

## 中药注射剂与华法林药物相互作用的研究进展

李 乐 程 欣 王晶晶\*

作者单位: 昆明医科大学第一附属医院 老年病科 650032

**【摘要】** 华法林是临床应用较广泛的口服抗凝血药,而在老年病科通常会使用一些包括丹参、大株红景天、银杏、黄连、人参等中药提取物的注射剂。现已有部分研究表明中药制剂会增强或减弱华法林的抗凝效果,加之老年患者基础疾病较多,导致中药注射剂与华法林合用时更容易出现药物不良反应、药物相互作用及药源性疾病等用药相关问题,而临床上往往容易忽视二者合用时的用药安全。本文回顾性分析了上述常用中药注射剂与华法林相互作用的相关研究。重点探讨中药注射剂影响华法林作用的实验研究及临床研究结果,在中医药仍是我国临床实践重要组成部分的背景下,老年病科医生应充分考虑中药对华法林抗凝作用的影响,以提高药物疗效、降低药物不良反应,让老年患者在诊治过程中最大获益。

**【关键词】** 中药注射剂 华法林 药物相互作用

doi: 10.3969/j.issn.1672-4860.2016.03.029

**The research progress of TCM injections with Warfarin drug interactions**( Li Le , CHENG Xin , WANG Jingjing. Medical administration department of first affiliated hospital of Kunming medical university Kunming 650032 , China. )

**【Abstract】** Warfarin is a widely used in the clinic oral anticoagulant. Chinese native medicine preparations ,such as Red-spotted Stonecrop ,Ginkgo ,Chinese Goldthread ,Ginseng and other traditional Chinese medicine injection were widely used. The traditional Chinese medicine injections can increase or decrease the anticoagulant effect of warfarin. In geriatrics ,many drugs in elderly patients with potential safety hazard ,probably generate drug related issues such as adverse drug reactions ,drug interactions and drug-induced diseases. This paper retrospectively analyzed the related research of traditional Chinese medicine injection commonly used with warfarin interaction. Mainly discuss the clinical research of traditional Chinese medicine injections how to influence warfarin function results of experimental study ,under the background of clinical practice of traditional Chinese medicine still an important part in our country ,help and guidance for the geriatrics physician fully consider the traditional Chinese medicine influence of warfarin anticoagulation effect ,improve the drug efficacy and reduce adverse drug reactions ,let the elderly patients get the maximum benefit in the process of diagnosis and treatments.

**【Key words】** traditional Chinese medicine injections , warfarin , drug interactions

华法林是临床广泛应用的一种香豆素类口服抗凝血药,主要用于预防各种凝血。但华法林治疗指数窄,副作用大,个体差异大。当它的凝血因子 II 时间国际标准比值( INR) 稍稍高出正常值范围时,患者就会出现出血,当稍低于正常值范围时,患者又会出现凝血,出血和凝血都会严重威胁患者的生命。并且华法林容易和多种药物、食物发生相互作用而导致严重不良反应,包括中药和西药。与华法林合用的中药会增强或减弱华法林的抗凝效果,其中增强其抗凝效果的中药有丹参、大株红景天、银杏、黄连等,减弱其抗凝效果的中药有人参等。在详细了解了以上几种中药注射剂后,现主要对这些老年病科常见的中药注射剂与华法林相互作用相关研究进展予以综述。

### 1. 老年病科常见的中药注射剂与华法林相互作用的研究

#### 1.1 丹参注射液 丹参为唇形科多年生草本植物,传统

用于月经不调、血滞经闭、心腹疼痛、疮痍肿痛等症,其药理作用为降血压、保护肝脏、抑制血小板聚集,主要通过降低凝血因子 III 和纤维蛋白的调控来影响华法林的作用。华法林与丹参通常为老年病患者长期用药,因此考察丹参对华法林的作用对老年患者用药安全性研究至关重要。近年来,较多案例报道了丹参提取物或丹参注射液对华法林的药物相互作用。在丹参提取物对华法林药代动力学影响的研究中发现,其能明显增加华法林的最大血药浓度和达峰时间,延长华法林的凝血时间。另有研究学者研究丹参注射液对华法林的凝血功能以及药代动力学的影响,研究同样发现,前者使华法林的吸收速度常数、药时曲线下面积、最大血药浓度、半衰期增加。大鼠的凝血时间变化不受丹参的影响,然而丹参会升高华法林的凝血酶原时间,虽然二组差异无统计学意义(  $P > 0.05$  ),但华法林作为治疗指数比较窄的药物,微小的凝血指标变化也具有重要的临床意义。丹参或丹参提取物会增加华法林的

