

# 活血化瘀类中成药与口服抗栓药相互作用的研究进展<sup>△</sup>

钱凤丹<sup>1\*</sup>,倪 铭<sup>2</sup>,周佳纯<sup>1</sup>,刘皋林<sup>1</sup>,范国荣<sup>1</sup>,李 琴<sup>1#</sup>(1.上海交通大学附属上海市第一人民医院临床药学科,上海 200080;2.阜外华中心血管病医院药学部,郑州 450000)

中图分类号 R969.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)14-2008-05  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.14.27

**摘要** 目的:为临床合理使用活血化瘀类中成药与口服抗栓药提供参考。方法:以“活血化瘀类中成药”“口服抗栓药”“抗血小板药”“抗凝药”“Blood-activating and stasis-dissolving Chinese patent medicine”“Oral antiplatelet agents”“Anticoagulant drugs”“Anti-thrombotic drugs”为关键词,在中国知网、万方、PubMed等数据库中组合检索2001年7月—2018年6月发表的相关文献,从活血化瘀类中成药的成分、作用机制,在联合使用口服抗栓药物时对后者药动学、药效学参数的影响等方面进行归纳和总结。结果与结论:共检索到相关文献3 352篇,其中有效文献50篇。活血化瘀类中成药对口服抗栓药物在药动学和药效学参数上有显著影响,联合使用对于患者的临床疗效有改善,其中活血化瘀类中成药联合抗血小板药治疗时不增加出血风险;而联合抗凝药物治疗时,出血风险增加,临床应密切关注用药安全。

**关键词** 活血化瘀类中成药;抗血小板药;抗凝药;口服抗栓药;药物相互作用

中医理论认为,血栓形成是由于血脉不通、血凝而不流所导致的血瘀证,所以中医的主要治疗方法为活血化瘀<sup>[1]</sup>。活血化瘀类中成药是一类能通利血脉、促进血行、消散瘀血的药物,适用于血液运行不畅、血脉阻滞引起的各种疾病<sup>[1]</sup>。目前国内活血化瘀类中成品种甚多,例如复方丹参滴丸、血塞通胶囊/分散片/注射液、银杏叶片/胶囊等。西医口服抗栓药物主要包括抗血小板药和抗凝药两大类,用于预防和治疗心脑血管及周围血管疾病,如阿司匹林、氯吡格雷等。近年来,越来越多的患者同时伴发多种心脑血管疾病,因此临床治疗心脑血管疾病时常联用活血化瘀类中成药和口服抗栓药<sup>[2]</sup>。不同的活血化瘀类中成药与抗栓药物联用可能会产生一定的相互作用,其疗效和安全性值得探究,但现有的研究多集中于这两类药物联合应用对患者临床症状和预后的改善,而对于药物间相互作用的机制包括药动学和药效学的研究则相对缺乏。为此,本研究以“活血化瘀类中成药”“口服抗栓药”“抗血小板药”“抗凝药”“Blood-activating and stasis-dissolving Chinese patent medicine”“Oral antiplatelet agents”“Anticoagulant drugs”“Antithrombotic drugs”为关键词,在中国知网、万方、PubMed等数据库中组合检索2001年7月—2018年6月发表的相关文献。结果,共检索到相关文献3 352篇,其中有效文献50篇。现对活血化瘀类中成药在联合使用口服抗栓药时对后者药动学、药效学参数等影响的相关

研究进行归纳和总结,以期临床合理用药提供参考。

## 1 活血化瘀类中成药对抗血小板药物的影响

目前,临床常用的抗血小板药物包括阿司匹林、氯吡格雷、双嘧达莫、替格瑞洛等。其中,阿司匹林为环氧化酶(COX)抑制剂,小剂量时可选择性地、不可逆地抑制血管内COX-1的活性,从而抑制血小板聚集<sup>[3]</sup>。氯吡格雷是血小板二磷酸腺苷(ADP)受体拮抗剂,是一种前体药物,须经肝细胞色素P<sub>450</sub>酶(CYP)代谢后转化为有活性的巯基代谢物,后者可选择性地、不可逆地抑制ADP与血小板受体P2Y<sub>12</sub>的结合,从而抑制血小板活性<sup>[3]</sup>。双嘧达莫为磷酸二酯酶抑制剂,可通过减少环磷酸腺苷(cAMP)分解,抑制血小板生成血栓素A<sub>2</sub>(TXA<sub>2</sub>),并增加前列环素I<sub>2</sub>(PGI<sub>2</sub>)的合成与活性来减少血小板聚集<sup>[4]</sup>。替格瑞洛是一种新型的环戊基三唑啉啉类抗血小板药物,为非前体药物,能够可逆地与ADP P2Y<sub>12</sub>受体结合发挥抗血小板作用<sup>[5]</sup>。

