

[综 述]

治疗冠心病常用中药对 CYP450 酶系及转运体影响的研究进展

强婷婷, 李益萍, 王肖龙*
(上海中医药大学附属曙光医院, 上海 201203)

摘要:冠心病患病率及死亡率逐年上升, 已成为威胁人民健康的主要病因之一。目前中西药物联用是治疗冠心病的主要形式, 药物间代谢性相互作用引起的安全性及有效性问题也日益受到关注。本文针对临床上常用的治疗冠心病中成药, 按照辨证分型从 CYP450 酶系和转运体的角度探讨与西药可能发生的潜在代谢性药物相互作用。

关键词:冠心病; 中药; 代谢; 药物相互作用; CYP450 酶系; 转运体

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2020)02-0428-06

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2020.02.029

随着中西药物联用日益普遍, 中西药物相互作用所引起的不良事件风险越来越受到关注。许多中药及其有效成分通过诱导或抑制细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP450) 酶系与转运体, 改变酶与转运体的活性及底物的代谢, 导致血药浓度升高或降低, 影响药物的临床安全性以及疗效。研究显示当丹参注射液与华法林联合使用时, 可以改变华法林的药动学和药效学参数, 从而增加华法林的血药浓度和凝血酶原时间, 可能导致出血, 应密切监测临床相关指标^[1-2]; 芪苈强心胶囊与作为 P 糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp) 底物的地高辛联用时, 容易导致血浆地高辛浓度升高, 出现洋地黄中毒现象^[3]。尽管引起药物间代谢性相互作用最常见的原因是 CYP450 酶系介导的诱导或抑制作用, 然而转运体在药物代谢过程中同样有重要作用。故积极研究和探索 CYP450 酶系及转运体在中西药物联用的作用机制, 对临床安全、合理用药以及进一步丰富中西医结合治疗的内涵具有积极意义。

1 CYP450 酶系与转运体在药物代谢中的作用

CYP450 酶系是催化药物和其他物质代谢酶的超家族, 参与生物体内源性物质 (如甾类化合物) 与外源性物质 (如药物) 的代谢。CYP1、CYP2 及 CYP3 约占人类肝微粒体 CYP450 酶的 70%, 其中 CYP3A4 催化的药物代谢占上市药物的近 50%, 是药物代谢中的关键酶。其中大多数药物对 CYP450 酶系的抑制作用容易引起药物在生物体内的蓄积, 是引起药物不良反应最常见的原因。

转运体是生物体内位于细胞膜上的重要功能性膜蛋白或多肽, 根据对底物的转运方向, 将转运体分为摄入型转运体和外排型转运体。摄入型转运体负责将外源性物质摄入细胞内, 包括有机阴离子转运体 (organic anion transport-

ers, OATs)、有机阳离子转运体 (organic cation transporters, OCTs)、有机阴离子转运多肽 (organic anion transporting polypeptides, OATPs)、钠依赖性继发性主动转运体 (sodium dependent secondary active transporters, SGLTs)、钠离子非依赖性化扩散转运体 (sodium-independent facilitated diffusion transporters, GLUTs)、钠离子-牛磺胆酸共转运多肽 (sodium taurocholate cotransporting polypeptide, NTCP) 等。外排型转运体主要是多药耐药蛋白 (multidrug resistance proteins, MDR)、多药耐药相关蛋白 (multidrug resistance associated proteins, MRPs)、乳腺癌耐药蛋白 (breast cancer resistance protein, BCRP) 等, 其中 MDR1 也称 P-gp。一些中药或有效成分对转运体存在诱导或抑制作用, 从而影响药物代谢, 产生协同增效或者不良反应。

2 治疗冠心病常用中药对 CYP450 酶系及转运体的影响

2.1 治疗气滞血瘀证型的中药对 CYP450 酶系及转运体的影响 气滞血瘀证是冠心病的常见证候之一, 治法主要以活血化瘀、通脉止痛为主。常用方剂有麝香保心丸、复方丹参滴丸、复方丹参注射液、丹参冻干粉及丹参胶囊等。

