

· 综述 ·

中药及其活性成分与氯吡格雷抗血小板聚集的相互作用

黄瑾¹, 曾颖², 唐帆², 袁芳¹ (1. 上海市浦东新区人民医院药剂科, 上海 201299; 2. 蚌埠医学院药理学系, 安徽 蚌埠 233030)

[摘要] 氯吡格雷是临床常用的抗血小板聚集药物, 临床上常与中药制剂联合使用。加强中药及其活性成分与氯吡格雷相互作用机制的研究, 对提高抗血小板聚集作用, 协同改善氯吡格雷抵抗提供依据。笔者综述了国内外相关文献中药及其活性成分与氯吡格雷相互作用的研究进展。细胞色素 P450 代谢酶、肝羧酸酯酶、P 糖蛋白是中药及其活性成分与氯吡格雷发生相互作用的主要环节, 也有些中药及其活性成分在药效学方面与氯吡格雷有协同抗血小板聚集作用。

[关键词] 中药及其活性成分; 氯吡格雷; 抗血小板聚集; 相互作用; 急性冠脉综合征; 缺血性脑卒中

[中图分类号] R969.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2016)05-0389-05

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2016.05.002

Interaction and active components of traditional Chinese medicine with clopidogrel on platelet aggregation

HUANG Jin¹, ZENG Ying², TANG Fan², YUAN Fang¹ (1. Department of Pharmacy, Pudong New Area People's Hospital, Shanghai 201299, China; 2. School of Pharmacy, Bengbu Medical College, Bengbu 233030, China)

[Abstract] Clopidogrel is commonly used as an anti-platelet aggregation drug in the clinical treatment, which is often used in combination with traditional Chinese medicine. Strengthening the study on the interaction mechanism of Chinese herbal medicine and its active components with clopidogrel, to improve the effect of anti-platelet aggregation and the therapeutic effect of clopidogrel resistance. The research progress on the interaction of Chinese herbal medicine and its active components with clopidogrel were summarized in domestic and foreign literatures. Cytochrome P450, liver carboxylesterase, P glycoprotein is a major part of the interaction of traditional Chinese medicine and its active ingredient of clopidogrel. Some active components in Chinese medicine have synergistic effect of clopidogrel on platelet aggregation.

[Key words] traditional Chinese medicine and its active components; clopidogrel; platelet aggregation; interaction; acute coronary syndrome; ischemic stroke

在国家大力推进中医药发展的政策推动下, 中药制剂在心脑血管治疗中的应用也日趋广泛。据统计, 治疗中枢性和外周性血管疾病、心脏病的中成药在县级医院的销售比重高, 排名前 20 的中成药中, 11 个属于心血管系统注射剂品种^[1]。在美国, 有超过 1 500 万人使用草药和大剂量的维生素, 每年花费超过 300 亿美元。使用处方药的人群同时使用草药的现象非常普遍, 特别是老年人群常常出现多药治疗的情况, 增加了药物相互作用的风险^[2]。

氯吡格雷是抗血小板聚集的常用药物, 广泛用于缺血性脑卒中^[3]、冠心病、不稳定型心绞痛等心脑血管疾病治疗。中药制剂与抗血小板药物之间的相互作用带来的临床效应表现在两个方面, 一方面增加潜在的出血风险, 另一方面, 对于一些患者因氯吡格雷抵抗而致抗血小板作用, 易导致再次血栓风险, 而中药及其活性成分显示出潜在的改善治疗效果的作用^[4-6]。只有弄清常用中药及其活性成分与氯吡格雷的相互作用及其机制, 才能避免增加出血的风险, 同时也才能发现具有协同和改善氯吡格雷抵抗效应的中药及其活性成分, 提高疗效。本文对此进行综述。

1 中药及其活性成分对氯吡格雷的影响

1.1 药动学相互作用 氯吡格雷是一个非活性的前体药物, 被吸收入人体后有 2 条代谢途径; 80%

[基金项目] 浦东新区卫生系统学科带头人培养计划(PWRd2014-11); 浦东新区示范中药药剂学科(示范中药房)建设项目(PDZYXK-2-2013003); 上海市药学会科研项目临床药理学课题支持重点(2013-YY-02-16)

