

· 综述 ·

## 丹参影响华法林抗凝作用的研究进展

左旭锐<sup>1,2</sup>, 张晓雨<sup>3</sup>, 吕春晓<sup>1</sup>, 黄宇虹<sup>1</sup>, 邹澍宣<sup>2</sup> (1. 天津中医药大学第二附属医院, 天津 300250; 2. 天津中医药大学, 天津 301617; 3. 天津市环湖医院, 天津 300350)

**摘要:** 华法林作为一种常用的口服抗凝药, 具有蛋白结合率高、依赖细胞色素 P450 酶进行代谢、治疗窗狭窄等特点。临床上, 华法林易与其他药物发生相互作用, 导致出血风险增加。随着中药临床应用日益广泛, 丹参与华法林合用增多, 且丹参对华法林药动学及药效学影响的研究亦越来越多。该文综述了丹参对华法林抗凝作用影响的研究进展。结果表明, 丹参中的多种组分(尤其是脂溶性的醌类成分)可能会通过影响细胞色素 P450 酶活性而干预华法林代谢。同时, 已有的临床证据认为, 对大多数心脑血管疾病患者, 联合应用丹参和华法林可提高冠心病和房颤患者的生活质量。

**关键词:** 丹参; 华法林; 细胞色素 P450 酶; 抗凝; 冠心病; 房颤; 生活质量

**中图分类号:** R285.5; R285.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-9783(2021)09-1412-04

**doi:** 10.19378/j.issn.1003-9783.2021.09.025

### Review on the Interaction between *Salvia miltiorrhiza* and Warfarin

ZUO Xurui<sup>1,2</sup>, ZHANG Xiaoyu<sup>3</sup>, LYU Chunxiao<sup>1</sup>, HUANG Yuhong<sup>1</sup>, ZOU Shuxuan<sup>2</sup> (1. The Second Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300250, China; 2. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China; 3. Tianjin Huanhu Hospital, Tianjin 300350, China)

**Abstract:** Warfarin is widely used as anticoagulant in clinical practice. It has high protein binding rate, depends on cytochrome P450 enzyme to metabolism and has narrow therapeutic window. It increases the risk of bleeding by easily interacting with other drugs. With the increasing use of Chinese herbs, *Salvia miltiorrhiza* is often prescribed along with warfarin in clinical practice. There are more and more studies involving the effects of *Salvia miltiorrhiza* on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin. This paper reviews the research progress on effect of *Salvia miltiorrhiza* on the anticoagulant activity of warfarin. The results show that many components of *Salvia miltiorrhiza* (especially the fat-soluble quinones) may interfere with warfarin metabolism by affecting the activity of cytochrome P450. At the same time, there is clinical evidence that for most patients with cardiovascular and cerebrovascular diseases, the combined use of *Salvia miltiorrhiza* and warfarin can improve the quality of life of patients with coronary heart disease and atrial fibrillation.

**Keywords:** *Salvia miltiorrhiza*; warfarin; cytochrome P450 enzyme; anticoagulation; coronary heart disease; atrial fibrillation; quality of life

在心脑血管疾病的治疗中, 抗凝剂占有重要地位。华法林作为一种双香豆素类口服抗凝药, 在临床中广泛应用。随着中医研究的发展, 活血化瘀类中药在心脑血管疾病的治疗中被大量应用。丹参作

为一种常用活血化瘀中药, 在改善脑缺血再灌注损伤、血液流变学及血小板功能方面具有广泛的药理活性, 临床应用尤多<sup>[1]</sup>。同为口服抗凝药, 丹参与华法林在临床中联合应用十分常见。适当的中药与西

收稿日期: 2021-04-12

作者简介: 左旭锐, 男, 博士研究生, 研究方向: 中医药治疗心脑血管疾病及中西药相互作用研究。Email: 2433262495@qq.com。共同第一作者: 张晓雨, 女, 本科生, 研究方向: 脑血管疾病的诊疗及护理。Email: 1178524606@qq.com。通信作者: 吕春晓, 女, 博士, 助理研究员, 研究方向: 中西药相互作用研究。Email: lvchunxiao1989@163.com。