### 1.1 活血化瘀类中成药对阿司匹林的影响

1.1.1 复方丹参滴丸对阿司匹林的影响 复方丹参滴丸是临床较常见的一种纯中药滴丸制剂,由丹参、三七和冰片等药材组成,原儿茶醛、丹酚酸B是其主要的有效成分<sup>[6]</sup>,具有活血化瘀、行气止痛的功效<sup>[6]</sup>。

有临床研究证实,复方丹参滴丸具有抗血小板聚集、抗自由基以及稳定血管内皮等作用<sup>[7]</sup>,可提高体内cAMP含量,抑制由ADP诱导的血小板聚集,降低血液黏度,改善微循环<sup>[8]</sup>。魏爱生等<sup>[9]</sup>的研究表明,复方丹参滴丸联合阿司匹林较单用阿司匹林可显著改善早期糖尿病患者的下肢动脉硬化症状,减少炎症因子的表达和血管内膜增生,从而防止血管狭窄,改善下肢动脉供血(联合用药组患者胫后动脉及足背动脉血管内径的改善程度均显著优于单用阿司匹林组, $P<0.05$ )。郭红英<sup>[10]</sup>的研究表明,复方丹参滴丸联合阿司匹林较单用阿司匹

<sup>△</sup> 基金项目:上海市卫生计生系统重要薄弱学科建设——临床药理学(No.2016ZB0302);上海交通大学“医工交叉基金”面上项目(No.YG2017MS29)

\* 药师,硕士。研究方向:抗凝治疗用药。电话:021-63240090。E-mail:qianfengdan@126.com

# 通信作者:副主任药师,博士。研究方向:抗凝治疗用药。电话:021-63240090。E-mail:liqin0626@hotmail.com

林可显著降低糖尿病患者的血小板聚集率( $P < 0.05$ ),这可能是受到了ADP与花生四烯酸(AA)诱导的影响<sup>[10]</sup>;而方超等<sup>[11]</sup>的研究则表明,对于糖耐量异常的2型糖尿病患者,复方丹参滴丸联用阿司匹林较单用阿司匹林能显著延长凝血酶原时间(PT)和活化部分凝血活酶时间(APTT)( $P < 0.05$ )<sup>[11]</sup>。由此可见,相较于单用阿司匹林,复方丹参滴丸联合阿司匹林可协同降低糖尿病等患者的血小板聚集率,减少血管内膜增生,对改善血管狭窄有明显效果。

1.1.2 血塞通对阿司匹林的影响 血塞通由三七的干燥根经提取、精制而成,主要成分是三七总皂苷,包括三七皂苷R<sub>1</sub>、人参皂苷Rg<sub>1</sub>(GRg<sub>1</sub>)等<sup>[12]</sup>。传统中医学认为,三七总皂苷具有活血化痰、通脉活络的作用;而现代药理学证实,三七总皂苷可抑制血小板聚集,降低血液黏度<sup>[13]</sup>。有基础研究证实,当三七总皂苷和阿司匹林一起使用时,大鼠血液中水杨酸浓度较单独使用阿司匹林显著增加( $P < 0.05$ )<sup>[13]</sup>。Dai G等<sup>[14]</sup>的研究表明,相较于单独使用血塞通,联合使用血塞通和阿司匹林可显著降低或缩短血瘀模型大鼠体内三七皂苷R<sub>1</sub>的药-时曲线下面积(AUC<sub>0-∞</sub>)、半衰期( $t_{1/2\beta}$ )、表观分布容积( $V/F$ )和峰浓度( $c_{max}$ ),提高达峰时间( $t_{max}$ )和表观清除率( $CL/F$ )( $P < 0.05$ ),三七皂苷R<sub>1</sub>的吸收、分布、代谢和排泄均明显改变,提示血塞通和阿司匹林间存在显著的药物间相互作用<sup>[14]</sup>。