[作者简介] 黄瑾, 博士, 副主任药师。研究方向: 临床药学。Tel: (021)58981995; E-mail: john7055@163.com

经由肝羧酸酯酶 1 (carboxylesterase 1, CES1) 介导生成无活性的氯吡格雷羧酸盐代谢物排出体外; 20% 经细胞色素 CYP450 酶介导(主要为 CYP3A4、CYP2C19), 生成活性代谢产物, 发挥抗血小板活性。CYP2C19 的基因多态性是导致氯吡格雷抵抗的关键因素之一。研究对代谢酶途径产生干预的中药及其活性成分, 有望发现增效或协同作用的药物。

1.1.1 通过 CYP450 代谢酶的相互作用

通心络胶囊由人参、水蛭、全蝎、檀香、土鳖虫、蜈蚣、蝉蜕等药味加工制成。张萍等^[5,6]发现氯吡格雷 75 mg 联用通心络胶囊 4 粒/次, tid, 治疗 1 周后, 急性冠脉综合征氯吡格雷抵抗患者血小板聚集率明显降低, 血小板抑制率明显增高, 但如果只联合使用 72 h 时未见血小板聚集率显著降低。这说明通心络胶囊与氯吡格雷联用 1 周后, 能够发挥改善氯吡格雷抵抗的作用。这可能与通心络胶囊诱导大鼠肝脏 CYP2E1、CYP1A2 和 CYP3A 作用有关, 导致氯吡格雷快速转化, 升高了其活性代谢产物的血药浓度^[7]。长时间联合使用, 是否有利于提高氯吡格雷抵抗患者的疗效? Han^[8]主持的一项纳入 134 名患者的多中心 IV 期研究中观察了通心络胶囊 3 粒/次, tid, 治疗 1 年对氯吡格雷血小板高反应患者的疗效, 结果值得期待。

复方丹参滴丸由丹参、三七、冰片组成, 临床常用于冠心病心绞痛, 其中有 19 个活性组分与代谢酶 CES1、CYP3A4、CYP2C19、CYP1A2、CYP2B6 存在一定的结合效应, 仅冰片无活性成分与之结合^[9]。活性组分中与代谢酶 CYP1A2 和 CYP2B6 间存在结合作用的化合物分子最多, 分别有 51 和 44 个。3 α -羟基丹参酮 II A、丹参隐螺内酯、 β -布藜烯可与 CYP2C19 结合, 紫草酸乙酯能够与 CYP3A4 结合。由此可见, 复方丹参多层次、多靶点抑制了代谢酶的活化, 从而能够影响氯吡格雷的体内代谢过程。然而, 体内研究表明, 大鼠口服丹参对氯吡格雷的作用可忽略不计^[10], 一是因为丹参的生物利用度太低。口服丹参 400 mg/kg 后丹参酮 II A 和丹参酮 II B 的利用度分别为 3.5% 和 3%, 隐丹参酮的生物利用度相当于 2.05%, 不足以影响氯吡格雷的代谢。二是因为丹参含的丹参酮 II A、丹参酮 II B 和隐丹参酮量少(2015 年版中国药典记载丹参含丹参酮 II A、丹参酮 I、丹参酮 II B 和隐丹参酮含量不少于 0.25%), 不能抑制代谢酶 CYP450 和外排泵 P 糖蛋白(P-gp)。所以, 尽管体外研究显示丹参可能影响氯吡格雷浓度, 但大鼠体内研究没有发现这种相互作用。丹参多酚酸是丹参的水溶性活性部位, 含有丹参素、

丹酚酸 A、丹酚酸 B 等。给接受氯吡格雷和阿司匹林双抗治疗的急性冠脉综合征患者每天联合静脉滴注丹参多酚酸盐 200 mg, 一周后发现丹参多酚酸盐显著增强了抗血小板效应。研究表明丹酚酸 B 是一个新的 P2Y₁₂ 受体拮抗剂, 同时也是一种 PDE 抑制剂, 增加了血小板细胞内 cAMP 的含量, 能够阻断 ADP 与 P2Y₁₂ 受体的结合, 发挥抗血小板聚集的作用^[11]。

