

通心络胶囊对利伐沙班在大鼠体内药代动力学的影响[△]

付国胜^{1*}, 沈杰¹, 华杰凯^{1,2}, 邵宇鹏³, 马文娜⁴, 刘伟^{1,2}, 张建伟¹, 常昕楠^{1#}(1. 上海中医药大学附属曙光医院药学部/国家中医药管理局中药制剂三级实验室, 上海 201203; 2. 杭州师范大学药学院, 杭州 311121; 3. 上海健康医学院药学院, 上海 200237; 4. 河北化工医药职业技术学院, 石家庄 050026)

中图分类号 R969.1; R285

文献标志码 A

文章编号 1001-0408(2025)23-2930-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.23.08



摘要 目的 研究通心络胶囊对利伐沙班在大鼠体内药代动力学的影响。方法 将大鼠随机分为利伐沙班单用组(2.70 mg/kg)、低剂量通心络胶囊+利伐沙班组(通心络胶囊0.28 g/kg+利伐沙班2.70 mg/kg)、高剂量通心络胶囊+利伐沙班组(通心络胶囊0.84 g/kg+利伐沙班2.70 mg/kg),每组5只。各组大鼠连续灌胃生理盐水或相应剂量通心络胶囊7 d后,再灌胃相应剂量利伐沙班。于末次给药(利伐沙班)前(即0 h)和给药后0.16、0.33、0.50、0.75、1、1.5、2、4、8、12、24 h采集血样,采用高效液相色谱-串联质谱法检测大鼠血浆中利伐沙班的质量浓度,并采用MonolixSuite 2023R1药代动力学软件的非房室模型计算主要的药代动力学参数[包括峰浓度(c_{\max})、半衰期($t_{1/2}$)、药时曲线下面积(AUC)、平均滞留时间(MRT)、清除率(CL)、表观分布容积(V_d)、达峰时间(t_{\max})]。结果 与利伐沙班单用组比较,高剂量通心络胶囊+利伐沙班组大鼠血浆中利伐沙班的AUC_{0-t}、AUC_{0-∞}均显著升高($P<0.05$),CL均显著降低($P<0.05$); $t_{1/2}$ 和MRT缩短, t_{\max} 延长, c_{\max} 升高, V_d 减小,但其差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论 利伐沙班与通心络胶囊联用后,可增加利伐沙班在大鼠体内的血浆暴露量;两者临床联用时应考虑潜在的药物相互作用。

关键词 利伐沙班;通心络胶囊;药代动力学;药物相互作用

Effects of Tongxinluo capsules on pharmacokinetics of rivaroxaban in rats

FU Guosheng¹, SHEN Jie¹, HUA Jiekai^{1,2}, SHAO Yupeng³, MA Wenna⁴, LIU Wei^{1,2}, ZHANG Jianwei¹, CHANG Xinnan¹ (1. Dept. of Pharmacy, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine/Third Grade Laboratory of Traditional Chinese Medicine Preparations, National Administration of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China; 2. School of Pharmacy, Hangzhou Normal University, Hangzhou 311121, China; 3. College of Pharmacy, Shanghai University of Medicine and Health Sciences, Shanghai 200237, China; 4. Hebei Chemical & Pharmaceutical Vocational Technology College, Shijiazhuang 050026, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To investigate the impact of Tongxinluo capsules on the pharmacokinetics of rivaroxaban in rats. **METHODS** Rats were randomly divided into rivaroxaban alone group (2.70 mg/kg), low-dose Tongxinluo capsules combined with rivaroxaban group (Tongxinluo capsules 0.28 g/kg+rivaroxaban 2.70 mg/kg), and high-dose Tongxinluo capsules combined with rivaroxaban group (Tongxinluo capsules 0.84 g/kg+rivaroxaban 2.70 mg/kg), with five rats in each group. Following seven consecutive days of gavage with normal saline or the corresponding doses of Tongxinluo capsules, the rats were subjected to a final gavage administration of rivaroxaban. Blood samples were collected at 0 h prior to the final administration and at 0.16, 0.33, 0.50, 0.75, 1, 1.5, 2, 4, 8, 12 and 24 h post-final administration. The plasma concentration of rivaroxaban in rats was determined by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. The pharmacokinetic parameters [peak concentration (c_{\max}), half-life ($t_{1/2}$), area under the drug concentration time curve (AUC), mean residence time (MRT), clearance (CL), apparent volume of distribution (V_d) and peak time (t_{\max})] of each group were calculated using a non-compartmental model of MonolixSuite 2023R1 pharmacokinetic software. **RESULTS** Compared with rivaroxaban alone group, AUC_{0-t} and AUC_{0-∞} of rivaroxaban in rats were increased significantly in high-dose Tongxinluo capsules+rivaroxaban group ($P<0.05$), while CL was decreased significantly ($P<0.05$); $t_{1/2}$ and MRT were shortened, t_{\max} was extended, c_{\max} was increased, while V_d was