张天宝<sup>[15]</sup>采用血塞通联合阿司匹林用于治疗急性缺血性脑血管病患者,结果显示,治疗后患者的总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)等指标均较治疗前和对照组(单独服用阿司匹林组)显著降低( $P < 0.05$ );对于合并高血压的患者联合使用血塞通和阿司匹林治疗后,可明显提高其血压控制率,且血液黏度、纤维蛋白原等各项血液流变学指标均有明显改善;此外,还可有效缓解患者神经系统症状,显著提高其自理能力(神经功能缺损评分较治疗前显著降低, $P < 0.01$ )。

平启年等<sup>[16]</sup>的研究表明,在缺血性卒中的二级预防中,对于有阿司匹林抵抗的患者,联合血塞通和阿司匹林治疗的疗效优于单用阿司匹林,可使血小板聚集率显著下降(治疗组下降37.50%,对照组下降14.57%, $P < 0.01$ ),血液黏度降低,而血小板计数、出/凝血时间等血常规指标均无明显变化<sup>[16]</sup>。因此,联合使用血塞通及阿司匹林可使缺血性卒中患者的血小板聚集率明显下降,而出血等不良反应发生率并未增加,不影响临床用药的安全性<sup>[17]</sup>。

由此可见,血塞通联合阿司匹林可改变三七皂苷R<sub>1</sub>的药动力学参数水平,改善急性缺血性脑血管病患者的血脂和血液流变学指标,降低缺血性卒中患者的血小板聚集率,且安全性较好。

1.1.3 银杏叶片对阿司匹林的影响 银杏叶含有多种

生物活性物质,主要有效成分为银杏黄酮苷、银杏内酯和白果内酯;其药理作用广泛,主要包括抑制细胞膜脂质过氧化、清除氧自由基、抗血栓形成、扩张血管,从而起到预防脑细胞和血管内皮细胞受损、改善微循环的作用<sup>[18]</sup>。

马向前等<sup>[19]</sup>以血脂代谢异常的老年患者为对象,联合使用银杏叶制剂和阿司匹林后,其TC、LDL-C、脂蛋白a(LPa)水平显著低于单独使用阿司匹林的患者( $P < 0.05$ ),其机制可能是通过改善患者血液“黏、浓、聚、凝”的状态,间接地促进纤溶亢进、抗凝作用而达到抗动脉粥样硬化的效果,从而降低了心脑血管疾病危险因素的影响;另外,两药联合使用还能显著改善高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和LDL-C的比值,使动脉硬化指数降低,防止脂质在动脉壁和红细胞膜沉积,防止动脉硬化性疾病的发生和发展。

冯燕等<sup>[20]</sup>的研究表明,急性脑梗死患者在常规服用阿司匹林的基础上加用银杏叶片治疗后,血小板聚集率显著低于阿司匹林单药治疗的患者,神经功能缺损也有显著改善,且发生阿司匹林抵抗的患者比单用阿司匹林的少( $P < 0.05$ ),提示银杏叶片可以抑制急性脑梗死患者血小板的聚集,减少阿司匹林抵抗的发生。

而在发生脑卒中后的二级预防中,阿司匹林抵抗患者服用银杏叶片联合阿司匹林治疗后,其AA水平和ADP诱导的血小板聚集率均较单用阿司匹林组显著下降( $P < 0.05$ ),表明银杏叶片对于阿司匹林抵抗的患者具有补充治疗作用;同时,两药联用并未引起泌尿便常规、出/凝血时间、血常规及血压异常等,说明银杏叶片联合阿司匹林用于有阿司匹林抵抗的脑卒中后预防有效且安全<sup>[21]</sup>。王位等<sup>[22]</sup>的研究表明,对于多发性颅内动脉狭窄脑梗死患者,银杏叶片联合阿司匹林治疗效果明显优于单用阿司匹林,能更好地改善其临床症状,降低脑梗死复发风险<sup>[22]</sup>。

由此可见,联合使用银杏叶和阿司匹林可以改善血液流变学指标,明显降低血小板聚集率,减少阿司匹林抵抗,且并未增加出血等不良反应的发生,对于心脑血管疾病的防治获益明显。