基金项目: 国家自然科学基金青年基金项目(81803930)。

药合用可减毒增效、扬长避短,但华法林治疗窗窄,体内的药动学及药效学行为易受影响<sup>[2]</sup>。因此,本文将近年来有关丹参与华法林之间相互作用的研究进行综述,以供临床应用和实验研究参考。

## 1 华法林抗凝作用研究

**1.1 华法林抗凝机制** 华法林是一种双香豆素衍生物,其通过抑制维生素 K 环氧化物还原酶活性,对维生素 K 由无活性氧化型维生素 K 转化为有活性还原型维生素 K 的过程产生影响,从而阻止维生素 K 的循环利用,干扰凝血因子 II、III、IX、X 的活化而产生抗凝作用<sup>[3]</sup>。

**1.2 华法林代谢机制** 华法林水溶性好,口服后经胃肠道迅速吸收,较少通过肝脏首关消除,生物利用度大于 90%。华法林入血后主要与血浆蛋白结合,结合率为 99.4%。华法林对已形成的凝血因子无影响,故抗凝作用起效较缓,一般口服后 12 h 发挥作用,2~3 d 达最大抗凝效应<sup>[4]</sup>。目前临床应用的华法林是一种消旋混合物,由 S 型和 R 型两种光学异构体等比例构成。S-华法林药理活性约为 R-华法林的 3~5 倍,主要由细胞色素 P450 家族成员 2C9(CYP2C9)代谢为 7-羟基华法林;R-华法林主要由 CYP1A2 代谢为 6-羟基华法林及 8-羟基华法林,由 CYP3A4 代谢为 10-羟基华法林<sup>[5]</sup>。

**1.3 华法林抗凝作用的影响因素** 华法林口服经胃肠道吸收,入血后主要与血浆蛋白结合,并主要依赖细胞色素 P450 酶进行代谢。因此凡影响华法林胃肠道吸收、华法林与血浆蛋白结合及细胞色素 P450 酶的因素均可影响华法林抗凝作用。

在影响华法林抗凝作用的诸多因素中,遗传多态性占有重要地位<sup>[6]</sup>。其中主要涉及:①CYP2C9:位于染色体 10q24.2,全长 55 kbp,含有 9 个外显子和 8 个内含子,较常见的基因突变体是 CYP2C9\*2 和 CYP2C9\*3。Yang 等<sup>[7]</sup>分析了 22 项研究共 6 272 名患者,发现携带 CYP2C9\*2 和 CYP2C9\*3 等位基因的患者较携带野生型 CYP2C9\*1 的患者有更高的过度抗凝和出血风险。②维生素 K 环氧化物还原酶复合物亚基 1(VKORC1):位于 16 号染色体上,编码的维生素 K 环氧化物还原酶在维生素 K 由氧化型转为还原型的过程中发挥作用。Ye 等<sup>[8]</sup>研究显示 VKORC1(-1639 AA)基因型患者用药第 4 天的国际标准化比值(INR)较 VKORC1(-1639 AG)基因型患者高,且 AA 基因型患者华法林维持剂量较 AG 基因型患者低。此外 CYP4F2、CYP1A2、CYP3A4、CYP2C19、