2.1.1 麝香保心丸 麝香保心丸由人工麝香、人工牛黄、肉桂、人参提取物、苏合香、蟾酥、冰片 7 味中药组成, 有芳香温通、益气强心之效, 用于气滞血瘀所致的胸痹及心肌缺血所致的心绞痛、心肌梗死等的治疗。Jiang 等^[4]发现在人的 HepG2 细胞内麝香保心丸可以促进 CYP3A4 酶活性、基因及蛋白的表达, 并在大鼠体内可以增强 CYP3A1、CYP3A2 的酶活性和基因的表达。Shen 等^[5]以人肝微粒体为研究对象, 采用探针法研究麝香保心丸对 CYP1A2、CYP3A4、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 和

收稿日期: 2019-11-12

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81573647, 81803887); 上海市三年行动计划项目 [ZY (2018-2020) -CCCX-2003-07]; 上海市科学技术委员会项目 (19401934300); 上海市中医临床重点实验室 (14DZ2273200)

作者简介: 强婷婷 (1992—), 女, 硕士生, 从事中西医结合心血管疾病的诊治研究。E-mail: 841142152@qq.com

* 通信作者: 王肖龙 (1965—), 男, 教授, 主任医师, 从事中西医结合心血管疾病的诊治研究。Tel: (021) 20256343, E-mail: wx-lqy0214@163.com

CYP2D6 活性的抑制作用及对 CYP1A2、CYP3A4 和 CYP2B6 活性的诱导作用,发现麝香保心丸竞争性抑制 CYP2B6 与 CYP2C19,而对其他 CYP450 酶的亚型无抑制或诱导作用。两者研究结果在 CYP3A4 方面存在差异,前者证明麝香保心丸对 CYP3A4 存在诱导作用,而后者发现无诱导作用,可能是两者研究时使用的细胞种类不同所致。

麝香保心丸除了影响 CYP450 酶系的活性外,也可以对转运体产生作用。Shen 等^[5]进一步将 Hek293-OATP1b 细胞、MDR1 囊泡、BCRP 囊泡分别与 0.5、5、50、500 $\mu\text{g/mL}$ 的麝香保心丸孵育后发现,当麝香保心丸质量浓度为 50 $\mu\text{g/mL}$ 时 Hek293-OATP1b 细胞的摄取率下降到 8.22%,MDR1 的探针底物 N-甲基奎尼丁的平均相对摄取率无显著降低,只有麝香保心丸质量浓度为 500 $\mu\text{g/mL}$ 时,BCRP 的探针底物荧光黄的摄取活性才显著降低,证明麝香保心丸对人 OATP1B1、BCRP 分别具有中度、弱抑制作用,而对 MDRI 无显著抑制作用。

2.1.2 复方丹参滴丸 复方丹参滴丸广泛应用于治疗冠心病,多项临床研究发现复方丹参滴丸联合氯吡格雷能有效降低血小板聚集率、改善血脂水平及冠心病患者的临床症状^[6-9]。实验研究表明复方丹参滴丸对氯吡格雷代谢酶 CYP3A4、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C19 及羧酸酯酶均具有抑制作用^[10],并且发现复方丹参滴丸与氯吡格雷联合用药可以诱导大鼠 CYP2C11 和 CYP3A1 酶的活性,显著改变了丹参素、人参皂苷 Rb1、二氢丹参酮 I、丹参酮 I 和丹参酮 II A 及氯吡格雷的药动学参数^[11]。

复方丹参胶囊与复方丹参滴丸成分相同,Zhou 等^[12]研究发现复方丹参胶囊的主要活性成分隐丹参酮与丹参酮 II A 可诱导 CYP3A4 的表达,多剂量复方丹参胶囊使氯吡格雷及其代谢物的表观口服清除率增加, C_{max} 与 AUC-T 下降,降低氯吡格雷的抗血小板活性。复方丹参滴丸虽然可以增加华法林的血药浓度,但是监测 INR<3.0,因此复方丹参滴丸不会增加华法林的出血风险,但是中成药具有多组分的特点,临床联合使用仍需监测相关指标^[13]。

贾晨等^[14]通过建立难治性癫痫模型大鼠,实验发现复方丹参滴丸与卡马西平联用时,脑组织中卡马西平浓度较单用卡马西平有明显升高,说明复方丹参滴丸可以降低卡马西平的清除速率,经检测证明复方丹参滴丸可以抑制 MRP1、P-gp 转运体的表达,从而提高卡马西平的生物利用度。

