doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2021.16.013

注射用血栓通对人CYP450酶的体外抑制作用及对阿托伐他汀体外代谢的影响*

龚婧如,杨 涛,马芬芬,陆惠平△

(上海市浦东医院药剂科,上海 201399)

摘要:目的 探讨注射用血栓通对人CYP450酶的体外抑制作用及其对阿托伐他汀体外代谢的影响。**方法** 取人肝微粒体6种细胞色素P450(CYP450)亚酶(1A2,2C9,2C19,2D6,3A4,2E1)与系列注射用血栓通(0.01%,0.1%,0.5%,1%,10%,20%)溶液预孵育,检测各CYP450亚酶底物代谢产物的减少程度。在有、无注射用血栓通的条件下,阿托伐他汀分别与辅酶和微粒体孵育,通过检测经肝微粒体代谢后的阿托伐他汀的母体剩余率,评价注射用血栓通对酶的抑制作用。**结果** 注射用血栓通浓度在0.01%～20%范围内对CYP2C19,CYP2D6,CYP3A4的酶活性抑制作用存在浓度依赖性,半数抑制浓度(IC_{50})分别为>20%,>20%,10.7%。注射用血栓通的浓度在0.1%～20%范围内对人肝微粒体中的CYP3A4酶活性抑制作用存在浓度依赖性,IC_{50}为1.76%。**结论** 在体外孵育系统中,注射用血栓通可通过抑制CYP3A4酶活性与阿托伐他汀产生药物相互作用,这2种药物临床合用时需引起重视。

关键词:注射用血栓通;阿托伐他汀;药物相互作用;人肝微粒体酶;体外代谢

中图分类号:R969.2 **文献标志码:A** **文章编号:1006－4931(2021)16－0048－05**

Inhibitory Effect of Xueshuantong for Injection on Human CYP450 Enzymes *in Vitro* and Its Effect on the Metabolism of Atorvastatin *in Vitro*

GONG Jingru, YANG Tao, MA Fenfen, LU Huiping

(*Department of Pharmacy, Shanghai Pudong Hospital, Shanghai, China 201399*)

Abstract: Objective To investigate the inhibitory effect of Xueshuantong for Injection on human CYP450 enzyme *in vitro* and its effect on the metabolism of atorvastatin *in vitro*. **Methods** Six kinds of cytochrome P450(CYP450) subenzymes(1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4 and 2E1) in human liver microsome were pre－incubated with different relative concentrations(0.01%, 0.1%, 0.5%, 1%, 10%, 20%)

*基金项目:国家自然科学基金[81900224];上海市"医苑新星"青年医学人才培养资助计划[沪卫人事〔2020〕87号];上海市浦东新区卫生系统学科建设项目[PWZbr2017－15];上海市浦东医院院级科研基金[YJ2019－02];上海市浦东医院院级人才培养计划[PX201904]。

第一作者:龚婧如,女,硕士研究生,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)261911922@qq.com。

△通信作者:陆惠平,男,硕士研究生,主任药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)lhp310@126.com。

还需通过生物学技术进一步验证。

参考文献

[1] 中华医学会耳鼻咽喉科学分会,中华耳鼻咽喉科杂志编辑委员会. 变应性鼻炎诊断标准及疗效评定标准(1997年修订,海口)[J]. 中华耳鼻咽喉科杂志,1998,33(3):134.

[2] 中国过敏性鼻炎研究协作组. 过敏性鼻炎皮下免疫治疗专家共识2015[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科,2015,22(8):379－404.

[3] 张 罗,周 兵,韩德民,等. 变应性鼻炎研究进展(二):药物治疗[J]. 耳鼻咽喉头颈外科,2003(6):368－374.

[4] 张仲林,钟 玲,袁明勇,等. 玉屏风散对变应性鼻炎肥大细胞活性的抑制作用[J]. 中药药理与临床,2014,30(1):1－4.

[5] 邢金燕,陶爱林,张建国. 变应性鼻炎的发病机制研究现状[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报,2006,20(5):451－455.