△ 基金项目 全国中药特色技术传承人才培训项目(No.国中医药人教函[2023]96号);上海市科技计划项目(No.24QA2709200);河北省高等学校科学研究项目(No.QN2025437);河北手性药物技术创新中心开放课题项目(No.ZXJJ20240204);上海药学服务青年创新项目(No.SPAYXFW2025A15)

* 第一作者 硕士研究生。研究方向:中药临床药学、药物相互作用。E-mail:fuguosheng1221@163.com

通信作者 副主任药师,博士。研究方向:中药临床药学、药事管理。E-mail:cxn0201@163.com

decreased, but there was no statistical significance ($P>0.05$). **CONCLUSIONS** Rivaroxaban combined with Tongxinluo capsules significantly increases the plasma exposure of rivaroxaban in rats. Potential drug-drug interactions should be considered in clinical practice based on the co-administration conditions.

KEYWORDS rivaroxaban; Tongxinluo capsules; pharmacokinetics; drug interaction

心血管疾病是我国居民健康的重大威胁之一。2025年发行的《中国心血管健康与疾病报告2024》显示,全国约有3.3亿人患有心血管疾病^[1]。根据《健康中国行动——心脑血管疾病防治行动实施方案(2023—2030年)》,推广中西医结合诊疗心脑血管慢性疾病成为一项重要措施。在临床实践中,抗凝药联合活血化瘀类中成药治疗慢性冠状动脉疾病或外周动脉疾病较为常见^[2-3]。利伐沙班是全球第一个凝血因子Xa抑制剂,可通过选择性地阻断凝血因子Xa的活性位点,发挥抑制凝血级联反应的作用^[4];还可通过抑制凝血因子Xa激活,发挥抑制炎症反应的作用^[5]。这种双重作用机制使利伐沙班在治疗心血管疾病方面具有显著优势,尤其是在预防血栓形成和减轻炎症相关的心血管并发症方面^[6]。通心络胶囊由人参、蝉蜕、赤芍、水蛭、全蝎、土鳖虫、蜈蚣、檀香、降香、制乳香、炒酸枣仁、冰片组成^[7],具有较好的益气活血、通络止痛功效,临床常用于心血管疾病的治疗^[8-9]。相关研究发现,利伐沙班与通心络胶囊联合使用能够在非瓣膜性房颤的治疗中有效缩短患者治疗时间^[10]。然而,这两种药物联用时是否存在相互作用尚不明确。基于此,本研究选取大鼠作为研究对象,探究通心络胶囊与利伐沙班联用后,前者对后者在大鼠体内药代动力学的影响,以期为两药的临床联用提供理论支持。

1 材料

1.1 主要仪器

本研究所用主要仪器有AB SCIEX Triple QuadTM 4500MD型质谱仪(美国AB SCIEX公司)、SECURA125-1CN型电子天平(德国Sartorius公司)、ME204E型电子分析天平(瑞士Mettler-Toledo公司)、VtexMixer VX200型涡旋振荡器(美国Labnet公司)、SPD140P1-230型离心浓缩仪(美国Thermo Fisher Scientific公司)。

1.2 主要药品与试剂

柳胺酚(内标)、利伐沙班对照品(批号分别为MB5244-B、J0709B,纯度均大于98%)均购自大连美仑生物技术有限公司;利伐沙班片(批号B178057,规格10 mg/片)购自德国Bayer AG公司;通心络胶囊(批号A2403027,规格0.26 g/粒)购自石家庄以岭药业有限公司;甲醇、乙腈购自美国Thermo Fisher Scientific公司;甲酸购自上海乾思生物有限公司。

