写作培训会议论文集,2016.

[15] 冯立影,梁晓玲,李婷婷,等.丹红注射液对大鼠体内华法林抗凝作用的影响[J].中国药师,2016,19(1):1-4.

[16] 赵海峰,孙佳慧,刘爽,等.疏血通注射液对大鼠体内华法林抗凝作用的影响[J].中国中药杂志,2017,42(5):982-988.

[17] LIU Y, LIU S, SHI Y, et al. Effects of safflower injection on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of warfarin in rats [J]. Xenobiotic, 2018, 48(8):818-823.

[18] SUN J, LU Y, LI Y, et al. Influence of shenxiang glucose injection on the activities of six CYP isozymes and metabolism of warfarin in rats assessed using probe cocktail and pharmacokinetic approaches [J]. Molecules, 2017, 22(11):1994.

[19] 谭毓治,伍爱婵,谭丙炎,等.小檗碱竞争血浆蛋白结合部

- 位所致药物相互作用的研究[J].中国药理学通报,2002,28(5):576-578.
- [20] 卜明华,郑咏秋,张颖,等.参麦注射液和注射用血塞通对大鼠肝脏及肠道药物代谢酶 P<sub>450</sub> 的影响[J].中国临床药理学杂志,2012,28(1):49-51.
- [21] 于初楚,胡冰,褚杨,等.注射用益气复脉(冻干)对大鼠肝微粒体 CYP1A2、CYP3A4 活性的影响研究[J].中国中药杂志,2011,10(36):1378-1381.
- [22] 石杰,陈安进,张芳,等.血塞通及川芎嗪对细胞色素 P<sub>450</sub> 不同亚型代谢酶影响的研究[J].中国中西医结合急救杂志,2008,15(6):342-345.
- [23] LIU R, QIN M N, HANG P Z, et al. Effects of Panax Notoginseng saponins on the activities of CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6 and CYP3A4 in rats *in vivo* [J]. *Phytother Res*, 2012, 26(8):1113-1118.
- [24] 卫常松.金纳多对大鼠肝脏细胞色素 P<sub>450</sub> 酶活性的影响[J].山东医药,2008,40(48):6.
- [25] 张咏莉.黄芪颗粒和黄芪注射液对 CYP1A2、CYP2D、CTP2C 亚酶活性影响的实验研究[J].中国药理学通报,2013,29(4):512-519.
- [26] YU Y, LIU Y, LI Q, et al. Effects of *Guanxinning* injection on rat cytochrome P<sub>450</sub> isoforms activities *in vivo* and *in vitro* [J]. *Xenobiotic*, 2015, 45(6):481-487.
- [27] 简瞰昱.五种滇产中药主要药效成分及灯盏花素注射液对大鼠 CYP1A2 体内外抑制活性研究[D].昆明:昆明医学院,2011:21-34.
- [28] 赵文婷,张波,李湘晖,等.疏血通注射液对大鼠细胞色素 P<sub>450</sub> 酶 6 种亚型活性的影响[J].中药新药与临床药理,2012,23(4):445-449.
- [29] 余小翠,黄丽军,刘高峰,等.丹红注射液对大鼠肝微粒体 5 种 CYP 亚型酶活性的影响[J].医药导报,2012,31(3):277-281.
- [30] 陈为烤.脉络宁注射液的代谢性药物相互作用研究[D].南京:南京中医药大学,2009:31-49.
- [31] 叶林虎.醒脑静注射液对人肝微粒体 P<sub>450</sub> 酶 5 种亚型体外抑制作用[J].中国新药与临床杂志,2016,35(7):512-517.
- [32] 秦梦楠,刘蕊,刘高峰,等.灯盏花素注射液对大鼠体外肝微粒体细胞色素 P<sub>450</sub> 酶活性的影响[J].中国药师,2012,15(2):147-150.
- [33] 许黎君,居文政,陈为烤,等.灯盏细辛注射液对小鼠肝微粒体细胞色素 P<sub>450</sub> 含量的影响[J].中国临床药理学与治疗学,2008,13(10):1122-1126.
- [34] 韩永龙,余奇,孟祥乐,等.灯盏细辛注射液对大鼠肝微粒体 CYP3A 的抑制作用[J].中国临床药理学与治疗学,2009,14(8):891-895.
- [35] 韩永龙,孟祥乐,李丹,等.清开灵注射剂等 5 种中药注射剂对大鼠肝微粒体 CYP3A 的体外抑制作用[J].中国中药杂志,2011,36(4):492-495.
- [36] XIA C H, SUN J H, WANG G J, et al. Herbdrug interaction: *in vivo* and *in vitro* effect of Shenmai injection, a herbal preparation, on the metabolic activities of hepatic cyochrome P<sub>450</sub> 3A1/2, 2C6, 1A2 and 2E1 in rats [J]. *Planta Med*, 2010, 76(3):245-250.
- [37] 韩淑燕,周宁,李萍萍,等.消癌平注射液通过调控 CYP450 酶抑制吉非替尼代谢而改善其耐药的作用及机理研究[C].2012 年中国药学会大会暨第十二届中国药师周论文集,2012.
- [38] 叶林虎,贺梅,常琪,等.喜炎平注射液对人肝微粒体 P<sub>450</sub> 酶活性的影响[J].中国临床药理学杂志,2014,30(9):797-799.
- [39] 曾超,刘艳,刘高峰,等.刺五加注射液对大鼠肝微粒体四种 CYP450 亚型酶活性的影响[J].中国临床药理学与治疗学,2012,17(2):164-170.
- [40] 郑林.参芎葡萄糖注射液药效物质基础及作用机制研究[D].贵阳:贵阳医学院,2015:87-119.
- [41] 毕绮丽,古淑仪,吴苑珊.银杏叶注射剂对华法林抗凝效果的影响[J].现代医院,2011,11(3):6-7.
- [42] 毕绮丽,吴苑珊,邝剑文.银杏叶注射剂与华法林药效学相互作用的临床研究[J].现代医院,2014,14(5):76-77.
- [43] 马莉,符业阳,刘月玲.注射用灯盏花素联合华法林治疗永久性心房颤动随机平行对照研究[J].海南医学,2016,27(13):2093-2095.
- [44] 于萍.丹红注射液联合华法林在房颤合并冠心病患者治疗中的作用[J].血栓与止血学,2018,24(3):444-446.
- [45] 任涛,丁礼仁,姜伟敏.血栓通注射液联合华法林、低分子肝素治疗急性肺血栓栓塞症的临床观察[J].中国药房,2014,25(44):4190-4192.
- [46] 徐瑞娥,董卫平.血塞通注射液联合华法林对急性肺栓塞患者肺动脉压和 D-二聚体水平的影响[J].中国老年学杂志,2017,37(13):3276-3277.
- [47] 郝军军,陈强,郭锋伟.参麦注射液对心脏瓣膜置换术后病人华法林抗凝治疗及炎症反应的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2018,16(4):439-442.