[6] 汪受传,李 辉,徐 玲. 中医儿科临床诊疗指南·小儿鼻鼽[J]. 中华中医药杂志,2016,31(4):1352－1355.

[7] 周文霞,程肖蕊,张永祥. 网络药理学:认识药物及发现药物的新理念[J]. 中国药理学与毒理学杂志,2012,26(1):4－9.

[8] 张彦琼,李 梢. 网络药理学与中医药现代研究的若干进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志,2015,29(6):883－892.

[9] 姜 玮. 网络科学在中药多组分表征方面的应用[J]. 中国药业,2016,25(6):1－6.

[10] 樊 佳,唐雪春. 中医药治疗成人过敏性鼻炎－哮喘综合征的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2016,22(12):229－234.

[11] 徐志远,秦 永,陈凤义. 苍耳子鼻炎滴丸联合氯雷他定治疗过敏性鼻炎临床观察[J]. 中国药业,2020,29(2):70－72.

[12] 赵延明,张 罗. 过敏性鼻炎的遗传学研究进展[J]. 首都医科大学学报,2013,34(6):808－813.

[13] 殷文秀. 中药内服结合推拿手法治疗小儿过敏性鼻炎73例临床观察[J]. 浙江中医杂志,2014,49(8):592.

[14] 解学星. 治疗慢性鼻窦炎中药鼻渊舒软胶囊的研究[D]. 天津:天津大学,2010.

[15] 马诗瑜,方 洁,卞晓岚,等. 基于网络药理学和分子对接技术探讨自拟"清瘟汤"治疗新型冠状病毒肺炎的机制[J]. 中国药业,2020,29(7):1－9.

(收稿日期:2020－10－18;修回日期:2021－03－19)

of Xueshuantong for Injection to detect the reduction of metabolites of each CYP450 subenzyme substrate. Atorvastatin was incubated with coenzyme and microsome in the presence and absence of Xueshuantong for Injection respectively, and the inhibitory effect of Xueshuantong for Injection on the enzyme was evaluated by detecting the maternal residual rate of atorvastatin metabolized by human liver microsome. **Results** Xueshuantong for Injection showed concentration-dependent potential inhibition on the enzyme activities of CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A4 within the range of 0.01% -20%, with half inhibitory concentrations (IC_{50}) of > 20%, > 20% and 10.7%, respectively. Xueshuantong for Injection showed concentration-dependent inhibition on the activity of CYP3A4 in human liver microsome within the range of 0.1% -20%, with IC_{50} of 1.76%. **Conclusion** Xueshuantong for Injection can interact with atorvastatin by inhibiting the activity of CYP3A4 *in vitro* incubation system, which should be paid more attention to when used together in the clinic.

Key words: Xueshuantong for Injection; atorvastatin; drug-drug interaction; human liver microsome; metabolism *in vitro*

中药注射剂是以中医药理论为指导，利用现代技术从中药材中提取有效成分而供静脉注射的制剂，它突破了中药传统给药方式，具有生物利用度高、作用迅速等特点[1]。然而，中药注射剂的药品不良（ADR）反应一直是社会关注焦点[2]。而 ADR 发生的重要风险因素之一就是联合用药[3]。药物相互作用最常见的原因是细胞色素 P450（CYP450）酶的抑制和诱导所产生的代谢性相互作用，引发 ADR 或降低疗效[4]。注射用血栓通（冻干）是主要成分为三七总皂苷的中药注射剂，具有活血祛瘀、通脉活络功效，临床广泛用于心脑血管疾病的治疗[5-7]。目前，以三七总皂苷为主要成分的血栓通制剂对相关 CYP450 酶的影响作用尚不十分明确，相关研究的结论并不一致[8-9]。阿托伐他汀是他汀类药物中应用最广泛的药物，主要由肝脏中的 CYP3A4 酶代谢，具有调节血脂、抗炎、改善内皮功能及稳定斑块等作用，多用于心血管疾病的预防和治疗[10-11]。临床常以注射用血栓通（冻干）及其他以三七总皂苷为主要成分的同类药品联合阿托伐他汀钙治疗心脑血管疾病[12-15]，故有必要探讨它们之间基于 CYP450 酶相互作用的可能性。本研究中拟通过在体外人肝微粒体孵育体系，考察注射用血栓通对 CYP450 常见亚酶的抑制作用及对阿托伐他汀体外代谢的影响，揭示可能的药物相互作用。现报道如下。