$\gamma$ -谷氨酰基羧化酶、载脂蛋白 E、微粒体环氧化物水解酶等亦可影响华法林抗凝作用<sup>[9-11]</sup>。

## 2 丹参与华法林相互作用研究

华法林治疗窗窄,易受多种因素影响,目前已知 58 种植物可能会影响华法林的抗凝作用<sup>[12]</sup>。丹参作为我国常用的传统中药,具有活血祛瘀、通经止痛、清心除烦、凉血消痈的功效<sup>[13]</sup>。丹参常常与华法林合用治疗心脑血管病。目前从丹参中分离出的化学成分已有 60 多种,主要分为脂溶性和水溶性两大类。其中脂溶性醌类成分有丹参酮 I、丹参酮 II A、隐丹参酮、二氢丹参酮等,水溶性酚酸类成分有丹参素、原儿茶醛、原儿茶酸、丹酚酸 B 等<sup>[14-15]</sup>。

**2.1 实验研究** 丹参与华法林相互作用主要发生在药动学方面,且细胞色素 P450 酶对华法林代谢至关重要,而丹参多种组分对其具有抑制作用。研究发现丹参酮对于 CYP2C9、CYP1A2、CYP3A4、CYP2C6 模型探针底物的代谢均有不同程度的抑制,其中丹参酮 I、丹参酮 II A 和隐丹参酮是 CYP1A2 的强效竞争抑制剂,二氢丹参酮是 CYP2C9 的竞争性抑制剂,隐丹参酮是 CYP2C9 的中度混合型抑制剂<sup>[16-19]</sup>。同时 Ye 等<sup>[20]</sup>研究结果显示,丹参素、迷迭香酸、丹酚酸 A、丹酚酸 B 对于 CYP2C9 的代谢具有抑制作用,半抑制浓度(IC<sub>50</sub>)分别为 75.76、76.89、31.94、24.15  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。此外,华法林具有高度的血清白蛋白结合力,且对结合位点 I 具有选择性。而丹参酮 II A 磺酸钠可取代华法林-白蛋白复合物中的华法林,显著降低华法林与血清白蛋白位点 I 的结合常数,增加体内华法林游离药物浓度<sup>[21-22]</sup>。

丹参与华法林联用时可通过增加华法林生物利用度、减少消除等方式改变华法林的药动学参数,进而发生相互作用,增强华法林抗凝效果。Chan 等<sup>[23]</sup>研究了丹参提取物对大鼠体内华法林药动学和药效学影响。结果显示丹参提取物能够增加华法林血浆吸收速度常数( $K_a$ )、药-时曲线下面积(AUC)、峰值浓度( $C_{\text{max}}$ )和半衰期( $t_{1/2}$ ),降低华法林的清除率(CL)和表观分布容积( $V_d$ ),延长华法林的凝血酶原时间(PT)。丹参注射液与华法林联用能增加大鼠体内华法林的血药浓度,改变华法林的药动学参数;能显著延长大鼠的 PT、升高 INR 及活化部分凝血活酶时间(APTT),同时联合给药组中 S-华法林的  $C_{\text{max}}$ 、AUC<sub>0-144 h</sub>、AUC<sub>0-∞</sub> 分别增加了 90.72%、52.17%、43.13%, $t_{1/2}$  增加了 14.76%,R-华法林的  $C_{\text{max}}$ 、AUC<sub>0-144 h</sub>、AUC<sub>0-∞</sub> 分别增加了 56.89%、79.10%、

77.96%,  $t_{1/2}$ 增加了 17.17%<sup>[24-26]</sup>。以上研究均表明丹参与华法林联合应用可能会增强华法林的抗凝作用,增加出血风险。

但有关丹参与华法林相互作用的研究结论并不一致。在一项关于复方丹参滴丸对华法林药动学和药效学影响的研究中,两药合用组与华法林单用组相比,华法林的药动学参数和药效学指标变化不大,其  $AUC_{0-24}$  及 PT 差异均无统计学意义<sup>[27]</sup>。此外,丹参不同成分对华法林药动学和药效学影响的研究结果显示,丹参对小鼠的细胞色素 P450 酶、维生素 K 环氧化物还原酶的活性及表达水平均无明显影响<sup>[28]</sup>。