2.1.3 复方丹参注射液、丹参注射液、丹参冻干粉和丹参胶囊 复方丹参注射液、丹参注射液、丹参冻干粉、丹参胶囊主要有效成分均包含丹参,都适用于气滞血瘀型冠心病心绞痛、心肌梗死的治疗。薛清丹等^[15]发现复方丹参注射液对 CYP2C19 具有剂量依赖性抑制作用;只有高剂量时对 CYP1A2 存在弱的抑制作用以及对 CYP2E1 具有较弱的诱导作用;而高、中、低不同剂量对 CYP3A4 的活性均无显著影响。研究表明丹参注射液在体外对人肝微粒体酶

CYP2C9、CYP2C19 及 CYP2D6 均无抑制作用,但对家兔 CYP1A2、CYP3A4、CYP2C9、CYP2C19 和 CYP2D6 均具有抑制作用^[16-17];丹参冻干粉对大鼠肝微粒体 CYP1A2、CYP3A1 与 CYP2D2 都存在抑制作用,并且发现临床剂量的丹参冻干粉与硝苯地平联用时,硝苯地平在体内的作用时间明显延长,其作用机制可能与丹参冻干粉抑制大鼠体内上述 CYP450 酶的代谢有关^[18];周春华^[19]在体外研究发现丹参胶囊对人肝微粒体 CYP3A4 存在一定的诱导作用。虽然上述 4 种制剂主要成分基本相同,但是实验结果在丹参胶囊、复方丹参注射液及丹参注射液对 CYP2C19、CYP3A4 活性的诱导与抑制作用方面存在差异,原因可能是研究者选择制剂的类型、实验种属以及实验方法差异所致,临床选用时应注意由不同制剂药物联合使用时所引起的药物相互作用。

2.2 治疗气虚血瘀证型的中药对 CYP450 酶系及转运体的影响 气虚血瘀证,多因久病或年老气虚,运血无力逐渐形成瘀血内停。临床上以益气活血、通络止痛为主要治疗方法,常用的中药有通心络胶囊及保元汤等。经检索发现关于治疗气虚血瘀证的中药在转运体方面的研究较少,主要集中于对 CYP450 酶系的作用。

2.2.1 保元汤 保元汤是由黄芪、人参、肉桂、甘草组成的中医方剂,研究证明保元汤联合其他中药制剂或者西药制剂对于气虚血瘀型冠心病患者的临床症状改善明显,且安全性高^[20-23]。Lu 等^[24]研究发现保元汤对大鼠 CYP2C9、CYP2E1 与 CYP3A4 的基因及蛋白表达均存在抑制作用,诱导 CYP1A2 和 CYP2D6 基因及蛋白的表达,对 CYP2C19 酶的活性则无显著影响;并且发现低剂量的保元汤可抑制 CYP2B6 的基因及蛋白表达,而高剂量则相反起诱导作用。

2.2.2 脑心通 脑心通胶囊具有抗血栓作用和对血管系统的多种保护作用。研究表明步长脑心通可以通过孕烷 X 受体激活诱导人 HepG2 细胞及人肝微粒体 CYP2C19 的表达,从而增强氯吡格雷的抗血小板作用^[25-26]。一项随机对照试验显示,CYP2C19 * 2 多态性的 PCI 患者以 75 mg 氯吡格雷加用脑心通可增强抗血小板作用,减少随后的主要心血管不良事件(包括急性冠状动脉综合征和心脏骤停)^[27]。

2.3 治疗心血瘀阻证型的中药对 CYP450 酶系及转运体的影响 心血瘀阻证,又称心脉痹阻。以心胸憋闷疼痛,唇舌瘀暗为主要表现。临床以活血化瘀为主,常用的中药有苦碟子注射液、丹红注射液及注射用血塞通等。

2.3.1 丹红注射液 丹红注射液由丹参、红花、注射用氯化钠组成,主要治疗冠心病心绞痛、心肌梗塞,肺心病等。有研究表明,丹红注射液浓度依赖性抑制人肝微粒体中 CYP1A2、CYP2A6、CYP3A4、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及 CYP2E1,且对 CYP2A6 的抑制作用最强^[28-29]。阿司匹林虽在体内不经过 CYP450 酶的代谢,但研究发现丹红注射液与阿司匹林联合使用后可以进一步抑制 CYP1A2 及 CYP2C9 酶的活性,且其机制尚不清楚^[30-31]。

