

(5827):1039-1043.

[4] LIN Y, SHI R, WANG X, et al. Luteolin, a flavonoid with potential for cancer prevention and therapy [J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2008, 8(7):634-646.

[5] KIM J E, LEE H J, LEE D E, et al. Isorhamnetin suppresses skin cancer through direct inhibition of MEK1 and PI3-K [J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2011, 4(4):582-591.

[6] 王姗姗, 刘明, 刘英, 等. MTT 法测定多柔比星和氟尿嘧啶及顺铂对肝癌耐药细胞 Bel-7402/ADM 的 IC_{50} 值 [J]. *医药导报*, 2010, 29(5):579-581.

[7] LI H, JIANG M, HONORIO S, et al. Methodologies in assaying prostate cancer stem cells [J]. *Methods Mol Biol*, 2009, 568:85-138.

[8] SARBASSOV D D, ALI S M, SABATINI D M, et al. Phosphorylation and regulation of Akt/PKB by the rictor-mTOR complex [J]. *Science*, 2005, 307(5712):1098-1101

[9] HIDALGO M, ROWINSKY E K. The rapamycin-sensitive signal transduction pathway as a target for cancer therapy [J]. *Oncogene*, 2000, 19(56):6680-6686.

[10] YANG Y, ZHOU J, ZHOU X, et al. Discovery of chrysoeriol, a PI3K-AKT-mTOR pathway inhibitor with potent antitumor activity against human multiple myeloma cells in vitro [J]. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2010, 30(6):734-740.

[11] ENGELMAN J A, PASI A J. Mechanisms of acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(10):2985-2899.

DOI 10.3870/yydb.2012.07.001

稳心颗粒对大鼠细胞色素 P₄₅₀ 酶的影响*

于盼盼¹, 杭鹏洲^{1,2}, 张波^{1,2}, 李湘晖^{1,2}, 安然¹, 赵文婷¹, 杜智敏^{1,2}

(1. 哈尔滨医科大学附属第二医院临床药学药物研究所, 150086; 2. 黑龙江省普通高校药物研究重点实验室, 哈尔滨 150086)

摘要 目的 用 cocktail 探针药物法评价稳心颗粒对大鼠体内 CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 和 CYP3A4 亚型酶活性的影响。方法 雄性 Wistar 大鼠随机分为稳心颗粒高、低剂量组和空白对照组。稳心颗粒高、低剂量组灌胃给予稳心颗粒, 空白对照组灌胃给予 0.9% 氯化钠溶液, 连续 7 d。第 8 天腹腔注射探针药物咖啡因、甲苯磺丁脲、奥美拉唑、美托洛尔、氯唑沙宗和氨苯砜。尾静脉取血, 用高效液相色谱法检测血样, 比较药动学参数变化。结果 高、低剂量稳心颗粒分别使咖啡因的 $AUC_{(0-\infty)}$ 增加 1.635 倍和 1.435 倍, 分别使氨苯砜的 $AUC_{(0-\infty)}$ 增加 1.816 倍和 1.324 倍。高剂量稳心颗粒使奥美拉唑和氯唑沙宗的 $AUC_{(0-\infty)}$ 增加 2.748 倍和 1.696 倍。结论 高剂量稳心颗粒对 CYP2C19 和 CYP2E1 活性有弱抑制作用, 稳心颗粒对 CYP1A2 和 CYP3A4 的活性有弱抑制作用。

关键词 稳心颗粒; 细胞色素 P₄₅₀; 药动学; 药物相互作用

中图分类号 R285.5 文献标识码 A 文章编号 1004-0781(2012)07-0834-05

Effects of Wenxin Granule on the Activity of Rat CYP450 in Vivo

YU Pan-pan¹, HANG Peng-zhou^{1,2}, ZHANG Bo^{1,2}, LI Xiang-hui^{1,2}, AN Ran¹, ZHAO Wen-ting¹, DU Zhi-min^{1,2}
(1. Institute of Clinical Pharmacology, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, China; 2. Key Laboratory of Drugs Research, College of Heilongjiang Province, Harbin 150086, China)

ABSTRACT Objective To investigate the effect of wenxin granule (WXG) on the activity of CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 and CYP3A4 by cocktail probe drugs in rats. **Methods** The male Wistar rats were divided randomly into the high-dose group, low-dose group, which were treated by intragastric injection with WXG, and blank control group which was administrated by intragastric injection with 0.9% sodium chloride solution, for seven days. Cocktail probe drugs as caffeine, tolbutamide, omeprazole, metoprolol, chlorzoxazone and dapsone were administrated by intraperitoneal injection on the eighth day. Then, plasma was obtained from the caudal vein, and the blood samples were analyzed by HPLC. The pharmacokinetic parameters of both high-dose and low-dose groups were compared with the control group. **Results** The $AUC_{(0-\infty)}$ of caffeine was increased 1.635-fold and 1.435-fold by the high-dose and low-dose of WXG, respectively while that of dapsone was raised 1.816-fold and 1.324-fold, respectively. Furthermore, the $AUC_{(0-\infty)}$ of omeprazole and chlorzoxazone were increased 2.748-fold and 1.696-fold by the high dose of WXG, respectively. **Conclusion** Our study suggests that the high-dose of WXG has the potential to inhibit the activity of CYP2C19, CYP2E1, CYP1A2 and CYP3A4.