## 1.2 活血化痰类中成药对氯吡格雷的影响

1.2.1 复方丹参滴丸对氯吡格雷的影响 临床上氯吡格雷和复方丹参滴丸两种药物联用比较常见,复方丹参滴丸含有人参皂苷Rg<sub>1</sub>等皂苷类成分。有研究表明,合用氯吡格雷后,人参皂苷Rg<sub>1</sub>在体内驻留时间及血药浓度均显著延长或增加, $c_{max}$ 和AUC<sub>0-∞</sub>显著增大( $P < 0.05$ ),一定程度上增强了氯吡格雷在大鼠体内抗血小板聚集的活性及作用,提示两药联用具有协同作用<sup>[23]</sup>。但有研究表明,上述两药联用的抗栓效果虽显著强于单用复方丹参滴丸,但与单用氯吡格雷相比差异并无统计学意义<sup>[2]</sup>。

此外,由于复方丹参滴丸联合氯吡格雷治疗后APTT、凝血酶时间(TT)显著长于单用氯吡格雷<sup>[23]</sup>,应密切关注两药联用后出血风险的增加。

**1.2.2 血塞通对氯吡格雷的影响** 血塞通具有活血祛瘀、通脉活络的功效<sup>[24]</sup>,在联合使用氯吡格雷时,能使血塞通中的活性成分人参皂苷Rb<sub>1</sub>的血浆蛋白结合率明显下降,使得机体内药物代谢特征发生改变<sup>[25]</sup>。

徐晓俊等<sup>[26]</sup>给予急性脑梗死患者血塞通和氯吡格雷联合治疗后,患者的全血黏度和纤维蛋白原含量均显著降低,PT显著延长,总有效率显著高于氯吡格雷单药治疗( $P<0.05$ )。吴文利等<sup>[27]</sup>的研究表明,对于不稳定型心绞痛患者,给予血塞通注射液和氯吡格雷联合治疗后,临床疗效和心电图改善的总有效率均显著高于氯吡格雷单药治疗组;且C反应蛋白(CRP)水平、全血黏度、血浆高切黏度等指标均较治疗前明显下降( $P<0.05$ ),表明血塞通注射液联合氯吡格雷治疗在改善心绞痛和血液流变学指标方面有协同作用<sup>[27]</sup>。

由此可见,联合使用血塞通和氯吡格雷可改善患者血液流变学指标,其对急性心脑血管疾病的临床疗效显著高于氯吡格雷单药治疗。

**1.2.3 银杏叶片/胶囊对氯吡格雷的影响** 银杏叶中含有多种黄酮类化合物,如槲皮素、山柰酚、异鼠李素等均具有抑制P-糖蛋白的功能,也可通过与外排转运体和代谢酶的相互作用来影响其他药物的代谢行为<sup>[28]</sup>。许永福等<sup>[29]</sup>的研究表明,长期服用银杏叶片能显著增加氯吡格雷在大鼠体内的吸收总量,提高生物利用度,但不能增加其吸收速率。徐朝辉<sup>[30]</sup>的研究表明,给予缺血性脑卒中患者银杏叶胶囊和氯吡格雷联合治疗后,其总有效率显著提高,神经功能缺损评分显著降低,提示银杏叶胶囊联合氯吡格雷可提高后者的生物利用度和临床疗效。

### 1.3 活血化瘀类中成药对西洛他唑的影响

**1.3.1 复方丹参滴丸对西洛他唑的影响** 西洛他唑是常用抗血小板药物之一,具有抗血小板聚集的作用,常用于治疗周围血管血栓性疾病。有临床研究表明,联合使用复方丹参滴丸和西洛他唑(50 mg, bid)在治疗冠心病伴难治性高黏血症较单独使用西洛他唑(100 mg, bid)更为安全、有效,其血小板聚集率、纤维蛋白原、红细胞压积及全血黏度指标均显著降低,且联合用药组下降更明显( $P<0.05$ ),同时由于联合用药组减少了西洛他唑的单次给药剂量,可减少血管扩张致头痛的发生<sup>[31]</sup>。

**1.3.2 血塞通对西洛他唑的影响** 张洪雷等<sup>[32]</sup>的研究表明,对于糖尿病周围血管病变患者,在常规饮食控制、应用降糖药的基础上,联合使用血塞通和西洛他唑者的TG、TC、全血黏度、血浆黏度和纤维蛋白原水平均较单独使用西洛他唑者显著降低( $P<0.05$ ),且无严重不良反应发生。