**2.2 临床研究** 丹参类药物种类繁多,临床应用广泛。丹参片、复方丹参滴丸、丹参多酚酸盐等为临床常用中药,具有扩张心脑血管、增加心肌耐缺氧能力、抑制血小板凝聚、改善微循环等作用,对于心脑血管系统疾病具有良好的治疗作用,临床上常与华法林联合使用<sup>[29-31]</sup>。Chan<sup>[32]</sup>通过回顾 1966 年 1 月至 2000 年 10 月的文献报道,发现 3 例接受华法林治疗的慢性患者加用丹参后出现严重的过度抗凝及出血并发症的案例,指出丹参可以通过抑制血小板聚集、干扰外源性凝血、促进纤溶活性等多种方式影响华法林抗凝。在一项针对 634 例服用华法林住院患者的回顾性调查研究中,华法林导致出血的发生率为 8.2%,且其中 59.6%的出血患者合并应用增强抗凝药物,其中丹参冻干粉在联合用药比例中居第 2 位<sup>[33]</sup>。

颜青等<sup>[34]</sup>对 40 名房颤患者进行随机对照研究,在华法林疗效稳定后,分为华法林组和华法林丹参片合用组进行对比治疗。结果显示,用药 2 周后,与华法林组相比,华法林丹参片合用组 PT 明显延长,INR 值升高,增加了患者出血风险。张德隆等<sup>[35]</sup>报道了一位 75 岁心脏换瓣术后的女性患者,入院前 PT 为 23.9 s, INR 为 2.19,住院期间在原剂量华法林抗凝基础上,加用多酚酸盐注射液 100 mg,治疗 6 d 后,出现左侧结膜充血,且 PT 为 39.2 s, INR 为 3.49。罗培等<sup>[36]</sup>对 80 例中、低危急性肺栓塞患者的研究发现,与单纯低分子肝素联合华法林治疗相比,加用丹参多酚酸盐能延长患者的 PT 和 APTT。

近年,越来越多研究结果表明,在合理的剂量范围内,丹参与华法林合用对华法林的药动学和药效学无显著影响,两者联用甚至还能产生协同作用,可增强临床疗效。Lyu 等<sup>[37-38]</sup>多中心、大样本的研究结果表明,复方丹参滴丸对华法林的药动学和药效学影响不大,并且认为复方丹参滴丸和华法林合用是一种很有前途的治法,可提高冠心病和房颤患者

的生活质量。Wang 等<sup>[39]</sup>研究表明丹参、三七复方与华法林联用时,华法林的稳态药动学和药效学不受影响;于萍<sup>[40]</sup>研究发现冠心病伴有房颤的患者应用丹红注射液联合华法林可显著改善其血液高凝状态,降低不良事件的发生;宋莉等<sup>[41]</sup>研究指出复方丹参滴丸联合华法林在降低血压和预防脑卒中方面具有重要作用。

### 3 讨论

关于丹参与华法林相互作用的研究,主要分为实验研究和临床研究两方面。在实验研究方面,起步较早,相关研究较多,并且以英文文献为主。多数研究结果表明,华法林代谢与细胞色素 P450 酶密切相关,而丹参中的多种组分(尤其是脂溶性的醌类成分)可能会通过影响细胞色素 P450 酶活性而干预华法林代谢。然而,近年来越来越多的实验研究提示,正常剂量范围内的丹参制剂与华法林合用时,两者在大鼠体内并不会发生明显的相互作用。在临床研究方面,相关研究较少,以回顾性研究及病例报道为主,大样本、多中心、随机对照临床试验较少。根据一些研究范围较广、样本数量较大、可信性较强的研究<sup>[38]</sup>报道,对大多数心脑血管疾病患者,联合应用丹参与华法林是一种很有前途的治法,可提高冠心病和房颤患者的生活质量。同时,临床上要密切注意个体差异,在某些特定基因型(如 *CYP4F2* CC)患者体内,复方丹参滴丸等丹参制剂可能会对华法林的峰值浓度产生较明显的影响。