1.3 实验动物

本研究所用动物为SPF级健康SD雄性大鼠,共15只,体重为(200±20)g,购自浙江维通利华实验动物技术有限公司,动物生产许可证号为SCXK(浙)2024-0001。大鼠饲养在上海中医药大学动物实验中心,环境温度为20~24℃、相对湿度为40%~70%。本研究已通过上海中医药大学实验动物福利与伦理委员会批准(伦理编号为PZSHUTCM210709016)。

2 方法与结果

2.1 色谱与质谱条件

采用高效液相色谱-串联质谱法进行检测。(1)色谱条件:本研究所用色谱柱为Acquity UPLC[®] BEH C₁₈(50.00 mm×2.10 mm,1.70 μm),以0.1%甲酸(A)-乙腈(B)溶液为流动相进行梯度洗脱(0~2.50 min,30% B→75% B; 2.51~3.50 min,75% B→95% B; 3.51~4.50 min,95% B→30% B),流速为0.4 mL/min,柱温为40℃,进样量为2 μL。(2)质谱条件:采用电喷雾离子源在正离子模式下进行多反应监测,离子喷雾电压为5.5 kV,离子源温度为500℃,气帘气压力为35 psi(1 psi=6.895 kPa),碰撞气压力为8 psi,源内压力1为40 psi,源内压力2为50 psi;用于定量分析的离子对信息分别是利伐沙班 m/z 437.2→144.9、柳胺酚 m/z 230.1→121.0。

2.2 溶液的制备

精密称取利伐沙班对照品适量,加入乙腈溶解并定容,制得质量浓度为50 μg/mL的对照品储备液。精密称取柳胺酚对照品适量,加入乙腈溶解并定容,制得质量浓度为1 mg/mL的内标储备液。取利伐沙班对照品储备液适量,逐步稀释,配制成质量浓度分别为1 000.00、400.00、160.00、64.00、25.60、10.24、4.10、1.64、0.66 ng/mL的系列标准溶液;同法配制质量浓度分别为1 000.00、160.00、1.64、0.66 ng/mL的质控工作液,备用。另吸取内标储备液适量,用乙腈稀释成质量浓度为25 ng/mL的内标工作液。

2.3 大鼠血浆样品的处理

吸取100 μL大鼠空白血浆样品至1.5 mL EP管中,加入200 μL内标工作液,涡旋混匀30 s;于4℃条件下以12 700 r/min离心15 min,吸取上清液,于40℃条件下真空浓缩至干;加入20%乙腈80 μL复溶,涡旋混匀30 s,再次于4℃条件下以12 700 r/min离心15 min,取上清液,备测。

2.4 大鼠标准血浆样品和质控样品的配制

吸取大鼠空白血浆样品适量,加入100 μ L利伐沙班系列标准溶液和200 μ L内标工作液,按“2.3”项下方法处理后,取上清液,即得系列标准血浆样品。另取“2.2”项下各质控工作液适量,同法配制定量下限和低、中、高质量浓度(0.66、1.64、160.00、1 000.00 ng/mL)的质控样品,备用。

2.5 专属性考察

取大鼠空白血浆样品(不加内标)、定量下限质量浓度质控样品、给药1 h后血浆样品(即“2.11.1”项下利伐沙班单用组大鼠给予利伐沙班1 h后的血浆样品)各适量,分别按“2.3”项下方法处理后,按“2.1”项下色谱与质谱条件进样分析,记录色谱图(图1)。由图1可知,柳胺酚和利伐沙班的保留时间分别为1.46、1.50 min,两者检测通道互不影响,血浆中的内源性物质也不干扰测定,表明该方法专属性良好。

2.6 线性关系考察

取“2.4”项下系列标准血浆样品适量,按“2.1”项下色谱与质谱条件进样分析,记录峰面积,以利伐沙班质量浓度为横坐标(x , ng/mL)、利伐沙班与内标的峰面积比值为纵坐标(y)进行线性回归分析。结果显示,利伐沙班的回归方程为 $y=0.0139x+0.0239(r=0.9990)$,线性范围为0.66~1 000.00 ng/mL,定量下限为0.66 ng/mL。