**1.3.3 银杏叶片/胶囊对西洛他唑的影响** 陈彬彬<sup>[33]</sup>的研究表明,体外试验中,银杏叶提取物与西洛他唑联用

对西洛他唑的血浆蛋白结合率基本无影响;体内研究中,联用银杏叶提取物和西洛他唑较单用西洛他唑,比格犬体内西洛他唑的 $t_{1/2}$ 显著降低, $c_{max}$ 显著增加( $P<0.05$ ),而 $AUC_{0-1}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 无显著性差异,说明西洛他唑在比格犬体内半衰期缩短,代谢速度加快,所以两者联用不会增加西洛他唑在比格犬体内的滞留时间,故不会增加出血风险。在大鼠体内的研究结果显示,银杏叶联合西洛他唑给药后,大鼠血小板最大抑制率为 $(68.84 \pm 4.27)\%$ ,显著高于单独用西洛他唑组的 $(46.19 \pm 8.56)\%$ ( $P<0.05$ )<sup>[33]</sup>。上述研究提示在联合用药时,银杏叶提取物对西洛他唑的药动学和药效学参数有较明显的影响,但并不增加出血的不良反应,联合用药较为安全。

### 1.4 活血化瘀类中成药对双嘧达莫的影响

双嘧达莫可通过多种机制抑制血小板黏附和聚集,用于治疗血栓栓塞性疾病<sup>[34]</sup>。关于双嘧达莫与活血化瘀类中成药联用的研究很少,仅有报道在早期周围血管病变时使用复方丹参滴丸联合双嘧达莫治疗,能显著改善患者的临床症状,提高治疗总有效率,同时降低并发症发生率,提高患者生活质量<sup>[35]</sup>。王美玲等<sup>[36]</sup>的研究也表明,复方丹参滴丸联合双嘧达莫治疗能明显改善患者肢体肿胀、麻木、酸软、怕冷等症状,对于周围动脉粥样硬化有较好的疗效。

### 1.5 活血化瘀类中成药对替格瑞洛的影响

替格瑞洛属非前体药物,无需经过肝脏代谢可直接起效,可避免药效受代谢酶的影响,该药通过与血小板外层ADP受体结合,阻止血小板聚集,同时改善患者血脂及心肌酶水平,缓解冠心病症状,从而提高临床疗效<sup>[37]</sup>。有研究表明,冠心病患者口服替格瑞洛超过3个月后,其血小板抑制率降低5%,血小板抵抗指数有所提高<sup>[38]</sup>。而在联合复方丹参滴丸治疗后,TC、TG、肌酸激酶及肌钙蛋白等水平均显著优于单独使用替格瑞洛组( $P<0.05$ )。故联合替格瑞洛、复方丹参滴丸治疗冠心病,不仅可以缓解心绞痛,下调血脂、心肌酶水平,还能减少心肌细胞损伤,改善心肌功能<sup>[39]</sup>。

## 2 活血化瘀类中成药对抗凝药物的影响

### 2.1 活血化瘀类中成药对华法林的影响

华法林是临床上最常用的口服抗凝药,属于香豆素类,主要用于房颤、脑血管意外、急性心肌梗死、深静脉血栓形成和肺动脉栓塞等抗凝治疗以及心脏外科人工机械瓣膜置换术后的常规抗凝治疗<sup>[40]</sup>。由于华法林治疗窗窄,与其他多种药物或食物都存在相互作用,所以对于可能引起华法林抗凝作用增强或减弱的药物相互作用都应引起重视。

**2.1.1 丹参提取物对华法林的影响** 丹参是唇形科多年生草本植物丹参(*Salvia miltiorrhiza* Bge.)的根,为活血化瘀药,常用于治疗月经不调、血滞闭经、心腹疼痛、疮痍肿痛等证<sup>[41]</sup>。国际标准化比值(INR)是国际上公认

的抗凝效果的判定指标,也是反映华法林药效学的主要参数。Qiu F等<sup>[42]</sup>的研究表明,CYP3A4是华法林的代谢酶之一,丹参提取物能影响健康志愿者CYP3A4的活性,从而影响华法林的药动学参数, $c_{max}$ 、 $AUC_{0-144h}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $t_{1/2}$ 均表现出显著升高或延长的趋势。动物实验表明,丹参能通过抑制华法林在大鼠体内的羟基化而显著增加华法林的血药浓度,降低清除率,延长 $t_{1/2}$ <sup>[43]</sup>。因此,在联合使用复方丹参滴丸和华法林时,应注意监测可能的出血倾向<sup>[44]</sup>。