因此,仍需深入研究丹参与华法林抗凝作用的影响,在实验研究方面应开展丹参与华法林抗凝作用的药动学和药效学的全面评估;同时要设计严谨的多中心、大样本的随机对照临床试验,以获得丹参与华法林合用的循证依据。基于目前已有研究结果,可在临床上谨慎地联用丹参与华法林治疗心脑血管疾病,但要规范用量,密切监测 PT、INR 等凝血指标的变化,有条件的医院应尽量提前开展用药人群的相关基因型检测,以保证患者的用药安全。

### 参考文献:

- [1] 马丙祥,董宠凯.丹参的药理作用研究新进展[J].中国药房,2014,25(7):663-665.
- [2] LIU D, LIANG X C. New developments in the pharmacodynamics and pharmacokinetics of combination of Chinese medicine and Western medicine[J]. Chin J Integr Med, 2017, 23(4): 312-319.
- [3] JACOBS L G. Warfarin pharmacology, clinical management, and evaluation of hemorrhagic risk for the elderly[J]. Cardiol Clin, 2008, 26(2): 157-167.
- [4] 王秀,夏泉.抗凝血药物临床应用的现状及研究进展[J].安徽医

- 药, 2011, 15(10): 1189-1192.
- [5] KAMINSKY L S, ZHANG Z Y. Human P450 metabolism of warfarin [J]. *Pharmacol Ther*, 1997, 73(1): 67-74.
- [6] 王婷, 黄宇虹. 遗传因素对华法林维持剂量的影响[J]. *中药药理与临床*, 2013, 29(4): 166-169.
- [7] YANG J, CHEN Y, LI X, et al. Influence of CYP2C9 and VKORC1 genotypes on the risk of hemorrhagic complications in warfarin-treated patients: A systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(4): 4234-4243.
- [8] YE C, JIN H, ZHANG R, et al. Variability of warfarin dose response associated with CYP2C9 and VKORC1 gene polymorphisms in Chinese patients[J]. *J Int Med Res*, 2014, 42(1): 67-76.
- [9] RUSDIANA T, ARAKI T, NAKAMURA T, et al. Responsiveness to low-dose warfarin associated with genetic variants of VKORC1, CYP2C9, CYP2C19, and CYP4F2 in an Indonesian population[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2013, 69(3): 395-405.
- [10] PAUTAS E, MOREAU C, GOUIN-THIBAUT I, et al. Genetic factors (VKORC1, CYP2C9, EPHX1, and CYP4F2) are predictor variables for warfarin response in very elderly, frail inpatients[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2010, 87(1): 57-64.
- [11] 张恒, 董力. 遗传因素对华法林维持剂量影响的研究现状[J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2018, 25(8): 719-723.
- [12] LEITE P M, MARTINS M A P, CASTILHO R O. Review on mechanisms and interactions in concomitant use of herbs and warfarin therapy[J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 83: 14-21.
- [13] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 一部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 76-77.
- [14] 栾茹乔, 李慧芬, 张学兰, 等. 丹参化学成分转化及药代动力学研究进展[J]. *辽宁中医杂志*, 2018, 45(2): 437-439.
- [15] 徐志超. 基于联合测序技术的丹参活性成分生物合成及调控机制研究[D]. 北京: 北京协和医学院研究生院, 2016.
- [16] QIU F, ZHANG R, SUN J, et al. Inhibitory effects of seven components of Danshen extract on catalytic activity of cytochrome P450 enzyme in human liver microsomes[J]. *Drug Metab Dispos*, 2008, 36(7): 1308-1314.
- [17] ZHOU X, CHAN K, YEUNG J H. Herb-drug interactions with Danshen (*Salvia miltiorrhiza*): a review on the role of cytochrome P450 enzymes[J]. *Drug Metab Drug Interact*, 2012; 27(1): 9-18.
- [18] WANG X, CHEUNG C M, LEE W Y, et al. Major tanshinones of Danshen (*Salvia miltiorrhiza*) exhibit different modes of inhibition on human CYP1A2, CYP2C9, CYP2E1 and CYP3A4 activities in vitro[J]. *Phytomedicine*, 2010, 17(11): 868-875.