2.7 精密度与准确度考察

分别取“2.4”项下定量下限和低、中、高质量浓度的质控样品适量,每个质量浓度平行6份;同日内连续进样3次以考察日内精密度,连续进样3 d以考察日间精密度,测得结果均以相对标准偏差(RSD)表示;准确度以实测值与理论值的比值表示。结果显示,利伐沙班日内

和日间精密度的RSD均小于13%,准确度为93.66%~102.70%,符合2020年版《中国药典》生物样本的测定要求。结果见表1。

2.8 基质效应考察

取大鼠空白血浆样品适量,共6份,按“2.3”项下方法处理后(不加内标工作液),即得空白基质;向空白基质中加入定量下限和低、中、高质量浓度(0.66、1.64、160.00、1 000.00 ng/mL)的利伐沙班质控工作液和内标工作液,再按“2.1”项下色谱与质谱条件进样分析,获得利伐沙班峰面积与内标峰面积比值(A);另用纯水替代空白基质,其余操作同上,获得利伐沙班峰面积与内标峰面积比值(B)。每个质量浓度均平行6份,基质效应用 A 与 B 的比值表示。结果显示,利伐沙班的基质效应范围为88.69%~106.16%,符合2020年版《中国药典》生物样本的测定要求。

2.9 稳定性考察

按“2.4”项下方法配制低、高质量浓度(1.64、1 000.00 ng/mL)的质控样品,每个质量浓度均平行6份,分别考察其在室温(25 $^{\circ}$ C)放置4 h、4 $^{\circ}$ C放置24 h、-20 $^{\circ}$ C反复冻融3次、-20 $^{\circ}$ C冻存7 d的稳定性。结果显示,在上述条件下,利伐沙班峰面积的RSD均小于15%($n=6$),表明样品稳定性良好。

2.10 提取回收率考察

取大鼠空白血浆样品适量,共6份,加入定量下限和低、中、高质量浓度(0.66、1.64、160.00、1 000.00 ng/mL)的利伐沙班质控工作液适量,按“2.3”项下方法处理后,再按“2.1”项下色谱与质谱条件进样分析,记录峰面积,并计算提取回收率。结果显示,利伐沙班的提取回收率为94.71%~102.24%,符合2020年版《中国药典》生物样本的测定要求。