丹红注射液含丹参、红花, 常与氯吡格雷联用治疗不稳定型心绞痛。体外研究显示^[12], 丹红注射液对 7 种 CYP450 亚型有抑制作用, 对 CYP2C8 的抑制作用最强, 对氯吡格雷代谢相关的 CYP1A2、CYP3A4/5 和 CYP2C19 也呈现相对较弱的抑制作用, 这可能在一定程度上削弱了氯吡格雷的治疗作用。但体内研究发现与体外的推测并不一致。与单用氯吡格雷 80 mg/d 治疗相比, 丹红注射液 20 ml/d 联合氯吡格雷治疗 24 周后, 对不稳定型心绞痛的治疗有效率达 98.8%, 明显高于对照组的 87.5% ($P < 0.05$), 更能显著降低心绞痛发作频率及持续时间。这说明二者联合使用显示出临床效应增强的作用。有人将红花水煎剂联合氯吡格雷, 明显增强大鼠体内氯吡格雷作用, 抑制血小板聚集、动-静脉旁路混合血栓形成^[13]。这是因为红花的主要成分羟基红花黄色素 A 能够抑制花生四烯酸(AA)诱导的血小板聚集, 其黄酮成分杨梅素和山柰酚能够抑制血小板活化因子(PAF)诱导的血小板聚集^[14,15]。所以, 红花的水煎液通过作用于血小板, 协同增强氯吡格雷抗血小板聚集的作用。可见, 丹红注射液的协同作用可能也是与显著改善血细胞比容、全血黏度及纤维蛋白原等血液流变学指标有关, 而与其抑制代谢酶的作用关系不大^[16]。临床联合使用时需要注意的是, 红花水煎液也能增强氯吡格雷的出血时间, 增加了出血副作用的潜在风险。

血栓通注射液(5 ml 溶于 250 ml 生理盐水中静脉滴注)联合口服氯吡格雷 75 mg/d 治疗缺血性脑梗死急性期患者 14 d 后, 发现对氯吡格雷抵抗的患者显示出更好的效果。但该研究样本量偏小, 患者依从性较差, 采血的时间不一致, 结论有待深入确证^[17]。血塞通注射液与血栓通注射液主要成分均为三七总皂苷, 功效相似, 在体外对 SD 大鼠 CYP3A 存在抑制作用^[18], 但临床治疗浓度的血塞通注射液对人肝 CYP3A 酶活性的影响, 以及对氯吡格雷的相互作用还有待深入研究。

葛根素是一种大豆异黄酮糖苷, 是治疗脑梗的葛根素注射液的主要成分, 用于抗氧化、降血脂, 能

能够通过影响 CYP450 的含量和活性改变其他药物的代谢。但 Liu 等^[19] 研究发现葛根素对氯吡格雷血药浓度无显著影响,可能是因为 85% 的氯吡格雷经酯酶代谢为非活性产物,仅有 15% 经 CYP3A4 和 CYP2C19 代谢为活性产物。葛根素对 CYP450 的影响不足以影响其对氯吡格雷的代谢作用。但也有研究发现,红花总黄色素和葛根素能够抑制 PAF 诱导的 5-HT 的释放,发挥抗血小板聚集的作用^[20]。5-HT 参与血小板聚集,能放大血小板的活化信号。葛根素能否通过该途径协同氯吡格雷的作用值得研究^[21]。从川芎中分离的有效成分川芎嗪,从黄连根茎中分离得到的小檗碱,从钩藤带勾茎枝中分离得到的钩藤碱均能显著地抑制 ADP 诱导的血小板聚集,但是否通过 ADP 受体起作用,目前尚无定论^[22]。

在联合活血化瘀中药注射剂时,还要十分重视药用辅料可能引起的药物相互作用^[23]。研究表明^[24],表面活性剂聚山梨酯 20、聚氧乙烯(35)蓖麻油、聚氧乙烯单硬脂酸酯和聚羟亚烃 188 均能抑制 CYP3A 活性,其中聚山梨酯 20 的抑制作用最强。聚乙二醇作为制剂研究广泛使用的药用辅料,可用做增塑剂、助悬剂、助乳化剂等。聚乙二醇 400 能够显著地抑制 CYP3A4 酶的活性,其抑制 CYP3A4 酶的作用强于酮康唑。