2.1.2 丹红注射液对华法林的影响 丹红注射液是丹参和红花经提取精制而成的灭菌水溶液,具有抗心肌缺血、抗血栓形成和促进血栓溶解的作用<sup>[45]</sup>。冯立影等<sup>[45]</sup>的研究表明,丹红注射液联合华法林给药后在各时间点的PT、INR、APTT值均较单用华法林显著升高( $P < 0.05$ )。同时,联合用药后药动学参数也有显著性改变: $S$ -华法林的 $c_{max}$ 、 $AUC_{0-t}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $t_{1/2}$ 分别增加了90.72%、52.17%、43.13%、12.77%; $R$ -华法林的 $c_{max}$ 、 $AUC_{0-t}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $t_{1/2}$ 分别增加了56.89%、79.10%、77.96%、17.17%。这些结果表明,丹红注射液可抑制 $S$ -华法林和 $R$ -华法林的代谢,增加华法林血药浓度,使 $t_{1/2}$ 延长,因此联用使用丹红注射液可增强华法林抗凝效果。此外,该研究还发现,联合用药组的出血现象较单用组显著增加,包括大鼠出现鼻腔喷血、口腔牙龈出血和尾部米粒状出血点( $P < 0.01$ )<sup>[45]</sup>,提示二者联合使用在提高其抗凝作用的同时,也增加了其出血风险。因此,在需要联合使用丹红注射液与华法林时,应对其进行获益与风险的评估,制订最佳的抗凝治疗方案。

2.1.3 血塞通注射液对华法林的影响 血塞通具有止血、抗血小板聚集、降低血黏度、抗炎等作用,与华法林联合治疗心血管疾病,除在消除心脏血栓方面起到协同作用外,还可较单用华法林组降低齿龈出血的风险( $P < 0.05$ )<sup>[46]</sup>。另有研究表明,对于急性肺栓塞患者,血塞通联合华法林的治疗组较单用华法林抗凝的对照组,前者 $D$ -二聚体水平明显下降,且INR平均达标时间显著缩短( $P < 0.05$ )<sup>[47]</sup>。

2.1.4 芪参益气滴丸对华法林的影响 芪参益气滴丸由黄芪、丹参、三七、降香等提取物制成<sup>[48]</sup>。其中,黄芪益气助血运,可减少血小板黏附率;丹参行气通络,抑制血小板,可降低血液黏滞性、加速血流;三七止血散血定痛;降香行气止痛,活血止血;诸药合用,共奏补虚、行滞、化瘀之功效<sup>[49]</sup>。陆明奎等<sup>[50]</sup>的研究表明,华法林联合芪参益气滴丸治疗房颤,在达到有效抗凝(INR为2~3)时,华法林的使用剂量显著减少,平均剂量由 $(2.86 \pm 0.62)$  mg/d减少到 $(2.05 \pm 0.12)$  mg/d( $P < 0.05$ ),且相应的出血事件的发生率也显著降低( $P < 0.05$ )<sup>[50]</sup>。由此可见,联合使用芪参益气滴丸和华法林在有效抗凝的同时可一定程度上减少华法林的用量,降低出血事件发生

率,提高治疗的安全性。

## 2.2 其他

目前临床常用的新型口服抗凝药主要包括直接凝血酶抑制剂(如达比加群酯)和X<sub>2</sub>因子抑制剂(如利伐沙班、阿哌沙班等),但对于活血化瘀中成药和新型口服抗凝药联合使用的相关报道较少,有待进一步基础和临床研究来发现其相互作用。

## 3 结语

综上所述,活血化瘀类中成药联用抗血小板药可显著提高其疗效,而出血风险未有明显改变,而联合使用活血化瘀中成药和抗凝药(主要是华法林)时,药动学和药效学均有明显改变,在增加抗凝作用的同时,出血风险亦明显增加,需要注意联合用药的安全。目前,活血化瘀中成药和口服抗凝药相互作用(药效学、药动学)的机制,尤其是体内或体外药物相互作用研究仍较少,有待进一步探索,以期在取得最佳临床疗效的同时,避免严重不良反应的发生。