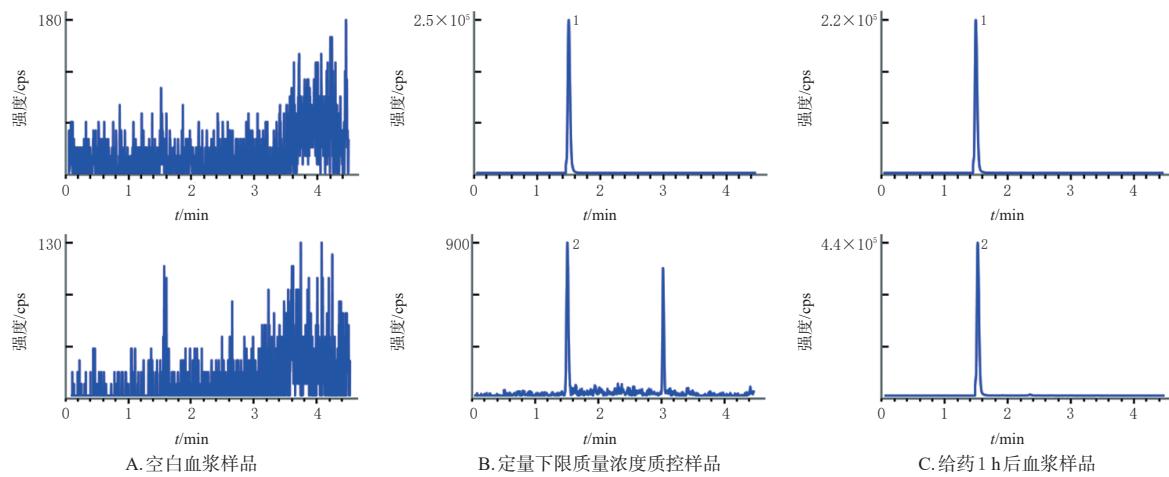


图1 专属性考察结果

表1 利伐沙班的精密度和准确度考察结果

理论质量浓度/(ng/mL)	日内(n=6)			日间(n=18)		
	实测质量浓度 ($\bar{x} \pm s$)/(ng/mL)	准确度/%	精密度的 RSD/%	实测质量浓度 ($\bar{x} \pm s$)/(ng/mL)	准确度/%	精密度的 RSD/%
0.66	0.64±0.08	97.02	12.02	0.64±0.07	96.96	10.21
1.64	1.56±0.11	95.33	6.95	1.55±0.10	94.78	6.23
16.00	15.08±3.16	94.28	2.09	149.86±3.17	93.66	2.12
100.00	102.01±19.86	102.70	1.93	1020.43±22.28	102.04	2.18

2.11 药代动力学实验

2.11.1 大鼠分组、给药及取血

将15只大鼠随机分为利伐沙班单用组(2.70 mg/kg)、低剂量通心络胶囊+利伐沙班组(通心络胶囊0.28 g/kg+利伐沙班2.70 mg/kg)、高剂量通心络胶囊+利伐沙班组(通心络胶囊0.84 g/kg+利伐沙班2.70 mg/kg),每组5只。利伐沙班的给药剂量和通心络胶囊的低剂量是根据体表面积法^[11]换算的临床等效剂量。利伐沙班单用组大鼠灌胃生理盐水7 d后,再灌胃相应剂量利伐沙班;其余两组连续灌胃相应剂量通心络胶囊7 d后,再灌胃相应剂量利伐沙班。大鼠末次给药前12 h禁食不禁水。在给药(利伐沙班)前(即0 h)和给药后0.16、0.33、0.50、0.75、1、1.5、2、4、8、12、24 h时从大鼠眼眶静脉丛取血0.30 mL左右,置于预先已用肝素钠润洗过的EP管中,于4 °C条件下以4 500 r/min离心15 min;取上清液,按“2.3”项下方法处理后,再按“2.1”项下色谱与质谱条件进样分析,记录峰面积,以随行标准曲线计算大鼠血浆中利伐沙班的质量浓度。

2.11.2 数据处理与分析

采用MonolixSuite 2023R1药代动力学软件的非房室模型计算主要的药代动力学参数,并采用SPSS 25.0软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,包括峰浓度(c_{\max})、半衰期($t_{1/2}$)、药时曲线下面积(area under the drug concentration time curve, AUC)、平均滞留时间(mean residence time, MRT)、清除率(clearance, CL)、表观分布容积(apparent volume of distribution, V_d)、达峰时间(t_{\max}),多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用LSD-t检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

结果(图2、表2)显示,与利伐沙班单用组比较,高剂量通心络胶囊+利伐沙班组大鼠血浆中利伐沙班的AUC_{0-t}、AUC_{0-∞}均显著升高($P<0.05$),CL均显著降低($P<0.05$),其余药代动力学参数变化差异无统计学意义($P>0.05$);低剂量通心络胶囊+利伐沙班组大鼠血浆中利伐沙班的药代动力学参数变化差异均无统计学意义($P>0.05$)。

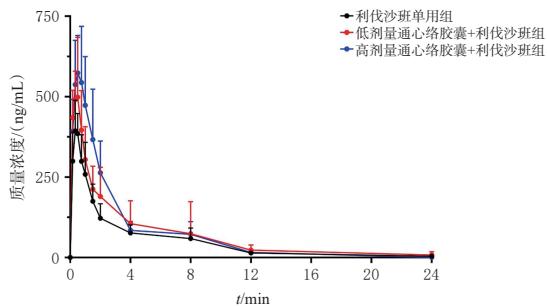


图2 各组大鼠血浆中利伐沙班的药时曲线图

表2 各组大鼠血浆中利伐沙班的药代动力学参数比较
($\bar{x} \pm s, n=5$)