1.1.2 通过代谢酶 CES1 的相互作用 CESs 是哺乳动物中重要的 I 相药物代谢酶,可有效催化水解一系列内源性和外源性物质,包括含酯键、酰胺键和硫酯键的药物。CESs 在体内对外源性毒素的解毒和众多药物的代谢方面发挥着重要作用,近年来对它的研究逐渐增多^[25]。这也为改善氯吡格雷抵抗提供了一条思路:抑制 CES1,可减少氯吡格雷转化为无活性的羧酸代谢物,可能增加活性产物的含量,对改善氯吡格雷抵抗有益^[26]。

有学者发现,复方丹参滴丸中共有 13 个活性组分与代谢酶 CES1 存在一定的结合效应,对酯酶有显著抑制作用,远远超过与 CYP3A4 和 CYP2C19 结合的活性组分数^[9]。另有体外研究也发现,CES1 的底物(依那普利、奥司他韦、辛伐他汀、罗格列酮、氟西汀)中辛伐他汀具有抑制 CES1 的作用,导致氯吡格雷非活性产物减少,活性产物增加^[27]。遗憾的是,可能辛伐他汀对 CYP2C19 的抑制作用更强,结果导致活性产物的总体产量下降。而且其他底物也未显示出对氯吡格雷产生竞争性的抑制作用。

1.1.3 通过 P-gp 外排泵的相互作用 P-gp 可导致氯吡格雷外排,吸收减少。给大鼠喂食银杏叶片

混悬液(114 mg/kg)7 d 后,再给予氯吡格雷,可使氯吡格雷的 AUC₀₋₂₄ 和 AUC_{0-∞} 均显著增加,而 $t_{1/2}$ 、MRT₍₀₋₂₄₎、MRT_(0-∞)、CL/F 增加不显著^[28]。由此可见,长期服用银杏叶片能增加氯吡格雷在大鼠体内的吸收总量,但不能提高其吸收速率,这可能与银杏叶片抑制 P-gp 的作用有关。P-gp 是限制氯吡格雷在十二指肠吸收的主要因素,银杏叶片和氯吡格雷同时都为 P-gp 的底物。银杏叶片中含有槲皮素、山柰酚、异鼠李素等黄酮类化合物,具有抑制 P-gp 的功能,从而导致氯吡格雷外排减少,吸收增加。

1.2 抗血小板聚集的药效学相互作用 在大鼠或人体研究中发现,有很多传统中草药,如紫花苜蓿、覆盆子、丹参、当归、大蒜、银杏、三七、葫芦巴、益母草、锯棕榈等^[2],具有抗凝和抗血小板活性,但对处方药与这些草药或食品补充剂的相互作用的系统研究很少,长期合用可能导致增加出血的潜在风险。

大蒜的活性成分阿焦烯(ajoene)能够抑制胶原诱导的血小板聚集,可用于心血管疾病的治疗。但与抗栓或抗血小板药物联用时会有出血的风险,应尽量避免联合使用^[29]。所以,在手术前 10 d,那些正使用阿司匹林或华法林的患者应停止使用大蒜补充剂^[30]。

大戟科的余甘子(*Phyllanthus emblica*),是藏族、维吾尔族等少数民族的习用药材,有着 2 000 多年的历史,被作为一种食品和保健品使用,具有明确的降脂、抗氧化和心血管保护作用^[31,32]。每天两次 500 mg 余甘子提取物,连续 10 d 能够显著降低糖尿病患者的血小板聚集。无论单用还是与氯吡格雷 75 mg 合用,单剂量或多剂量的余甘子提取物 500 mg 均能显著抑制血小板聚集。这种作用可能与其含有的低分子量水解鞣酸有关,即 emblicanin A、emblicanin B、赤芍素和 punigluconin。500 mg 余甘子含有 160.4 mg 的低分子量水解单宁,可减少氧化应激诱导的血小板聚集^[33]。因此,尽管联合使用导致出血和凝血时间延长,但均处于正常范围内,故能够耐受。