## 参考文献

- [1] 柳吉玲.活血化瘀药抗血栓作用的研究进展[J].中国当代医药,2013,20(35):15-17.
- [2] 马世堂,戴国梁,程小桂,等.复方丹参滴丸与氯吡格雷抗血小板聚集协同作用[J].中药材,2014,37(10):1820-1825.
- [3] 龚丽英,袁乐红,黄洁,等.口服抗栓药物的研究进展[J].中国临床药理学杂志,2016,32(3):279-282.
- [4] 齐永秀,赵汉平,朱玉云.双嘧达莫的药理作用与临床应用进展[J].泰山医学院学报,2005,26(4):394-396.
- [5] 刘丹,唐菊英,严励,等.复方丹参滴丸对新诊断2型糖尿病患者动脉内膜中层厚度的影响[J].中国中西医结合杂志,2010,30(12):1265-1268.
- [6] 何兰香.复方丹参滴丸的作用机制及临床应用[J].现代中西医结合杂志,2010,19(8):1030-1032.
- [7] 袁如玉,李广平.复方丹参滴丸在心血管疾病防治中的多靶点作用[J].中国社区医师,2010(13):377-380.
- [8] 方昉.阿司匹林 复方丹参滴丸治疗短暂性脑缺血的疗效分析[J].浙江临床医学,2015,17(4):601-602.
- [9] 魏爱生,梁佩玲,王甫能.复方丹参滴丸对于糖尿病下肢动脉硬化早期病变患者的临床治疗效果分析[J].辽宁中医杂志,2018,45(6):1201-1204.
- [10] 郭红英.复方丹参滴丸干预阿司匹林抵抗的临床效果[J].医疗装备,2017,30(1):5-6.
- [11] 方超,秦芬,白杨.小剂量阿司匹林联合复方丹参滴丸对2型糖尿病患者血液高凝状态的影响[J].重庆医学,2017,46(4):60-62.
- [12] TIAN Z, PANG H, DU S, et al. Effect of Panax notoginseng saponins on the pharmacokinetics of aspirin in rats[J]. *J Chromatography B*, 2017. DOI: 10.1016/j.phymed.2017.01.010.
- [13] 杨卫平.临床常用中药手册[M].贵阳:贵州出版社,2001:523.