李建萍^[32]研究发现丹红注射液与阿司匹林联合用药时显著抑制了肾脏转运体 OAT1、OAT3 的基因表达（抑制作用 OAT3 强于 OAT1），降低肾小管的水杨酸摄取率，减少水杨酸的肾小管分泌，最终导致水杨酸尿液排泄减少，血药浓度增加。张婧娴等^[33]证明丹红注射液对人原代肝细胞 OATP 的抑制作用较强，但是对 NTCP 和 OCT1 的抑制作用较弱。

2.3.2 苦碟子注射液 苦碟子注射液的功效为活血止痛、清热祛瘀。洪小凤等^[34]利用探针法评价苦碟子注射液对大鼠 CYP3A4 与 CYP2E1 酶活性的影响，发现苦碟子注射液对 CYP2E1 酶具有较强的诱导作用，而对 CYP3A4 无显著作用。

2.3.3 注射用血塞通 注射用血塞通主治胸痹心痛及脑血管疾病。研究表明注射用血塞通可显著诱导大鼠肝脏 CYP1A2、CYP3A、CYP2C11、CYP2E1 的蛋白表达，降低肠 CYP3A 蛋白的表达^[35]。巩欣宇^[36]研究证明只有在临床治疗浓度下，注射用血塞通对 CYP2C9 与 CYP1A2 具有抑制作用，而对 CYP2E1 无影响。

2.4 治疗气阴两虚证型的中药对 CYP450 酶系及转运体的影响 气阴两虚，又称气阴两伤，是气虚和阴虚同时并见的病理变化。参麦注射液、注射用益气复脉及生脉散在临床应用较为常见。

2.4.1 参麦注射液 参麦注射液有益气固脱、养阴生津、生脉的功效。研究表明参麦注射液对大鼠肝微粒体 CYP2C11、CYP2E1 及 CYP2B6 具有诱导作用，抑制肠微粒体中 CYP3A 的表达，对肝 CYP3A4 无显著影响^[35,37-38]；卜明华等^[35]发现其可诱导大鼠肝微粒体 CYP1A2 的表达，但张红曦^[37]与高森^[38]实验结果证明参麦注射液对 CYP1A2 无显著影响，而且张红曦^[37]发现参麦注射液可增加 CYP2C9 的酶活性，高森^[38]实验结果则证明其对 CYP2C9 存在抑制作用。研究结果在 CYP1A2 及 CYP2C9 酶的诱导或抑制方面存在差异，可能是由于研究者对肝微粒体孵育时间或其他实验方法差异引起，其研究结果需进一步证实。

2.4.2 注射用益气复脉 注射用益气复脉广泛应用于气阴两虚型冠心病劳累型心绞痛及冠心病所致慢性左心功能不全Ⅱ、Ⅲ级。李智等^[39]发现只有高剂量的注射用益气复脉对人肝微粒体 CYP3A4、CYP2B6 和 CYP2C19 的酶活性具有抑制作用，对 CYP2C8 及 CYP2D6 的活性则无影响。李挺洋等^[40]通过检测大鼠各酶亚型探针底物的血药浓度发现仅高剂量的益气复脉诱导 CYP2E1 酶的活性，而对 CYP1A2 和 CYP3A 并无显著作用。故当注射用益气复脉使用临床剂量时，发生药物相互作用的概率较小。

2.4.3 生脉散 生脉散是由人参、麦冬、五味子组成的中药复方。Liang 等^[41]通过从 P-gp 的角度研究了生脉散组成中人参参与五味子的药物相互作用，发现人参皂苷 Rb2、Rc、Rg2、Rg3、Rd 和 Rb1 均为 P-gp 底物，而五味子是一种强 P-gp 的抑制剂，通过抑制 P-gp 的活性剂表达而显著减少人参皂苷 Rb2、Rc、Rg2、Rg3、Rd 和 Rb1 的

外排，增强人参皂苷的生物利用度，并且发现人参皂苷 Rh1、F1、Re 和 Rg1 的转运几乎不受五味子的影响。基于以上研究结果证明人参参与五味子的配伍可以最大限度发挥生脉散的益气敛阴、生津养心功效，并阐释了中药配伍的现代药理学机制。

2.5 治疗阳气暴脱证型的中药对 CYP450 酶系及转运体的影响 阳气暴脱多由心阳气虚进一步发展而来，主要表现为突然出现冷汗淋漓、四肢厥冷、面色苍白、口唇青紫、呼吸微弱，神志模糊甚至昏迷等。参附注射液具有回阳救逆、益气固脱之效，故常用于此证。