2 氯吡格雷对中药及其活性成分的影响

除了中药及其活性成分会影响氯吡格雷的作用以外,氯吡格雷同样也会对联合使用的其他药物产生影响。例如,体内氯吡格雷与复方丹参滴丸联合使用,氯吡格雷也对复方丹参滴丸的代谢产生影响^[34]。以丹参滴丸中人参皂苷 Rg1 作为检测指标,与单独给药组(复方丹参滴丸 324 mg/kg)比较,联合用药组(复方丹参滴丸 324 mg/kg + 氯吡格雷

30 mg/kg)大鼠体内人参皂苷 Rg1 的 K_e 下降, $t_{1/2}$ 、药时曲线下面积(AUC)和血药浓度显著上升,显示出二者的协同增效作用,这可能为改善氯吡格雷抵抗提供依据。

阿魏酸是当归、川芎的主要活性成分。名方补阳还五汤中就含有这两味中药,临床用于治疗缺血性心脏病和卒中。Li 等^[35]研究表明氯吡格雷大大增加了大鼠体内阿魏酸的生物利用度,使大鼠血浆阿魏酸的 AUC 分别增加 79.7% 和 63.5%, 达峰时间延后 3.76 和 3 倍,峰浓度增加 74.9%。

3 结论

中药具有抗血小板聚集作用的活性成分很多,与氯吡格雷联合使用时相互作用的研究尚待深入开展:①一些中药及其活性成分通过对氯吡格雷代谢的影响显示出与氯吡格雷的协同作用,但通心络胶囊等复方制剂如何提高氯吡格雷抵抗患者的治疗效果,尚待大型临床研究和机制研究结果证实;②对与氯吡格雷活性代谢产物生成直接相关的 CYP2C19 酶的研究较深入,但对于另一代谢酶 CES1 研究较少。CES1 介导了 85% 的氯吡格雷代谢,其活性改变,能够改变氯吡格雷非活性代谢产物生成,也极有可能导致活性代谢产物生成的改变,从而最终影响其抗血小板疗效;③氯吡格雷与一些中药活性成分间相互影响生物利用度,提高其治疗浓度,也为改善其抗血小板作用提供了新思路;④目前为止,中药活性成分抗血小板活化和聚集的研究大多停留在观察一些中间指标阶段,是否在血小板膜糖蛋白功能的改变及血小板活化的信号调节通路层面发生相互作用,仍缺乏系统和深入的研究。对中药活性成分与氯吡格雷联合使用的相互作用进行深入研究,将为临床更加有效、安全地使用药物提供支撑。

【参考文献】

[1] 艾美仕. 2014 医院卖得最好的 20 个中成药[EB/OL]. 2014-12-12[2016-3-25]. <http://news.bioon.com/article/6663637.html>.

[2] Tachjian A, Maria V, Jahangir A. Use of herbal products and potential interactions in patients with cardiovascular diseases [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(6): 515-525.

[3] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 2014[J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(4): 258-273.

[4] Posadzki P, Watson L, Ernst E. Herb-drug interactions: an overview of systematic reviews [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2013, 75(3): 603-618.

[5] 张萍, 白如冰, 马洪山. 通心络胶囊对急性冠脉综合征患者

氯吡格雷抵抗的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2010, 8(9): 1037-1038.

[6] 张俊平, 白如冰. 不同负荷剂量及维持量氯吡格雷对急性冠脉综合征患者氯吡格雷抵抗的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2010, 8(6): 665-666.

[7] 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.

[8] Han YL. Tongxinluo Improve High on Clopidogrel Platelet Reactivity Patients With Coronary Heart Disease (Talent) [EB/OL]. 2012-11-01 [2016-03-22]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01721590?term=TONGXINLUO&rank=1>

[9] 马世堂. 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.

[10] Lee JH, Shin YJ, Kim HJ, et al. Danshen extract does not alter pharmacokinetics of docetaxel and clopidogrel, reflecting its negligible potential in P-glycoprotein- and cytochrome P4503A-mediated herb-drug interactions [J]. *Int J Pharm*, 2011, 410(1-2): 68-74.