- [14] DAI G, JIANG Z, BAI Y, et al. Pharmacokinetic herb-drug interaction of Xuesaitong dispersible tablet and aspirin after oral administration in blood stasis model rats[J]. *Phytomedicine*, 2017. DOI: 10.1016/j.jchromb.2016.12.007.
- [15] 张天宝. 血塞通联合拜阿司匹林在急性脑梗死中的临床疗效[J]. *航空航天医学杂志*, 2016, 27(4): 428-429.
- [16] 平启年, 刘红权. 血塞通胶囊治疗阿司匹林抵抗临床观察[J]. *中国中医药现代远程教育*, 2009, 7(9): 131-132.
- [17] 卢丹, 阮海林. 血塞通联合阿司匹林治疗缺血性脑血管病的疗效观察[J]. *广西医科大学学报*, 2017, 34(3): 417-420.
- [18] BAIGENT C, KAPPELLE L J, ALGRA A, et al. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients[J]. *BMJ*, 2002, 324(7329): 71-86.
- [19] 马向前, 田繁胜. 阿司匹林联合银杏叶制剂对高脂血症患者血脂及血流变学的影响[J]. *河北医药*, 2010, 32(17): 2380-2381.
- [20] 冯燕, 姚满红, 吴连杰, 等. 银杏叶片对急性脑梗死血小板聚集率和阿司匹林抵抗的影响[J]. *中国煤炭工业医学杂志*, 2016, 19(10): 1476-1479.
- [21] 刘泉坤, 王庄, 谢均, 等. 银杏叶片治疗阿司匹林抵抗的临床对照研究[J]. *浙江中医杂志*, 2010, 45(5): 320-322.
- [22] 王位, 黎红华, 武强, 等. 银杏叶片联合阿司匹林治疗多发性颅内动脉狭窄脑梗死[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2014(7): 836-837.
- [23] 马世堂, 戴国梁, 孙冰婷, 等. 氯吡格雷对复方丹参滴丸药动学的影响[J]. *中药材*, 2014, 37(12): 2240-2243.
- [24] 刘红艳, 李玉明. 血塞通冻干粉治疗急性脑梗死64例疗效观察[J]. *吉林医学*, 2014(22): 4963-4964.
- [25] 马世堂, 戴国梁, 毕肖林, 等. 基于血浆蛋白结合率硫酸氢氯吡格雷片与血塞通分散片协同作用[J]. *中药材*, 2016, 39(4): 872-875.
- [26] 徐晓俊, 徐德恩. 血塞通联合氯吡格雷对急性脑梗死患者疗效及血液流变学的影响[J/CD]. *中西医结合心脑血管病电子杂志*, 2016, 4(24): 177.
- [27] 吴文利, 罗羽慧, 金平. 血塞通联合氯吡格雷治疗不稳定型心绞痛的临床观察[J]. *中国药房*, 2011, 22(32): 3019-3020.
- [28] 李峥, 庄笑梅, 李素云, 等. P-糖蛋白中药抑制剂的研究进展[J]. *解放军药学学报*, 2009, 25(4): 326-329.
- [29] 许永福, 饶志. 银杏叶片对氯吡格雷大鼠体内药物动力学的影响[J]. *甘肃医药*, 2013, 32(1): 14-17.
- [30] 徐朝辉. 银杏叶胶囊联合氯吡格雷治疗缺血性脑卒中46例[J]. *陕西中医*, 2014, 35(5): 549-550.
- [31] 姜伟. 西洛他唑联合复方丹参滴丸治疗冠心病伴难治性高黏血症疗效分析[J]. *中国医院药学杂志*, 2009, 29(13): 1105-1106.
- [32] 张洪雷, 陈中沛, 彭红春, 等. 血塞通注射液治疗糖尿病周围血管病变疗效观察[J]. *中国中医急症*, 2007, 16(11): 1354-1355.
- [33] 陈彬彬. 银杏叶提取物与西洛他唑相互作用的研究[D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2008.
- [34] 齐永秀. 双嘧达莫的药理作用与临床应用进展[J]. *泰山医学院学报*, 2005, 26(4): 394-396.
- [35] 王海云. 复方丹参滴丸联合双嘧达莫治疗早期周围血管病变临床分析[J]. *基层医学论坛*, 2015, 19(9): 1193-1194.
- [36] 王美玲, 吴海霞. 复方丹参滴丸联合双嘧达莫治疗早期周围血管病变53例[J]. *实用中西医结合临床*, 2013, 13(2): 58.
- [37] 张彩红, 廖建平, 潘彩英, 等. 冠心病应用替格瑞洛联合复方丹参滴丸对患者血脂及心肌酶的效果影响分析[J]. *北方药学*, 2017, 14(3): 109.
- [38] 李蕾, 韩江莉, 李海燕, 等. 冠心病患者氯吡格雷抵抗与血小板参数的相关性分析[J]. *中华医学杂志*, 2013, 93(12): 916-920.
- [39] 吕文君. 替格瑞洛联合复方丹参滴丸在冠心病患者中的临床应用[J]. *中国继续医学教育*, 2017, 9(13): 181-182.
- [40] 易丹, 罗晓波, 陆向红, 等. 复方丹参滴丸对华法林在人体内药动学和药效学的影响[J]. *中国药物警戒*, 2013, 10(2): 65-67.
- [41] 韩贵俊, 汤素芹. 华法林和中药丹参、人参等的交互作用的研究进展[J]. *中国病毒病杂志*, 2007, 9(5): 453-454.
- [42] QIU F, WANG G, ZHANG R, et al. Effect of danshen extract on the activity of CYP3A4 in healthy volunteers[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2010, 69(6): 656-662.
- [43] 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): 36-39.
- [44] WU WW, YEUNG JH. Inhibition of warfarin hydroxylation by major tanshinones of Danshen (*Salvia miltiorrhiza*) in the rat in vitro and in vivo[J]. *Phytomedicine*, 2010, 17(3/4): 219.
- [45] 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.
- [46] 单化瑞, 许春晓, 王永胜. 血塞通注射液减少华法林出血不良反应[J]. *医药论坛杂志*, 2007, 28(3): 89.
- [47] 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.
- [48] 谢东霞, 毛秉豫. 芪参益气滴丸对心肌梗死后气虚血瘀证患者心室重构及心功能的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2011, 17(1): 192-195.
- [49] 燕芳芳, 刘燕, 刘运芳, 等. 芪参益气滴丸对实验性动脉粥样硬化斑块组织学的影响[J]. *南京中医药大学学报*, 2007, 23(5): 295-296.
- [50] 陆明奎, 黎敬锋, 王厚阳, 等. 华法林联合芪参益气滴丸对房颤的抗凝疗效及安全性观察[J]. *医学信息*, 2013. DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2013.14.172.

(收稿日期: 2018-10-16 修回日期: 2019-06-15)

(编辑: 孙冰)