\* 为通讯作者

INR 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。PT 和 INR 都是临床上判断凝血时间的指标。PT 值的大小和试剂有关,不同的试剂及实验室测定可能会产生 PT 值的差异。INR 值则可以排除实验室及测定试剂方法对凝血时间的影响,从而相比较,所以对于 PT 和 INR 统计学结果之间的差异,并不矛盾。另外,单用华法林组和丹参联合华法林组之间的药代动力学参数均具有统计学差异 ( $P < 0.05$ ),说明丹参对大鼠体内稳态华法林的药代动力学行为有影响,主要原因是通过延长华法林的半衰期,增加了稳态血药浓度,降低清除率。因此,临床上当两种药物需要联合用药时,将增加华法林出血的危险。综上所述,丹参及丹参提取物等相关的制剂及注射液能够增加大鼠体内稳态华法林的药代动力学和药效学参数,所以临床上同时使用时应密切监测。

1.2 大株红景天注射液 大株红景天注射液也是老年病科常用的中药之一,具有明显的扩张冠状动脉,降低冠脉阻力,显著增加冠脉血流量,并能降低动脉血压,减慢心率,减小总外周阻力,从而有效降低心脏后负荷,在不明显增加心肌收缩力和左心室压力的情况下,心输出量和每搏输出量均明显增加,心脏有效做功得到加强。临床研究都表明对于老年冠心病心绞痛有良好的疗效。然而,红景天提取物在大鼠体内华法林药代动力学研究中发现凝血功能与相关药代动力学参数的影响无统计学意义,包括清除率、半衰期、分布容积等无显著作用 ( $P > 0.05$ ),但在临床如果长期使用时仍需注意。

1.3 银杏注射液 临床上常用的中药注射剂还有银杏类的中药注射液,银杏叶提取物注射液,有效成分为莽草酸、白果双黄酮、异白果双黄酮、甾醇等,主要用于脑部、周围血液循环障碍,提高红细胞的变形适应能力,降低血液黏稠度,改善血液的流变性。用于急性慢性脑功能不全及其后遗症:卒中、注意力不集中、记忆力衰退、痴呆;耳部血流及神经障碍:耳鸣、眩晕、听力减退、耳迷路综合征;眼部血流及神经障碍:糖尿病引起的视网膜病变及神经障碍、老年黄斑变性、视力模糊、慢性青光眼;周围循环障碍:各种周围动脉闭塞症、间歇性跛行症、手脚麻痺冰冷、四肢酸痛。体外研究表明银杏叶提取物 (GBE) 会影响体内 CYP2C9 的酶活性,从而影响 S-华法林 7-羟化<sup>[1]</sup>。但体内实验研究表明 GBE 对 CYP2C9 代谢底物双氯芬酸和甲苯磺丁脲代谢无影响,另外 GBE 和银杏内酯 B 均不会影响凝血过程,但白果内酯可通过诱导 S-华法林羟化酶而减弱华法林的抗凝作用。有大鼠实验显示,GBE 可诱导 CYPs,但停药后酶活性很快恢复。GBE 对单次剂量华法林药效学无显著作用,对 PT 和 APTT 无影响,表观分布容积无显著变化,但可增加华法林峰浓度、AUC、半衰期,降低其清除率 ( $P$  均  $< 0.05$ )<sup>[2]</sup>。

1.4 黄连类注射液 黄连、黄柏的有效成分为小檗碱,体外透析平衡实验显示,小檗碱血浆蛋白结合率较高,可能通

过竞争血浆蛋白结合部位,而使华法林游离浓度水平升高,增强其抗凝作用。药效学表示小檗碱与华法林合用时小鼠凝血时间明显延长 ( $P < 0.01$ ),研究表明其能够增强抗凝作用。由于小檗碱用途广泛,临床上使用时应该避免与华法林合用<sup>[3]</sup>。