高森^[38]通过大鼠肝微粒体孵育体系发现参附注射液对 CYP1A2、CYP3A4、CYP2C9 均有抑制作用。You 等^[42]研究证明人参经过显著诱导 *MDR1* mRNA 及蛋白表达，促进 P-gp 介导的高毒乌头碱、新乌头碱、次乌头碱在乌头中的排出，以限制其肠道吸收而不影响其他活性成分，从而解释了乌头与人参结合后的减毒作用机理，为今后的配方优化提供指导。

2.6 治疗痰浊瘀阻证型的中药对 CYP450 酶系及转运体的影响 痰浊瘀阻多由于气血津液运行失常，津液的输布排泄障碍而成。治疗多选用具有健脾益气、活血祛瘀功效的中药。

降脂方由虎杖、泽泻、夏枯草、苍术、甘草、厚朴等中药组成。研究表明降脂方及其饮片虎杖、厚朴水提物不仅能显著抑制人肝微粒体 CYP3A4 的活性，而且能较好地改善阿托伐他汀的首过代谢，提高阿托伐他汀的药效和安全性^[43]。李燕娜等^[44]通过体外 *MDR1* 研究方法—三磷酸腺苷酶法，评价降脂方及其单方 6 个饮片水提物与 *MDR1* 存在相互作用，其中泽泻是主要被 *MDR1* 转运的饮片，泽泻的有效组分 23-乙酰泽泻醇 B 和 24-乙酰泽泻醇 A 均是 *MDR1* 的底物，表明该降脂中药与临床上其他降脂药物联用时应充分考虑 *MDR1* 介导的相互作用，为临床选用不同代谢途径的降脂药物提供参考依据。治疗冠心病常用中药对 CYP450 酶系的诱导或抑制作用见表 1。

3 小结与展望

CYP450 酶系及转运体是中西药物联用时药物代谢性相互作用的真正环节。麝香保心丸、复方丹参滴丸、丹红注射液及丹参注射液等中药在临床应用非常普遍，研究表明这些中药具有抗炎、抗血小板聚集、保护血管内皮等作用，与西药联用可以有效改善冠心病患者的症状，提高患者生活质量。本文综述发现常用中药通过诱导或抑制 CYP450 酶系及转运体，影响地高辛、瑞舒伐他汀、华法林等西药在生物体内的吸收、分布、代谢和排泄过程，从而导致代谢性药物相互作用的发生，潜在性影响临床用药的安全及疗效。因此，采用中西医结合治疗冠心病时，中西药物代谢性相互作用是不容忽视的问题。通过中药对 CYP450 酶系及转运体影响的系统研究，可以为临床上中西药物联用增效、减毒、规避不良反应提供依据，有利于中西医结合药物治疗学理论的深入和拓展。