参数	利伐沙班单用组	低剂量通心络胶囊+利伐沙班组	高剂量通心络胶囊+利伐沙班组
$t_{1/2}/\text{h}$	4.91±3.80	4.20±1.45	2.54±0.32
t_{\max}/h	0.40±0.14	0.35±0.14	0.50±0.18
$c_{\max}/(\text{ng}/\text{mL})$	414.07±90.85	540.08±165.70	587.74±143.08
$AUC_{0-t}/(\text{ng}\cdot\text{h}/\text{mL})$	1425.33±293.25	1931.80±878.48	2328.80±583.54 ^a
$AUC_{0-\infty}/(\text{ng}\cdot\text{h}/\text{mL})$	1471.04±302.26	1983.29±943.34	2332.23±594.98 ^a
MRT/h	4.20±0.95	4.33±0.95	3.49±0.57
$V_d/(\text{L}/\text{kg})$	13.02±9.03	9.82±6.61	4.42±1.05
CL/[L/(h·kg)]	1.91±0.47	1.56±0.56	1.23±0.37 ^a

a:与利伐沙班单用组比较, $P<0.05$ 。

3 讨论

利伐沙班是一种凝血因子Xa抑制剂,具有口服方便、起效快、无需常规检测等优点^[12]。利伐沙班在体内的药代动力学行为主要受肝脏及转运体影响,主要涉及的肝药酶包括细胞色素450(CYP)3A4酶和CYP2J2酶;同时,利伐沙班也是转运体P-糖蛋白的底物,后者在肝脏、肠道和肾脏等器官的上皮细胞中大量存在,可以调节CYP3A4酶代谢的程度,还可以影响利伐沙班在体内的药代动力学过程^[13-16]。本研究结果发现,与高剂量通心络胶囊联用后,大鼠血浆中利伐沙班的 t_{\max} 、 c_{\max} 、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 均增大/升高/延长,MRT、 V_d 、CL、 $t_{1/2}$ 均减小/降低/缩短,这提示利伐沙班和通心络胶囊可能存在相互作用。有研究发现,通心络胶囊中的人参、水蛭、檀香、蝉蜕对CYP3A4酶和P-糖蛋白有抑制作用^[17-20],其所包含的人参皂苷、熊果酸、异鼠李素等多种成分均可能通过影响肝药酶(如CYP3A4、CYP2J2)来改变利伐沙班的代谢和排泄^[21-22],这解释了两者存在相互作用的原因。进一步分析发现,通心络胶囊对利伐沙班的影响可能不仅局限于肝药酶和药物转运体层面。此前有研究指出,肠道菌群或胃肠道pH的变化可能会影响利伐沙班的吸收速度和程度^[23-24];而中药可影响肠道吸收,如人参中的皂苷类化合物可调节肠道菌群^[25]。这提示通心络胶囊还可能通过影响肠道吸收,进而影响利伐沙班的代谢和排泄过程。