1.5 人参注射液 人参及西洋参是我国传统的医食两用养生珍品,中医认为其具有补五脏、增智力、抗衰老等功能。人参中含有人参皂甙提取物 Rb1、Rb2、Rc 以及人参多糖等多种对人体有益的成分。多种成分具有保护心肌缺血与再灌注损伤、抗心律失常、改善血流动力学以及调节脂质代谢、抗动脉粥样硬化有关,因此该药物常用于老年人心血管疾病相关的治疗中。临床前及临床研究均发现人参皂苷具有能显著改善微循环并延长凝血时间的作用,然而当人参和华法林合用时凝血时间和 INR 值显著下降,因此当需要合用人参时可能需要调整华法林剂量。产生此药物相互作用的机制,根据体外实验研究示人参皂甙提取物 Rb1、Rb2、Rc 对华法林相关代谢酶 CYP2C9、CYP3A4 有弱抑制作用,除此之外 CYP1A2 活性也受到人参提取物、西洋参提取物的浓度依赖性抑制,其中西洋参提取物对 CYP1A2 抑制能力是人参提取物的 45 倍。有多项研究显示,人参不会影响华法林的药代动力学和药效学,但西洋参可通过显著降低 INR 峰值、以及华法林体内药物浓度,从而影响华法林的抗凝效果<sup>[4,5]</sup>。

## 2. 总结

华法林适用于预防和治疗血栓栓塞性疾病,仅口服有效,奏效慢而持久,临床上用于防治血栓栓塞性疾病,防止血栓形成与发展,降低肺栓塞的发病率和死亡率,减少外科手术、风湿性心脏病、髋关节固定术、人工置换心脏瓣膜手术等的静脉血栓发生率,以及心肌梗死的辅助用药。华法林主要通过 CYP2C9 代谢,并且血浆蛋白结合率较高,临床与华法林联用的药物很多容易与华法林产生药物相互作用,中药注射剂也不例外。本文列举的重要注射剂通过文献检索总结老年患者常用的中药注射剂中可能与华法林产生药物相互作用的药物,以给临床提供有价值的依据,提高用药安全性。中药影响华法林作用通常是与其药代动力学特点相关。首先,中药中的有效成分可能与血浆蛋白结合位点竞争,如丹参、黄连、黄柏等;其次,由 CYPs 介导的药物相互作用,影响华法林的代谢,如人参、丹参、西洋参、银杏叶、甘草、五味子等。目前的文献报道以案例为主,往往对中药制剂、患者用药情况、生活方式改变等交代不清,更缺少对不良事件分析即因果关系的有价值的实验支持。临床试验存在观察时间短,纳入病例少等不足,导致现有的临床研究证据不强,很多临床案例仅能起到警示的作用。鉴于华法林代谢影响因素较多,完善的相关临床研究应当描述患者出现凝血功能变化前的用药,诱发波动时使用的中药剂型、剂量、其他西药及饮食的改变,出现波

## 健康素养对慢性病患者药物治疗依从性影响的研究进展

赵晓云<sup>1</sup> 齐 艳<sup>2</sup>

作者单位: 1. 延边大学护理学院 133002 2. 延边大学附属医院 133000

【关键词】 健康素养 药物治疗 依从性

doi: 10. 3969/j. issn. 1672 - 4860. 2016. 03. 030

健康素养是各国健康教育与健康促进领域关注并研究的重要内容,美国国家医学图书馆(The United States National Library of Medicine, NLM)定义健康素养为“个体获取、理解和处理基本的健康信息或服务并作出正确的与健康相关决策的能力”<sup>[1]</sup>。研究证实,不良健康结局与健康素养不足有关<sup>[2]</sup>,但慢性病患者药物治疗依从性是否与健康素养有直接或间接关系尚处于争论探讨中<sup>[3]</sup>。目前,将健康素养视为慢性病患者药物治疗依从性影响因素的研究很少,但有研究认为健康素养是预测慢性病患者药物治疗依从性的重要因子<sup>[4]</sup>,也是药物治疗依从性的一个潜在有效的健康教育和预防工具<sup>[5]</sup>。为进一步了解慢性病患者健康素养与药物治疗依从性的关系,本文对慢性病患者健康素养及其与药物治疗依从性的关系综述如下,以期为医疗保健及目标受众人群改善健康状况提供依据。