1 材料与方法

1.1 仪器、试药与肝微粒体

仪器：液相色谱串联质谱系统，包括 Shimadzu LC20 型液相色谱（日本 Shimadzu 公司），API4000 型自动进样器及 API5000 型三重四极杆检测器（美国 AB 公司）。

试药：注射用血栓通（冻干）（广西梧州制药<集团>股份有限公司，批号为 19010107）；右美沙芬（瑞士 Adamas-Beta 公司，批号为 P1057725）；*S*-美芬妥英（上海相辉医药科技有限公司，批号为 SW-LN001-112）；睾酮（德国 Dr. Ehrenstoefer 公司，批号为 50213）；磺胺苯吡唑（美国 J&K 公司，批号为 LFCOQ02）；奎尼丁（加拿大 TRC 公司，批号为 5-JTN-32-1）；酮康唑（批号为 ZJVZI-PM），对乙酰氨基酚（批号为 5IXZK-TD），均购自日本 TCI 公司；4-羟基美芬妥英（香港 Sohon. Chemtech 公司，批号为 NA）；6β-羟基睾酮（上海 ZZBIO，. CO，LTD 公司，批号为 ZZS-19-012-C1）；阿托伐他汀钙（批号为 LRAC0148），6-羟基氯唑沙宗（批号为 1385519），特非那定（批号为 MKBX6318V），丁螺环酮（批号为 BCBR8275V），甲苯磺丁脲（批号为 SLBV1577），右啡烷（批号为 1385499V），4-甲基吡唑（批号为 SLBQ1084V），α-萘黄酮（批号为 SLCD1488），4-羟基双氯芬酸（批号为 BCBS5961V），还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸（NADPH，批号为 110M5162V），非那西汀（批号为 WXBC8937V），双氯芬酸钠（批号为 BCBS5961V），氯唑沙宗（批号为 MKBV6395V），噻氯匹定（批号为 BCBK5476V），NADPH（批号为 110M5162V）均购自美国 Sigma 公司；其余试剂均为分析纯。

肝微粒体：人肝微粒体购自 Bioreclamation IVT 公司，批号为 VIN。

1.2 方法

1.2.1 液相色谱串联质谱方法的建立

色谱条件：1）注射用血栓通体外酶抑制作用，色谱柱为 Dikma Inspire C_{18} 柱（50 mm × 2.1 mm，5 μm）；流动相为 0.1% 甲酸水溶液（A）和 0.1% 甲酸甲醇溶液（B），梯度洗脱，流速为 450 μL/min，运行时间 2 min 或 2.5 min（依分析成分）；柱温为 40 ℃；进样量为 4 μL 或 5 μL（依分析成分）。2）注射用血栓通与阿托伐他汀体外相互作用，色谱柱为 Phenomenex Synegi Hydro RP 柱（30 mm × 2 mm，4 μm）；流动相为 0.1% 甲酸水溶液（A）和 0.1% 甲酸乙腈溶液（B），梯度洗脱；流速为 450 μL/min；柱温为 45 ℃；进样量为 2 μL，运行时间为 1.8 min（阿托伐他汀）；进样量为 5 μL，运行时间为 2.5 min（6β-羟基睾酮）。

质谱条件：API4000 及 API5000 三重四极杆检测器，采用电喷雾离子源正离子扫描模式（ESI^+），多反应监测扫描模式（MRM），离子电压为 5 000 V，碰撞气气压为 6 psi，气帘气气压为 20 psi，雾化气气压为 50 psi，辅

助气气压为 50 psi，温度为 500 ℃。

方法学考察：按相关标准进行方法学考察，结果精密度、稳定性、重复性试验的 *RSD* 均小于 10%，表明仪器精密度良好，样品溶液在室温放置 24 h 内基本稳定，方法重复性良好。