[11] Liu L, Li J, Zhang Y, et al. Salvianolic acid B inhibits platelets as a P2Y12 antagonist and PDE inhibitor: Evidence from clinic to laboratory [J]. *Thromb Res*, 2014, 134(4): 866-876.

[12] 刘丽雅, 韩永龙, 余奇, 等. 10 种心血管类中药注射剂对人细胞色素 P450 7 种亚型的体外抑制作用[J]. *中国药房*, 2014, 25(11): 990-993.

[13] 李丽, 李艳红, 王宁生. 当归、红花与硫酸氢氯吡格雷抗血小板聚集的相互作用[J]. *中药新药与临床药理*, 2009, 20(1): 14-17.

[14] 夏玉叶, 闵旸, 盛雨辰, 等. 羟基红花黄色素 A 对大鼠血栓形成和血小板聚集功能的影响[J]. *中国药理学通报*, 2005, 21(11): 1400.

[15] 刘志峰, 李萍, 李挂生, 等. 红花提取物抗血小板聚集及抗血栓作用的观察[J]. *中药药理与临床*, 2000, 16(6): 20.

[16] 张欣, 李红, 於四军, 等. 丹红注射液联合氯吡格雷治疗不稳定型心绞痛疗效及对血液流变学的影响[J]. *临床和实验医学杂志*, 2014, 13(24): 2058-2061.

[17] 赵菁, 耿文静, 翟博智. 血栓通注射液治疗急性脑梗死氯吡格雷抵抗的临床观察[J]. *中草药*, 2015, 46(14): 2122-2126.

[18] 韩永龙, 李丹, 孟祥乐, 等. 血塞通注射液对鼠肝 CYP3A 体外抑制作用研究[J]. *中国药师*, 2010, 13(5): 642-644.

[19] Liu AC, Zhao LX, Yu SW, et al. Pre-treatment with puerarin affects pharmacokinetics of warfarin, but not clopidogrel, in experimental rats [J]. *Chin J Nat Med*, 2015, 13(4): 257-263.

[20] 王婕, 林成仁, 王敏. 中药对血小板功能影响的研究进展[J]. *北京中医药*, 2008, 27(11): 893-896.

[21] Przyklenk K, Frelinger AL 3rd, Linden MD, et al. Targeted inhibition of the serotonin 5HT2A receptor improves coronary patency in an *in vivo* model of recurrent thrombosis [J]. *J Thromb Haemost*, 2010, 8(2): 331-340.

良技术,不断培育中药材的新品种。

至2013年,中药大健康产业已达万亿元规模,中药资源量需求巨大,过多地依靠中药野生资源已不现实。《中药材保护和发展规划(2015—2020年)》发展目标指出,到2020年实现100种中国药典收载的野生中药材的种植养殖,种植养殖中药材产量年均增长10%,这将大大降低对野生中药资源的依赖程度。张伯礼院士指出“中药材由野生变家种是一场革命”,涉及到中药由野生变家种的技术、种质、品质、临床疗效等一系列问题,都要通过深入研究得出结论。目前,正在修订的GAP规范及备案制的推行,应该很可以为此提供助力。

2.4 积极寻找、研究濒危中药的代用品 对于那些难于家养的品种,目前则只能寻找代用品,以满足临床需求。特别是那些动物药犀角、虎骨、穿山甲、羚羊角等,更是如此。我们认为在目前的形势下,对于大多数的濒危物种中药,只能是“改弦更张”,积极大胆寻找代用品。在临床探索应用的同时,不断深化基础研究,不断积累证据和应用经验。要真正看到中药的品种并非一成不变,中药的来源亦应与时俱进。

总之,对于中药资源的保护是一项系统工程,应该多措并举,多管齐下,切实做好这项工作,才能给中医药发展提供不竭的源头活水。

【参考文献】

[1] 周跃华. 关于《国家重点保护野生药材物种名录》修订之探[J]. 中国现代中药, 2012, 14(9): 1-12.

[2] 梅智胜, 张文生, 王永炎. 我国野生中药资源保护亟待加强[J]. 中国中医药信息杂志, 2008, 15(10): 4-6.