综上所述,利伐沙班与通心络胶囊联用后,可增加

利伐沙班在大鼠体内的血浆暴露量。因此,两者临床联用时,应根据患者的具体情况(如年龄、性别、疾病状态等)进行个体化用药方案调整,以优化临床用药。

参考文献

- [1] 国家心血管病中心,中国心血管健康与疾病报告编写组,胡盛寿.中国心血管健康与疾病报告2024概要[J].中国循环杂志,2025,40(6):521-559.
- [2] 叶金铃,唐传其,谢颖娜,等.活血化瘀类中药在心脑血管疾病治疗中的药理作用及其临床应用分析[J].医学食疗与健康,2021,19(8):50-51.
- [3] 钱凤丹,倪铭,周佳纯,等.活血化瘀类中成药与口服抗栓药相互作用的研究进展[J].中国药房,2019,30(14):2008-2012.
- [4] 吴圆圆,郑淑芬,钟诗龙.基于美国FDA不良事件数据库的利伐沙班不良反应信号挖掘[J].中国药房,2021,32(14):1764-1769.
- [5] HINDLEY B, LIP G H, MCCLOSKEY A P, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of direct oral anticoagulants[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2023, 19(12): 911-923.
- [6] 陈铭瑜,陈敏,邓金珠,等.利伐沙班致非瓣膜性心房颤动合并冠心病患者相关出血事件的影响因素分析[J].中国药房,2024,35(18):2272-2277.
- [7] 白璐,沈士朋,王倩,等.通心络胶囊对糖尿病肾病模型大鼠肾纤维化的干预作用[J].中国药房,2023,34(13):1584-1589.
- [8] 王振兴,高晟玮,刘志超,等.通心络胶囊治疗冠心病心绞痛作用机制研究进展[J].中医药导报,2021,27(1):134-137.
- [9] 张志良,张玉鑫,罗国帅.通心络胶囊结合沙库巴曲缬沙坦治疗老年慢性心力衰竭临床疗效观察[J].中华中医药学刊,2022,40(4):172-175.
- [10] 黄丹,余子兰,曾庆宏,等.利伐沙班片联合通心络胶囊治疗非瓣膜性房颤的临床效果[J].现代诊断与治疗,2023,34(16):2396-2398,2439.
- [11] REAGAN-SHAW S, NIHAL M, AHMAD N. Dose translation from animal to human studies revisited[J]. FASEB J, 2008, 22(3):659-661.
- [12] 凡保华,梁侠兵,文志萍,等.利伐沙班致出血风险预测模型的系统评价[J].中国医院药学杂志,2025,45(12):1406-1411.
- [13] 张丹,朱亚宁,李苗,等.临床药师参与利伐沙班抗凝治疗会诊的案例分析[J].中国医院药学杂志,2023,43(13):1526-1529.
- [14] 刘春妍,沈纪中,梅笛,等.利伐沙班群体药代动力学研究进展[J].中南药学,2022,20(3):623-626.
- [15] 李亚梅,谢潘潘,张瑜,等.基于生理药代动力学模型的老年人群利伐沙班临床剂量研究[J].中国医院药学杂志,2022,42(23):2455-2461,2475.
- [16] 李颖,单春辉,宋怡臻,等.舒肝解郁胶囊对伏立康唑、利伐沙班和阿哌沙班在大鼠体内药代动力学的影响[J].中国药房,2025,36(12):1470-1475.
- [17] 郭艳丽,鞠爱霞,刘磊,等.附子人参配伍对CYP1A2和CYP3A4酶活性的影响[J].化学工程师,2019,33(7):84-88.
- [18] 谭璐瑩.人参皂苷元衍生物逆转P-糖蛋白介导的肿瘤多药耐药性研究[D].长春:吉林大学,2023.
- [19] 何宇臻.中药潜在P-糖蛋白抑制剂的体内评价方法研究[D].上海:中国人民解放军海军军医大学,2023.
- [20] 朱晓慧,赵媛媛,李南熹,等.人参皂苷靶向P糖蛋白增强紫杉醇对结肠癌细胞抑制作用[J].中国药理学与毒理学杂志,2025,39(2):89-99.
- [21] 孙英辉,慈小燕,李薇,等.应用人肝细胞研究人参皂苷Rb₁和Rg₁、丹参素钠、冰片对CYP450药物代谢酶1A2、2B6和3A4的体外诱导作用[J].药物评价研究,2021,44(1):38-44.
- [22] 丁丽丽,张晶晶,窦薇.异鼠李素对CYP3A4的调节及药物相互作用分析[J].药学学报,2012,47(8):1006-1010.
- [23] KUBITZA D, BECKA M, ROTH A, et al. Absence of clinically relevant interactions between rivaroxaban: an oral, direct factor Xa inhibitor and digoxin or atorvastatin in healthy subjects[J]. J Int Med Res, 2012, 40(5): 1688-1707.
- [24] KUBITZA D, BECKA M, ZUEHLSDORF M, et al. Effect of food, an antacid, and the H₂ antagonist ranitidine on the absorption of BAY 59-7939 (rivaroxaban), an oral, direct factor Xa inhibitor, in healthy subjects[J]. J Clin Pharmacol, 2006, 46(5):549-558.
- [25] 翟浩宇,陈雪,杨冰炜,等.皂苷类化合物通过调节肠道菌群干预结直肠癌的机制研究进展[J].中国药房,2024,35(19):2426-2431.

(收稿日期:2025-08-08 修回日期:2025-11-17)

(编辑:唐晓莲)