1.2.2 溶液制备与样品处理

取注射用血栓通 150 mg，精密称定，溶于 2 mL 0.9% 氯化钠溶液中，质量分数计为 100%。然后用 0.9% 氯化钠溶液依次稀释为质量分数为 0.01%，0.10%，0.50%，1.0%，10%，20% 的系列工作溶液。

1.2.3 肝微粒体体外孵育体系的建立[16-17]

注射用血栓通体外酶抑制作用：CYP450 各亚酶（1A2，2C9，2C19，2D6，2E1，3A4）的底物非那西汀、双氯芬酸钠、*S*-美芬妥英、右美沙芬、6 羟基氯唑沙宗和睾酮的终浓度分别为 30，25，50，8，100，100 μmol/L，对应的抑制剂 α-萘黄酮、磺胺苯吡唑、噻氯匹定、奎尼丁、4-甲基吡唑和酮康唑的浓度分别为 30，10，5，10，60，5 μmol/L，混合人肝微粒体的终质量浓度为 0.5 mg/mL，37 ℃电热恒温水浴孵育。试验设试验组、空白组和阳性对照组，均设 3 个平行样本。肝微粒体分别与系列工作溶液、空白缓冲液（与测试物含等量有机溶液的 PBS）和选择性抑制剂孵育 15 min 后，分别加入各亚酶的探针底物和辅酶 NADPH 孵育 30 min。于体外孵育体系中加入预冷的甲醇终止反应，蛋白沉淀后，12 000 r/min 离心 5 min，取上清液（下同），检测样品。CYP450 亚酶的相对活性以相对空白阴性对照的百分比表示，相对活性 = 试验组或阳性对照组中的代谢产物生成量/空白阴性对照组中的代谢产物生成量 ×100%。采用 GraphPad Prism 5 Project 软件计算半数抑制浓度（IC_{50}）。

注射用血栓通与阿托伐他汀体外相互作用：CYP3A4 的底物睾酮与阿托伐他汀的终浓度分别为 100 μmol/L 和 0.5 μmol/L，抑制剂酮康唑的终浓度为 5 μmol/L，混合人肝微粒体的终质量浓度为 0.5 mg/mL，37 ℃电热恒温水浴孵育，试验设置试验组、阴性对照组和阳性对照组，均设 3 个平行样本。试验组孵育体系中分别加入系列工作溶液预孵育 15 min 后，分别加入阿托伐他汀（浓度 0.5 μmol/L）和辅酶 NADPH 孵育 30 min。阴性对照 1 组孵育体系中加入空白缓冲液和阿托伐他汀（0.5 μmol/L）后立即加入含内标甲醇终止。阴性对照 2 组孵育体系中加入空白缓冲液预孵育 15 min 后，加入阿托伐他汀（0.5 μmol/L）和辅酶 NADPH 孵育 30 min。阳性对照组孵育体系中加入 CYP3A4 的选择性抑制剂酮康唑（5 μmol/L）预孵育 15 min 后，加入阿托伐他汀（0.5 μmol/L）和辅酶 NADPH 孵育 30 min。同法处理样品检测。以 CYP3A4 亚酶底物阿托伐他汀的减少量或探针底物睾酮的代谢产物生成量评估测试物对 CYP3A4 亚酶的抑制作用。计算试验组中阿托伐他汀的代谢量，代谢量 = 阴性对照组中母体剩余量 - 试验组中母体剩余量。

1.2.4 统计学处理

计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示，保留两位小数。抑制作用以 IC_{50} 表示，采用标准模型进行拟合，$Y = 100/(1 + 10^{X - \log IC_{50}})$，其中 X 为转换成对数的测试物浓度（log%），Y 为相对活性。结果用 95% 置信区间（95% *CI*）表示。

2 结果

2.1 注射用血栓通体外酶抑制作用

结果见表 1 和图 1。可见，注射用血栓通对人肝微粒体中的 CYP2C19，CYP2D6，CYP3A4 的酶活性抑制存在浓度依赖性，其中对 CYP3A4 的 IC_{50} 为 10.7%。