表 1 治疗冠心病常用中药对 CYP450 酶系的影响

证型	方剂	研究种属及方法	诱导/抑制	CYP450 酶																参考文献
				1A2	2A6	2B6	2C8	2C9	2C11	2C19	2D1	2D2	2D4	2D6	2D22	2E	3A1	3A2	3A4	
气滞血瘀证	麝香保心丸	HepG2 细胞、大鼠肝微粒体	↑													↑	↑	↑	[4]	
	冠心宁注射液	人肝微粒体		↑		↓													[5]	
	盐酸川芎嗪注射液	大鼠肝微粒体	↑																[45]	
	金纳多注射液	小鼠肝微粒体							—										[46]	
	丹参胶囊	大鼠肝微粒体		↑(1A)													—(3 A)		[47]	
	复方丹参滴丸	人肝微粒体																↑	[19]	
	复方丹参注射液	薛定谔公司 Maestro 药物完整设计平台、计算药理学	↓	↓		↓			↓	↓								↓	[10]	
	丹参注射液	大鼠、反相高效液相色谱		↓															[15]	
		人肝微粒体					—												[16]	
		家兔		↓			↓												[17]	
气虚血瘀证	丹参冻干粉	大鼠、反相高效液相色谱		↓															[18]	
	心可舒片	家兔		↓													↓		[17]	
	速效救心丸	大鼠肝微粒体、肠微粒体																↓	[18]	
	柴胡疏肝散	大鼠肝微粒体		↑(肝)						↓(肝)							↓(3 A/肠)		[48]	
	左金丸	人肝微粒体		↓															[49]	
																		↓	[50]	
	脑心痛	HepG2 细胞、人肝微粒体	↑							↑								25	[48]	
	通心络胶囊	大鼠肝微粒体	↓	↑					—								—(3 A)		[24]	
	保元汤	大鼠、高效液相色谱-质谱联用			↑	↓													[34]	
	苦嗽子注射液	大鼠、“Cocktail”探针药物法	↑																[28]	
心血瘀阻证	丹红注射液	人肝微粒体		↓															[29]	
		人肝微粒体		↓															[30]	
		人肝微粒体																	[31]	
		人肝微粒体																	[36]	
	注射用血塞通	人肝微粒体	↓																[35]	
		大鼠肝/肠微粒体		↑						↑							↑(3 A/肝)、↓(3 A/肠)		[51]	
	红花注射液	大鼠肝微粒体																	[35]	
	红花黄色素注射液	人肝微粒体		—															[52]	
	大株红景天注射液	人肝微粒体		↓															[53]	
	曲克芦丁脱蛋白注射液	人肝微粒体		↓															[54]	
气阴两虚证	注射用丹参多酚酸	人肝微粒体		—															[55]	
	参芎葡萄糖注射液	大鼠			↓					↓										[38]
	脉络宁注射液	大鼠		—															[35]	
	三七总皂苷注射液	大鼠		↓															[37]	
	谷红注射液	大鼠肝微粒体		—															[38]	
	参麦注射液	大鼠肝/肠微粒体	↑	↑					↑								↓(3 A/肠)		[35]	
		大鼠肝微粒体		—													—(3A)		[37]	
		大鼠肝微粒体		—															[38]	
	注射用益气复脉	人肝微粒体	↓														—(3 A)		[39]	
		大鼠																	[40]	
阳气暴脱证	参附注射液	大鼠肝微粒体	↓																[39]	
	降脂方	人肝微粒体	↓	↑													—(3 A)		[43]	

注：↑表示诱导作用，↓表示抑制作用，—表示无显著作用。

参考文献:

[1] 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.

[2] 谢红娟. 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[D]. 延边: 延边大学, 2002.

[3] 叶小春, 黄鹤归, 张 耕. 芪苈强心胶囊对地高辛血药浓度的影响[J]. 医药导报, 2019, 38(7): 955-957.

[4] Jiang B, Cai F, Gao S, *et al.* Induction of cytochrome P450 3A by Shexiang Baoxin Pill and its main components [J]. *Chem Biol Interact*, 2012, 195(2): 105-113.

[5] Shen Z, Wang Y, Guo W, *et al.* Potential herb-drug interaction of shexiang baoxin pill *in vitro* based on drug metabolism/transporter[J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(12): 5545-5556.

[6] 林涌波. 复方丹参滴丸联合氯吡格雷对冠心病患者血清 CysC、MMP-9、PAI-1 的影响[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(4): 772-774.

[7] 黄丽娟. 探析复方丹参滴丸与氯吡格雷片单用或联合应用对心绞痛患者血小板功能的影响研究[J]. 中国社区医师, 2018, 34(28): 94-95.

[8] 卢乃棉. 不稳定型心绞痛患者联合应用氯吡格雷与复方丹参滴丸治疗对其血小板功能影响[J]. 心血管病防治知识(学术版), 2017(12): 33-34.

[9] 王成军, 张乐远. 探讨氯吡格雷联合复方丹参滴丸治疗老年冠心病的疗效及作用机制[J]. 中外医疗, 2016, 35(24): 142-144.

[10] 马世堂, 戴国梁, 毕肖林, 等. 基于计算药理学的复方丹参滴丸对氯吡格雷代谢酶的影响[J]. 中药材, 2015, 38(5): 1009-1012.

[11] Ji S, Shao X, Su Z Y, *et al.* Segmented scan modes and polarity-based LC-MS for pharmacokinetic interaction study between Fufang Danshen Dripping Pill and Clopidogrel Bisulfate Tablet [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2019, 174: 367-375.

[12] Zhou C H, Xu M, Yu H B, *et al.* Effects of Danshen capsules on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel in healthy volunteers [J]. *Food Chem Toxicol*, 2018, 119: 302-308.