- [19] WU W W, YEUNG J H. 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): 219-226.
- [20] YE, L H, ZHAO X Q, KONG L T, et al. Inhibitory effects of Danhong Injection and its major constituents on human cytochrome P450 enzymes in vitro[J]. *Biomed Chromatogr*, 2018, 32(8): e4250.
- [21] SHAO X, AI N, XU D, et al. Exploring the interaction between *Salvia miltiorrhiza* and human serum albumin: Insights from herb-drug interaction reports, computational analysis and experimental studies[J]. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*, 2016, 161: 1-7.
- [22] LIU J, WANG X, CAI Z, et al. Effect of tanshinone IIA on the noncovalent interaction between warfarin and human serum albumin studied by electrospray ionization mass spectrometry[J]. *J Am Soc Mass Spectrom*, 2008, 19(10): 1568-1575.
- [23] CHAN K, LO A C, YEUNG J H, et al. The effects of Danshen (*Salvia miltiorrhiza*) on warfarin pharmacodynamics and pharmacokinetics of warfarin enantiomers in rats[J]. *J Pharm Pharmacol*, 1995, 47(5): 402-406.
- [24] 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.
- [25] 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.
- [26] 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): 1994.
- [27] CHU Y, ZHANG L, WANG X Y, et al. The effect of compound Danshen dripping pills, a Chinese herbmedicine, on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in rats[J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 137(3): 1457-1461.
- [28] GE B, ZHANG Z, ZUO Z. Radix *Puerariae lobatae* (Gegen) suppresses the anticoagulation effect of warfarin: a pharmacokinetic and pharmacodynamics study[J]. *Chin Med*, 2016, 11: 7.
- [29] 李倩. 复方丹参滴丸研究进展及临床应用[J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(7): 2989-2991.
- [30] 陈骞. 复方丹参片药理作用及临床应用研究进展[J]. *中国民族民间医药*, 2015, 24(7): 30-32.
- [31] 任红微, 于涛. 丹参多酚酸盐的研究进展及临床应用[J]. *天津中医药大学学报*, 2015, 34(1): 59-63.
- [32] CHAN T Y. Interaction between warfarin and danshen (*Salvia miltiorrhiza*) [J]. *Ann Pharmacother*, 2001, 35(4): 501-504.
- [33] 黄敏燕. 住院患者华法林出血反应的回顾性分析[J]. *中国临床药理学杂志*, 2016, 25(2): 106-109.
- [34] 颜青, 蒋锦琪. 丹参片对华法令抗凝作用影响[J]. *中成药*, 2008, 30(1): 19-21.
- [35] 张德隆, 王洪志. 一例华法林与注射液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.
- [36] 罗培, 刘冬梅, 方建斌, 等. 低分子肝素联合华法林及丹参多酚酸盐治疗中、低危急性肺栓塞患者的疗效[J]. *贵州医科大学学报*, 2017, 42(1): 97-104.
- [37] LYU C, LIU C, YAO Z, et al. The clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin when combined with compound Danshen: a case study for combine treatment of coronary heart disease with atrial fibrillation[J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 826.
- [38] LYU 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.
- [39] WANG P, SUN H, YANG L, et al. Absence of an effect of T89 on the steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy volunteers[J]. *J Clin Pharmacol*, 2014, 54(2): 234-239.
- [40] 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.
- [41] 宋莉, 张彦中, 张扬. 复方丹参滴丸联合华法林治疗高血压及预防脑卒中的疗效观察[J]. *中外医学研究*, 2016, 14(1): 136-127.