表 1 注射用血栓通对 6 种 CYP450 亚酶的抑制作用（$\bar{X} \pm s$）

Tab. 1 Inhibitory effect of Xueshuantong for Injection on six kinds of CYP450 subenzymes（$\bar{X} \pm s$）

测试浓度(%)	相对活性(% of NC)					
	CYP1A2	CYP2C9	CYP2E1	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4
阴性对照	100.00±5.12	100.00±2.69	100.00±6.37	100.00±3.28	100.00±3.29	100.00±4.09
阳性对照	36.70±2.22	14.50±0.50	30.20±2.23	24.20±1.27	6.69±0.31	4.43±0.08
0.01	111.00±9.17	99.30±1.97	170.00±6.52	102.00±4.52	107.00±3.89	94.90±1.35
0.1	108.00±5.03	102.00±1.29	174.00±3.70	113.00±4.41	107.00±0.93	102.00±5.73
0.5	105.00±6.19	103.00±4.54	163.00±6.38	113.00±12.00	104.00±2.20	110.00±5.85
1	111.00±4.38	100.00±3.53	181.00±2.30	115.00±0.74	97.30±5.28	95.80±5.29
10	123.00±6.72	93.50±1.88	231.00±5.00	76.50±7.14	80.20±1.18	53.00±1.27
20	103.00±26.7	97.30±2.83	229.00±7.17	51.40±4.17	67.50±2.20	28.00±1.34
IC_{50}(%)	NA	NA	NA	>20	>20	10.70
95% *CI*(%)	NA	NA	NA	NA	NA	(8.74,13.00)

注：NA 为不适用。

Note：NA = not applicable.

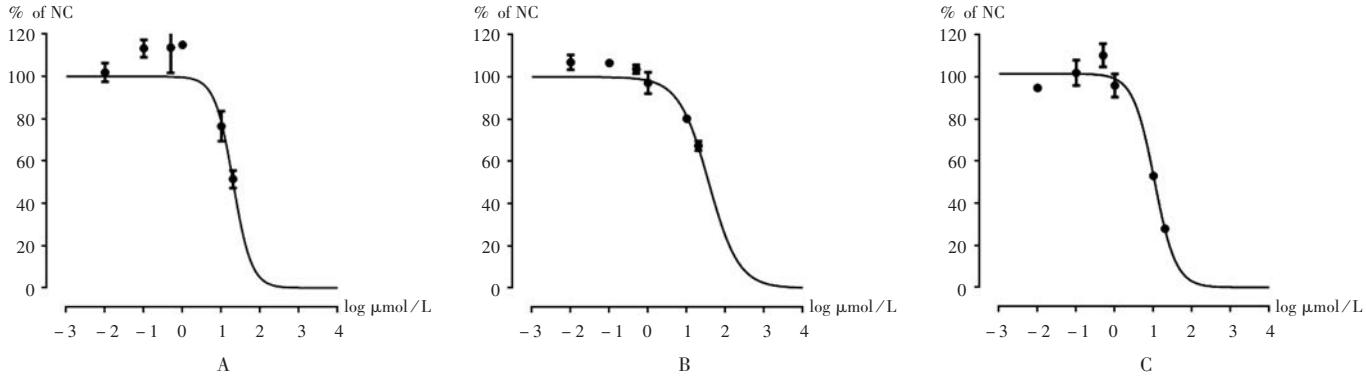
2.2 注射用血栓通与阿托伐他汀体外相互作用

结果见表 2 和图 2。结果显示，注射用血栓通在阿托伐他汀和 CYP3A4 孵育体系中，对阿托伐他汀抑制作用的 IC_{50} 为 1.76%，即抑制阿托伐他汀 50% 的代谢时，注射用血栓通的浓度为 1.76%。