### 1. 健康素养与慢性病患者药物治疗依从性关系的研究背景

20 世纪 70 年代国外提出健康素养(health literacy)这一概念的产生源于临床视角下患者阅读、理解、计算能力对医患沟通的影响,以及患者对医嘱的理解与执行能力的关注<sup>[6]</sup>。美国医学会(AMA)将健康素养定义为“在医疗环境下执行基本的阅读、计算等相互影响的一系列能力”,主要表现在医患

沟通、用药管理和知情同意等方面<sup>[7]</sup>。之后,美国国家医学图书馆再做定义<sup>[1]</sup>。WHO 认为“健康素养属于人们的认知和社会技能,这些技能决定了个体有动力和能力获取、理解和利用信息,以维护和促进自身健康”<sup>[8]</sup>。这与美国国家医学图书馆对健康素养的界定一致,但从关注临床医疗环境中的人群扩展至更为宽泛而全面关注健康的视角。健康素养这一概念是由我国健康教育专业人员率先引入,该领域专业人员更倾向于从公共卫生视角理解健康素养而不局限于临床视角<sup>[9]</sup>。我国对健康素养的研究始于 2005 年,《健康 66 条——中国公民健康素养读本》首次在官方文件中出现健康素养概念,其定义采用了几乎与 WHO 关于健康素养定义相同的描述。2016 年 1 月国家卫生和计划生育委员会发布了《中国公民健康素养——基本知识及技能(2015 年版)》<sup>[10]</sup>。目前,我国对健康素养的研究尚处于对健康素养水平和影响因素的了解层面<sup>[11]</sup>,而在美国等国家已经开展了一系列健康素养与健康关系的相关研究。

药物治疗依从性是慢性病患者疾病自我管理的重要内容<sup>[12]</sup>,依从性差是成功管理慢性疾病的一个严重障碍,是卫生保健提供者共同关心的问题<sup>[5]</sup>。研究报道,约有 30% ~ 50% 的患者不遵从自己的药物治疗方案,美国每年因药物治疗依从性差导致的住院费用约 1 千亿美元<sup>[13]</sup>。Wolf MS<sup>[14]</sup>认

\* 通讯作者: 齐艳,女,硕士,副主任护师,硕士生导师。研究方向: 临床护理。

动后的处理及结果,对不良事件机制的理论探讨等。

目前中药注射剂或中药提取物影响华法林作用的实验研究尚在研究中,临床证据还不充分等原因,仅依据现有研究就否定中药提取物或者中药注射剂是不科学也是不符合临床实际的。中医药是我国临床实践重要组成部分,老年病科医生应充分考虑中药对华法林抗凝作用的可能影响,适时监测 INR 等出凝血指标<sup>[6]</sup>,让老年患者在诊治过程中能最大获益。

### 参 考 文 献

- 1 左笑从,刘玉兰,吴翠芳,等. 银杏叶提取物对 CYP 酶的影响及其他药物相互作用[J]. 中国新药与临床, 2008, 27(1): 64 - 69.
- 2 周于禄,曾嵘. 银杏叶提取物对华法林人体内抗凝血功能和血药

- 浓度的影响[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(16): 2290 - 2293.
- 3 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, 2001, 28(5): 576 - 578.
- 4 Janetzky K, Morreale AP. Probable interaction between warfarin and ginseng[J]. Am J Health Syst Pharm, 1997, 54(6): 692 - 693.
- 5 Yuan CS, Wei G, Dey L, et al. Brief communication: American ginseng reduces warfarin's effect in healthy patients: a randomized, controlled trial[J]. Ann Intern Med, 2004, 141(1): 23 - 27.
- 6 付研,王旭东,袁小丽,等. 2003 年美国心脏协会/美国心脏病学学会华法林治疗指南概要[J]. 中国医药导刊, 2003, 5(5): 380 - 383.

收稿日期: 2016 - 3 - 16