[13] Lv C, Liu C, Liu J, *et al.* The effect of compound Danshen Dripping Pills on the dose and concentration of warfarin in patients with various genetic polymorphisms[J]. *Clin Ther*, 2019, 41(6): 1097-1109.

[14] 贾 晨. 复方丹参滴丸联合卡马西平治疗难治性癫痫大鼠的药动学及抗耐药机制研究[D]. 兰州: 兰州大学, 2018.

[15] 薛清丹, 鞠爱霞, 王 鹏, 等. 复方丹参注射液对大鼠肝脏细胞色素 P450 酶不同亚型的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(14): 71-76.

[16] 叶 娜, 万 丽, 杨秋楠, 等. 丹参注射液对人肝微粒体酶 CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 体外抑制作用的研究[J]. 药物评价研究, 2014, 37(6): 502-506.

[17] 张云轩, 崔学艳, 陆优丽, 等. Cocktail 探针药物法评价丹参注射液和心可舒片对家兔 CYP450 酶 5 种亚型的作用[J]. 中国药理学杂志, 2015, 50(10): 881-887.

[18] 张 华. 丹参冻干粉针剂对硝苯地平片在大鼠体内药动学参数的影响[D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2018.

[19] 周春华. 丹参胶囊对人体内氯吡格雷药效学及药动学的影响[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2018.

[20] 张 颖. 保元汤合桃红四物汤对胸痹心痛病气虚血瘀的治疗评价[J]. 内蒙古中医药, 2019, 38(4): 14-15.

[21] 王永年, 王士兵. 保元汤合桃红四物汤化裁联合美托洛尔辨治气虚血瘀证冠心病心绞痛的临床研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(18): 2652-2656.

[22] 王 华, 罗玉环, 王 越. 桃红四物汤合保元汤对冠心病 PCI 术后气虚血瘀型患者左室收缩功能不全的影响[J]. 中医药临床杂志, 2018, 30(12): 2274-2277.

[23] 沈元良. 保元汤联合西药治疗冠心病心功能不全心气虚弱证 34 例[J]. 浙江中医杂志, 2018, 53(4): 283.

[24] Lu Y Y, Du Z Y, Li Y, *et al.* Effects of Baoyuan decoction, a traditional Chinese medicine formula, on the activities and mRNA expression of seven CYP isozymes in rats[J]. *J Ethnopharmacol*, 2018, 225: 327-335.

[25] Sun H, Lou X Y, Wu X Y, *et al.* Up-regulation of cyp2c19 expression by buchang naoxintong via pxx activation in HepG2 cells[J]. *PLoS One*, 2016, 11(7): e0160285.

[26] Chen H, Zhang Y, Wu X, *et al.* *In vitro* assessment of cytochrome P450 2C19 potential of naoxintong [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012, 2012: 430262.

[27] Chen H, Wu X Y, Wu H X, *et al.* A randomized controlled trial of adjunctive Bunchang Naoxintong Capsule versus maintenance dose clopidogrel in patients with CYP2C19 * 2 polymorphism[J]. *Chin J Integr Med*, 2014, 20(12): 894-902.

[28] 陆惠平, 杨 涛, 龚婧如. 丹红注射液对阿司匹林和氯吡格雷体外代谢的影响[J]. 中国医院用药评价与分析, 2018, 18(3): 323-326; 328.

[29] Zhang J X, Qi M J, Shi M Z, *et al.* Effects of Danhong injection, a traditional Chinese medicine, on nine cytochrome P450 isoforms *in vitro* [J]. *Biomed Chromatogr*, 2019, 33(4): e4454.

[30] 李学林, 张 帆, 李伟霞, 等. 基于人肝微粒体 CYP1A2 亚型酶研究丹红注射液与阿司匹林的相互作用[J]. 中国新药杂志, 2018, 27(9): 1034-1039.

[31] 唐进法, 张 帆, 李伟霞, 等. 基于 CYP2C9 亚型酶研究丹红注射液与阿司匹林的相互作用[J]. 中成药, 2018, 40(8): 1700-1704.

[32] 李建萍. 丹红注射液与阿司匹林药物相互作用特征与机制研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2017.

[33] 张婧娴, 陈 涛, 张湘奇, 等. 丹红注射液对 3 种转运体的体外抑制作用研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2018, 23(4): 389-394.