3 讨论

本研究中，首先评估了注射用血栓通在人肝微粒体体外孵育体系中对 CYP450 常见的 6 种亚酶的抑制作用，结果显示，注射用血栓通对 CYP3A4 酶活性的 IC_{50} 最低，为 10.7%。在此基础上，进一步考察了注射用血栓通在上述孵育体系中对阿托伐他汀代谢的影响，结果显示，注射用血栓通对阿托伐他汀体外代谢的 IC_{50} 为 1.76%（按阿托伐他汀的母体剩余率计）。

CYPP450 酶系是体内药物代谢的主要酶系，超过 90% 的药物经 CYP 酶代谢，其中涉及药物代谢的主要有 CYP1，CYP2，CYP3 三大家族，其中 CYP3A 家族中的



A. CYP2C19 B. CYP2D6 C. CYP3A4

图 1 注射用血栓通对 CYP2C19，CYP2D6，CYP3A4 的抑制曲线

A. CYP2C19 B. CYP2D6 C. CYP3A4

Fig. 2 Inhibition curve of Xueshuantong for Injection on CYP2C19，CYP2D6 and CYP3A4

表 2 注射用血栓通通过 CYP3A4 亚酶对阿托伐他汀代谢的影响

Tab. 2 Effect of Xueshuantong for Injection on metabolism of atorvastatin via CYP3A4 subenzyme

浓度（μmol/L）	阿托伐他汀母体剩余量（峰面积比值）	阿托伐他汀的代谢量	相对活性（% of NC）
阴性对照 1	1.94 ± 0.09	NA	NA
阴性对照 2	0.70 ± 0.03	1.24 ± 0.03	100.00 ± 2.61
阳性对照	2.08 ± 0.04	0.00*	0.00*
20%	2.35 ± 0.04	0.00*	0.00*
10%	2.19 ± 0.03	0.00*	0.00*
1%	1.30 ± 0.01	0.64 ± 0.01	51.80 ± 0.94
0.5%	0.66 ± 0.02	1.27 ± 0.02	103.00 ± 1.50
0.1%	0.54 ± 0.02	1.40 ± 0.02	113.00 ± 1.88
IC_{50}（%）			1.76
95% *CI*（%）			（0.91，3.39）

注：*表示实际为负值。

Note：* indicates that the actual value is negative.

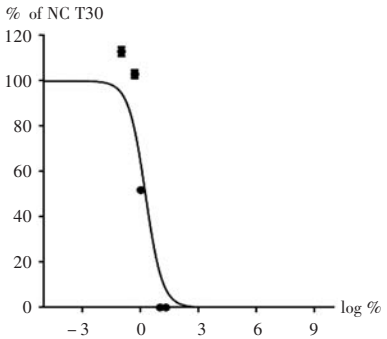


图 2 注射用血栓通对 CYP3A4 的抑制曲线（按阿托伐他汀母体剩余率）

Fig. 2 Inhibition curve of Xueshuantong for Injection on CYP3A4 (according to maternal residual rate of atorvastatin)

CYP3A4 占肝内 CYP 总量的 30%～40%[8，18-19]。CYP3A 作为在肝脏中表达最重要的酶，据统计，超过 30% 的上市药品在体内的代谢都主要由其催化[20]。注射用血栓通的主要成分为三七总皂苷，主要包括二醇型人参皂苷 Rb1、三醇型人参皂苷 Rg1、三醇型三七皂苷 R1 等[21]。石杰等[22]报道了血塞通注射剂（黑龙江珍宝岛制药公司）对 CYP3A4 酶活性无影响，而韩永龙等[23]和李晓宇等[24]报道了三七总皂苷（血塞通注射剂，昆明制药公司）对大鼠肝 CYP3A4 酶活性有抑制作用。王凌等[25]则从单体角度研究了三七总皂苷的不同成分对 CYP3A4 酶活性的影响，结果显示，R1 呈剂量依赖地抑制 CYP3A4 酶活性，Rg1 不抑制 CYP3A4 酶活性，Rb1 在浓度为 1 000 μmol/L 时可轻微抑制 CYP3A4 酶活性，即临床正常剂量下 Rg1 和 Rb1 成分对 CYP3A4 酶活性无影响。本研究结果表明，所用注射用血栓通对人肝微粒体 CYP3A4 酶活性抑制作用呈浓度依赖性。综上可知，含三七总皂苷的相关药品其对 CYP3A4 酶活性的抑制作用可能和药品种类及三七总皂苷的各成分含量有关。由于此前关于注射用血栓通对 CYP450 酶活性的影响鲜有报道，凸显本研究的必要性。

