

扶正理气与华法林相互作用引起 INR 升高 1 例

陈正¹, 赵美², 高宁¹ (1.天津医科大学肿瘤医院, 国家肿瘤临床医学研究中心, 天津市“肿瘤防治”重点实验室, 天津市恶性肿瘤临床医学研究中心 天津 300060; 2.解放军 302 医院, 北京 100039)

中图分类号: R969.4 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2018)03-0434-02

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2018.03.029

引用本文: 陈正, 赵美, 高宁. 扶正理气与华法林相互作用引起 INR 升高 1 例[J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(3): 434-435.

1 病例资料

患者男性, 54 岁, 主因“胰腺癌术后半月余, 饮食欠佳, 腹胀, 呕吐”, 于 2017 年 8 月 28 日入院, 诊断为“胰腺癌术后, 胃肠功能障碍”。患者 2007 年诊断为房颤, 规律服用华法林(根据 INR 调整剂量)、比索洛尔 5 mg qd、坎地沙坦 8 mg qd。1 年前发生脑梗, 治疗后好转。否认食物药物过敏史。患者入院查体未见明显异常, 8 月 29 日查 INR 1.71、PT 19.0 s、APTT 29.2 s、Fbg 4.811 g·L⁻¹、TT 21.1 s、D-D 1 810 ng·mL⁻¹, 其他实验室检查未见明显异常。

患者入院时服用药物为: 华法林 4.5 mg qd, 比索洛尔 5 mg qd, 坎地沙坦 8 mg qd, 8 月 29 日、8 月 31 日清晨查 INR 分别为 1.71、1.77, 控制稳定。患者入院后使用的药物有奥美拉唑 40 mg bid, 脂肪乳氨基酸 1 440 mL+水溶性维生素 10 mL+多种微量元素 10 mL+胰岛素 20 IU。8 月 31 日, 因患者主诉消化不良, 每日使用中药扶正理气(颗粒剂)1/3 付共 3 d(8 月 31 日至 9 月 2 日)。9 月 1 日查 INR 1.98、9 月 4 日查 INR 2.53、9 月 5 日查 INR 2.74, 当晚华法林剂量减至 3 mg, 9 月 6 日查 INR 2.71。用药期间, 患者饮食结构无明显改变, 其他药物无变化。

2 讨论

本例患者因房颤长期服用华法林, 住院期间因消化不良给予扶正理气(颗粒剂), 服药 3 d 后, 患者 INR 由入院时的 1.77 升高至 2.74, 存在时间上的相关性。停用扶正理气并减少华法林用量后 INR 下降。合并使用的其他药物以及患者的基础

疾病无法明确解释 INR 明显波动的原因, 因而考虑很可能为扶正理气与华法林相互作用引起的 INR 升高[按照 Naranjo 评分标准, 评分为 7 分, 判定为很可能。判定依据: 以前有关于扶正理气成分引起服用华法林患者 INR 升高的确定研究(1 分); 该患者 INR 升高发生于使用扶正理气后(2 分); 停药后 INR 下降(1 分); 无其他原因引起同样的不良反应(2 分); 对该患者, 华法林剂量与 INR 升降程度呈正相关(1 分)]。

扶正理气是笔者所在医院的中药成方, 其组成成分有党参、当归、半夏、枳实、厚朴、木香、金银花、连翘、甘草、大黄, 各组分均为药材提取物制成的颗粒剂。在笔者所在医院既往不良反应报告中, 未见其对凝血系统产生影响的相关报道。以该方剂各组分与华法林相互作用检索 CNKI、维普、万方及 Pubmed, 有文献显示, 当归、枳实、木香、甘草等中药成分可与华法林产生相互作用, 引起 INR 升高。因此推测, 引起该例患者 INR 明显升高的原因很可能是由扶正理气中的当归、枳实、木香、甘草与华法林相互作用引起的。

当归引起服用华法林患者的 INR 升高, 其机制可能是当归中含有许多香豆素类成分, 如欧芹酚甲醚、补骨脂素和佛手柑内酯等, 可抑制血栓烷的形成和血小板聚集, 从而发挥抗凝和抗栓的作用。有研究发现, 酸橙汁中含有 6',7'-二羟薄荷素和佛手柑内酯, 可抑制 CYP3A4, 因此, 有文献推测, 枳实可通过抑制 CYP450 酶而与华法林发生相互作用。然而, 中药枳实是酸橙的干燥幼果, 其成分与酸橙汁存在差别, 有研究基于

UHPLC-LTQ-Orbitrap-MS/MS 技术分析了枳实中的化学成分, 未见以上 2 种成分的报道, 但枳实中富含橙皮苷等黄酮类物质, 具有抗血小板聚集的作用, 推测与华法林合用时可能发挥协同作用。去氢木香内酯、木香内酯是木香中的成分, 可抑制腺苷二磷酸诱导的血小板聚集作用, 与华法林联用后可能导致 INR 升高。体外试验显示, 甘草对 CYP2C9 具有抑制作用, 可能增加华法林的血药浓度从而增强其抗凝作用。另外, 甘草中的香豆素类衍生物可能通过增加血小板内 cAMP 而显示出抗血小板活性。但亦有动物试验显示, 甘草可活化孕甾烷 X 受体, 增加华法林的清除, 从而降低其抗凝作用。

本案例中, 患者在停用中药 2 d 后, INR 值仍持续升高, 华法林减量后, INR 才趋于平稳。既往的案例报道, 一名规律服用华法林的 80 岁女性

在服用甘草后, INR 跃升至 9.1, 停用甘草后 2 周, INR 才降至正常。另有报道, 一名 46 岁女性在每天服用 1~2 次当归 565 mg 后, INR 升至 4.90, 停用当归 1 个月后, INR 降至 2.48。根据以上案例推测, 中药与华法林的相互作用以及对凝血的影响可能是持续存在的。

华法林具有个体差异大, 相互作用多的特点, 在临床用药过程中, 受影响的因素较多, 需要密切的监测。目前研究显示, 当归、甘草、丹参、银杏、枸杞等多种中药可对华法林的抗凝作用产生影响, 因此, 对于服用华法林的患者, 在使用中药及中成药时, 应特别注意其中的组分是否会引起华法林抗凝作用的变化, 加强用药监护, 以保障患者用药安全。

收稿日期: 2017-09-18

(本文责编: 李艳芳)