[34] 洪小凤, 林 晶, 杨强丽. “Cocktail” 探针药物法评价苦碟子注射液对大鼠 CYP450 酶活性的影响[J]. 海峡药学, 2017, 29(3): 25-29.

[35] 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 CYP450 的影响[J]. 中国临

床药理学杂志, 2012, 28(1): 49-52.

[36] 巩欣宇. 人肝微粒体中 CYP1A2, CYP2E1, CYP2C9 活性检测及四种中药注射剂对其影响的研究[D]. 大连: 大连医科大学, 2016.

[37] 张红曦. 参麦注射液及其有效成分对药物代谢酶的影响[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2014.

[38] 高 森. 五种中药注射剂对大鼠体外肝微粒体中 CYP1A2、CYP3A4 和 CYP2C9 酶的影响[D]. 大连: 大连医科大学, 2015.

[39] 李 智, 侯 建, 李 伟, 等. 注射用益气复脉(冻干)对人肝微粒体 CYP450 各亚型酶活性的影响[J]. 药物评价研究, 2018, 41(7): 1224-1228.

[40] 李挺洋, 李 潇, 周鸿杰, 等. Cocktail 法考察益气复脉对大鼠 CYP450 酶亚型活性的影响[J]. 中国新药杂志, 2016, 25(9): 1046-1051.

[41] Liang Y, Zhou Y, Zhang J, *et al.* Pharmacokinetic compatibility of ginsenosides and Schisandra Lignans in Sheng-mai-san: from the perspective of *p*-glycoprotein[J]. *PLoS One*, 2014, 9(6): e98717.

[42] You Q, Ma Z C, Wang Y G, *et al.* Panax ginseng inhibits intestinal absorption of toxic aconitum carmichaeli alkaloids in Vitro[J]. *Chin J Integr Med*, 2015 (doi): 10. 1007/S11655-015-2282-3.

[43] 郭 峰, 李燕娜, 毛玉昌, 等. 中药降脂方与阿托伐他汀代谢性相互作用的体外研究[J]. 现代生物医学进展, 2014, 14(9): 1611-1615; 1621.

[44] 李燕娜, 郭 峰, 代 卉, 等. 降脂中药复方的转运性相互作用——体外 MDR1 转运研究[J]. 现代生物医学进展, 2014, 14(10): 1813-1817; 1824.

[45] Yue Y, Liu Y, Li Q, *et al.* Effects of Guanxinning injection on rat cytochrome P450 isoforms activities *in vivo* and *in vitro*[J]. *Xenobiotica*, 2015, 45(6): 481-487.

[46] 王文华, 张泽萍, 杨 洋, 等. 盐酸川芎嗪对小鼠肝细胞色素 P₄₅₀ (450) 酶活性及表达调控的影响[J]. 医药导报, 2017, 36(4): 390-395.

[47] 王常松. 金纳多对大鼠肝脏细胞色素 P450 酶活性的影响[J]. 山东医药, 2008, 48(40): 6.

[48] 卜明华, 郑咏秋, 张 颖, 等. 心血管药物速效救心丸和通心络胶囊对大鼠细胞色素 P450 酶的影响[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2011, 16(6): 601-605.

[49] 苏延旭, 罗 秀, 吴金霞, 等. 柴胡疏肝散对大鼠肝微粒体 CYP2C19 酶代谢活性影响的探针药物法评价[J]. 时珍国医国药, 2018, 29(9): 2101-2105.

[50] 龚睿林, 吕春明, 石美智, 等. 基于细胞色素 P450 的左金丸体外药物相互作用研究[J]. 中国药师, 2016, 19(4): 652-655; 659.

[51] 刘高峰, 郭兴蕾, 黄丽军. 红花注射液对药物代谢酶 CYP450 2D6 亚型的抑制作用 [C] //2008 年中国药学会学术年会暨第八届中国药师周论文集. 北京: 中国药学会, 2008.

[52] 周 岩. 注射用丹参多酚酸药物相互作用及抗氧化应激机制研究[D]. 天津: 天津医科大学, 2017.

[53] Sun J, Lu Y, Li Y, *et al.* Influence of Shenxiong 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): E1994.

[54] 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.

[55] 李晓宇, 刘皋林, 周佳纯, 等. 三七总皂苷注射液对大鼠肝 CYP450 酶影响研究 [C] // 2010 年中国药学会大会暨第十届中国药师周论文集. 天津: 中国药学会, 2010.