在第一阶段研究的基础上，研究了主要由肝脏中的 CYP3A4 酶代谢的常用心血管药物阿托伐他汀钙与注射用血栓通的体外相互作用，结果表明，注射用血栓通可通过 CYP3A4 酶活性而影响阿托伐他汀的代谢。由于阿托伐他汀在体内经 CYP3A4 主要代谢为活性与本药相当的邻位和对位羟基衍生物[26]，若 CYP3A4 酶活性被抑制，那么阿托伐他汀对羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抑制活性的半衰期将有可能缩短。当然，其具体的临床意义还有待进一步深入研究，如对抑制常数（K_i）的测定、对时间依赖性抑制还是可逆性抑制的判断等[27]。

本研究中的注射用血栓通，主要是在患者住院期间使用。然而，目前以主要成分为三七总皂苷的同类上市产品还有血栓通胶囊、复方血栓通片/颗粒/胶囊/滴丸/软胶囊等（源自国家药品监督管理局数据）用来治疗相关慢病的口服剂型。另外，除阿托伐他汀外，CYP3A4 酶主要参与代谢的常见药品还有钙通道阻断

剂、他克莫司、辛伐他汀、洛伐他汀、洛匹那韦/利托那韦、司唑仑、唑吡坦、卡马西平等[28]。有研究表明，某些中成药虽然短期使用不会对 CYP450 酶产生明显的抑制作用，但长期应用则会产生 CYP450 酶抑制或诱导作用[29]。这就提示长期使用当上述药品和血栓通系列制剂联合使用时，特别是长期联合使用时而引起的相关药品的疗效降低或产生蓄积都值得进一步关注和研究。

目前关于注射用血栓通大型上市后的安全性的研究已有开展[30]。但报道的 ADR 尚缺乏药物相互作用方面的评估。本研究中初步显示了血栓通与相关药物联用时，具有发生基于药物相互作用 ADR 的可能，但尚需要专门的大型研究来评估。