[3] 中药材天地网. 危机、变革—2015年国内中药材行业蓝皮书(年中版)[EB/OL]. (2015-9-30)[2015-10-01]. <http://www.zyctd.com/article-223267-1.html>.

[4] 尹峰, 梦梦, 徐玲, 等. 濒危野生动植物药材非法贸易调查[J]. 林业资源管理, 2015, 2(2): 24-30.

[5] 梅智胜, 万艳芳, 张文生, 等. 国家利益下的我国野生中药资源保护[J]. 中国中医药信息杂志, 2008, 15(12): 5-7.

[6] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典2015年版一部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 92-93.

[7] 易思荣, 黄娅, 李娟, 等. 我国中药资源保护现状及对策研究[J]. 中国民族民间医药, 2009, (16): 21-22.

[8] 李惠新. 分析我国中药资源的发展战略[J]. 中国医药导报, 2008, 5(35): 82-83.

[9] 新华网. 国务院办公厅转发中药材保护和发展规划(2015—2020年)[EB/OL]. (2015-04-27)[2015-10-01]. http://news.xinhuanet.com/2015-04/27/c_1115106422.htm.

[10] 陈健飞. “3S”技术与资源可持续利用[J]. 资源科学, 1998, 20(6): 20-24.

[11] 冉懋雄. 论中药资源保护抚育的内涵特点与可持续利用[J]. 中国现代中药, 2007, 9(10): 4-9.

[收稿日期] 2015-10-15 [修回日期] 2016-04-05
[本文编辑] 顾文华

(上接第392页)

[22] 白颖, 李林. 中药抗血小板作用及其机制研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(4): 770-773.

[23] 李丹, 韩永龙, 余涛, 等. 常用中药单体及其制剂对CYP3A活性的体外抑制作用研究[J]. 中国药师, 2014, 17(8): 1259-1263.

[24] 欧阳冬生, 帅放文, 周宏灏. 药用辅料对细胞色素P450氧化酶的作用研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2013, 18(1): 99-102.

[25] 刘东, 张程亮. 羧酸酯酶与酯类药物代谢[J]. 医药导报, 2010, 29(3): 332-335.

[26] Kim BH, Kim JR, Lim KS, et al. Comparative pharmacokinetics/pharmacodynamics of clopidogrelbesylate and clopidogrel bisulfate in healthy Korean subjects[J]. Clin Drug Invest, 2012, 32(12): 817-826.

[27] 刘帅兵, 丁肖梁, 黄晨蓉, 等. 氯吡格雷的体外相互作用研究[J]. 中国血液流变学杂志, 2014, 24(1): 12-15.

[28] 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.

[29] Apitz-Castro R, Cabrera S, Cruz MR, et al. Effects of garlic extract and of three pure components isolated from it on human platelet aggregation, arachidonate metabolism, release

reactionand platelet ultrastructure[J]. Thromb Res, 1983, 32(2): 155-169.

[30] German K, Kumar U, Blackford HN. Garlic and the risk of TURP bleeding[J]. Br J Urol, 1995, 76(4): 518.

[31] Akhtar MS, Ramzan A, Ali A, et al. Effect of amla fruit (Emblica officinalis Gaertn.) on blood glucose and lipid profile of normal subjectsand type 2 diabetic patients[J]. Int J Food Sci Nutr, 2011, 62(6): 609-616.

[32] Sanhita P, Chandra KJ, Chandra SG. Important findings of plants having antioxidant property. A review [J]. Int Res J Pharm, 2012, 3(5): 72-75.

[33] Fatima N, Pingali U, Muralidhar N. Study of pharmacodynamic interaction of Phyllanthus emblica extract with clopidogrel and ecosprin in patients with type II diabetesmellitus[J]. Phytomedicine, 2014, 21(5): 579-585.

[34] 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.

[35] Li Y, Liu C, Zhang Y, et al. Pharmacokinetics of ferulic acid and potential interactions with Honghua and clopidogrel in rats[J]. J Ethnopharmacol, 2011, 137(1): 562-567.

[收稿日期] 2016-03-25 [修回日期] 2016-06-13
[本文编辑] 顾文华