参考文献

[1] 杨艺帆，谢家骏，陈 锰，等. 中药注射剂类过敏反应机制的研究进展[J]. 中成药，2019，41(8)：1935－1940.
[2] 靳梦亚，李志远，曹俊岭，等. 2016—2019 年北京中医药大学东方医院中药注射剂致药品不良反应报告分析与探究[J]. 中国医院用药评价与分析，2020，20(8)：1009－1012.
[3] COLE S，KERWASH E，ANDERSSON A. A summary of the current drug interaction guidance from the European Medicines Agency and considerations of future updates[J]. Drug Metab Pharmacokinet，2020，35(1)：2－11.
[4] WIENKERS LC，HEATH TG. Predicting *in vivo* drug interactions from *in vitro* drug discovery data[J]. Nat Rev Drug Discov，2005，4(10)：825－833.
[5] 郭培德. 血栓通治疗缺血性脑卒中后遗症的研究新进展[J]. 医药前沿，2016，6(10)：9－10.
[6] LONG W，LIAO H，HUANG X，et al. Efficacy and safety of high－dose Xueshuantong injection (lyophilised) in reducing the incidence of major adverse cardiovascular events in patients with unstable angina：a protocol of a randomised，parallel－arm，controlled，double－blind and multicentre clinical trial based on dual antiplatelet therapy[J]. BMJ Open，2020，10(8)：e038074.
[7] LYU J，XIE Y，SUN M，et al. Efficacy and Safety of Xueshuantong Injection on Acute Cerebral Infarction：Clinical Evidence and GRADE Assessment[J]. Front Pharmacol，2020，11：822.
[8] 崔学艳. “Cocktail”探针底物法筛选祛瘀剂对 5 种细胞色素 P450 酶的抑制作用[D]. 上海：复旦大学，2010.
[9] 刘史佳，居文政，陈为烤，等. 血栓通注射液对大鼠体内细胞色素 P450 酶活性的影响[J]. 中国药学杂志，2010，45(2)：115－118.
[10] YE YC，ZHAO XL，ZHANG SY. Use of atorvastatin in lipid disorders and cardiovascular disease in Chinese patients[J]. Chin Med J (Engl)，2015，128(2)：259－266.
[11] 张筱璇，安鹏姣，朱 旻. 阿托伐他汀疗效及安全性相关基因多态性的研究进展[J]. 临床药物治疗杂志，2020，18(4)：21－25.
[12] 詹济玮，占丽琼，王利丽. 注射用血栓通联合阿托伐他汀钙治疗老年脑梗塞患者临床疗效分析[J]. 心电图杂志：电子版，2020，9(3)：65－66.
[13] 井亚萍. 阿托伐他汀联合血栓通对短暂性脑缺血发作患者血脂和脑血流动力学的影响[J]. 河南医学研究，2020，29(5)：880－881.
[14] 吕秀武，陈朝进，区健刚，等. 复方血栓通胶囊联合阿托伐他汀钙胶囊对急性脑梗死患者血流变学及血脂代谢的影响[J]. 北方药学，2019，16(11)：111－112.
[15] 张琦慧. 血塞通联合阿托伐他汀对脑血栓形成患者颈动脉斑块的影响[J]. 实用中西医结合临床，2020，20(9)：86－87.
[16] 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.
[17] 陈 瑞，周 维，张 丽，等. 树豆酮酸 A 对人肝微粒体中 5 种常见细胞色素 P450 酶的体外抑制作用研究[J]. 中国药房，2021，32(2)：195－200.
[18] LIU YT，HAO HP，LIU CX，et al. Drugs as CYP3A probes，inducers，and inhibitors[J]. Drug Metab Rev，2007，39(4)：699－721.
[19] 谢小斐，黄 萍，张 丽，等. 药物基因 CYP4F2 和 CYP3A4 在中国汉族人群中的分布[J]. 广州医科大学学报，2018，46(2)：11－14.
[20] MAGLIOCCO G，THOMAS A，DESMEULES J，et al. Phenotyping of Human CYP450 Enzymes by Endobiotics：Current Knowledge and Methodological Approaches[J]. Clin Pharmacokinet，2019，58(11)：1373－1391.
[21] 郭元日. 三七有效成分的药理学研究进展[J]. 中国药业，2012，21(4)：86－87.
[22] 石 杰，陈安进，张 芳，等. 三七总皂苷对 CYP450 的影响及药物相互作用预测[J]. 药物流行病学杂志，2008，17(5)：281－284.
[23] 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.
[24] 李晓宇，刘皋林，周佳纯，等. 三七总皂苷注射液对大鼠肝 CYP450 酶的影响[J]. 中国临床药理学与治疗学，2009，14(8)：849－854.
[25] 王 凌，程能能，毛玉昌. 三七总皂苷主要成分对人肝微粒体 CYP3A4 酶的抑制作用研究[J]. 中国药师，2014，17(3)：353－356.
[26] 卫生部合理用药专家委员会. 中国医师药师临床用药指南(第 2 版)[M]. 重庆：重庆出版社，2014：615－617.
[27] 国家药品监督管理局药品审评中心. 关于公开征求《药物相互作用研究技术指导原则(征求意见稿)》意见的通知[EB/OL]. (2020－09－11)[2021－04－01]. http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=948d1773f2d48da6.
[28] 吴 华. CYP3A4 酶相关的临床药物相互作用[J]. 中国药物警戒，2016，13(5)：286－290.
[29] 曹铭晨，黄 欣，方孟香. 中药注射剂对 CYP450 酶的影响研究进展[J]. 中国医院药学杂志，2017，37(20)：2097－2102.
[30] LI C，XU T，ZHOU P，et al. Post－marketing safety surveillance and re－evaluation of Xueshuantong injection[J]. BMC Complement Altern Med，2018，18(1)：277.

(收稿日期：2021－04－29)