KEY WORDS Wenxin granule; CYP450; Pharmacokinetics; Drug-drug interactions

稳心颗粒是由党参、黄精、三七、琥珀、甘松组成的常用抗心律失常中成药。中草药对细胞色素 P₄₅₀ (CYP) 的影响受到高度重视,但稳心颗粒对 CYP 的影响笔者未见报道。CYP 在内源性物质和外源性物质的药物生物转化过程中起重要作用^[1]。其中 CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 和 CYP3A4 是参与人类药物代谢的主要代谢酶^[2]。并且有些中草药是 CYP 酶的诱导剂或抑制剂^[3]。例如,稳心颗粒成分中三七主要含有皂苷类和黄酮类,党参中含有生物碱^[4]。文献报道人参皂苷 Rb₁, Rg₃, Rh₂ 能够抑制 CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 和 CYP2D6 的活性^[5]。研究指出黄酮类化合物对 CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1 和 CYP3A4 有抑制作用^[6]。有报道证实生物碱类对 CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1 和 CYP3A4 的活性有影响^[7-8]。因此稳心颗粒与经 CYP 酶代谢的药物联用时可能会产生药物相互作用。临床上稳心颗粒经常与美托洛尔、胺碘酮、维拉帕米、美西律、阿替洛尔等药联用,还可与治疗窗较窄的药物如地高辛和茶碱联用。其中茶碱、美托洛尔和地高辛分别是 CYP1A2, CYP2D6 和 P-gp 的底物。美西律、氟伐他丁和胺碘酮分别主要经 CYP1A2, CYP2C9 和 CYP3A4 酶代谢,与这些药物联用均可能导致不良反应。因此研究稳心颗粒对 CYP 酶的影响极其重要,可以指导临床合理用药及避免药物相互作用的发生,提高临床用药的安全性和有效性。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 药品与试剂 稳心颗粒(山东步长制药有限公司,批号:100607),咖啡因、甲苯磺丁脲、奥美拉唑和氨苯砞(美国 Sigma 公司);美托洛尔、氯唑沙宗和非那西丁(中国食品药品检定研究院),色谱纯乙腈,甲醇(迪马公司),实验用的其他试剂均为分析纯,水为超纯水。

1.1.2 实验动物 雄性 Wistar 大鼠,体质量(200±30)g,由哈尔滨医科大学附属第二医院动物实验中心提供。动物许可证号:SCXK(黑)2002002。

1.1.3 仪器 安捷伦 1200 色谱仪(G1311A 高压四

元泵、G1322A 在线脱气机、G1315D 紫外检测器、G1316A 柱温箱、G1329A 自动进样器及色谱工作站),高速冷冻离心机(日本日立公司),AL104 电子分析天平(梅特勒-托利多仪器有限公司)。

1.2 方法

1.2.1 动物分组与给药方法 36 只雄性 Wistar 大鼠随机分为两组各 18 只。A、B 组大鼠各随机分为高剂量组、低剂量组和空白对照组,每组 6 只。高剂量组灌胃给予稳心颗粒溶液(9 g·kg⁻¹·d⁻¹),低剂量组灌胃给予稳心颗粒溶液(2.25 g·kg⁻¹·d⁻¹),空白对照组灌胃给予等体积 0.9% 氯化钠溶液,连续 7 d。第 8 天 A 组大鼠腹腔注射 Cocktail 探针药物甲苯磺丁脲(15 mg·kg⁻¹)和氨苯砞(15 mg·kg⁻¹)的混合溶液。于给药后 0, 0.167, 0.333, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 4, 8, 12, 24 h 尾静脉取血 300 μL,为血样 A。B 组大鼠腹腔注射 Cocktail 探针药物咖啡因(20 mg·kg⁻¹)、奥美拉唑(30 mg·kg⁻¹)、美托洛尔(30 mg·kg⁻¹)和氯唑沙宗(30 mg·kg⁻¹)的混合溶液。于给药后 0, 0.167, 0.333, 0.667, 1, 1.5, 2, 4, 8, 12, 24 h 尾静脉取血 300 μL,为血样 B。

1.2.2 血样的处理和色谱条件

1.2.2.1 甲苯磺丁脲和氨苯砞 血样 A 10 000×g 离心 10 min,取上清血浆 100 μL,加入非那西丁(内标)20 μL 及乙腈 500 μL,混悬 5 min 后 10 000×g 离心 10 min,取上清液 500 μL,氮气吹干,乙腈 100 μL 复溶,再于 3 000×g 离心 5 min 后,取上清液 60 μL,经 HPLC 检测。Diamonsil C₁₈(2) 色谱柱(4.6 mm×200 mm, 5 μm);流动相为(A)乙腈-(B)水(10 mmol·L⁻¹醋酸铵,冰醋酸,pH=5.4);梯度洗脱为 0~8 min,35%~70% B;流速为 1.0 mL·min⁻¹;柱温 30℃;检测波长:甲苯磺丁脲 229 nm,氨苯砞 295 nm,非那西丁 248 nm;进样量 20 μL。

1.2.2.2 咖啡因、奥美拉唑、美托洛尔和氯唑沙宗 血样 B 10 000×g 离心 10 min,取上清血浆 100 μL,加入非那西丁(内标)20 μL 及乙腈 500 μL,混悬 5 min 后 10 000×g 离心 10 min,取上清液 500 μL 用氮气吹干,用甲醇 100 μL 复溶,3 000×g 离心 5 min 后取上清液 60 μL 经 HPLC 检测。Diamonsil C₁₈(2) 色谱柱(4.6 mm×200 mm, 5 μm);流动相为(A)甲醇-(B)水(20 mmol·L⁻¹乙酸铵);梯度洗脱为 0~16 min,35%~75% B;流速为 1.0 mL·min⁻¹;柱温 30℃;检测波长:咖啡因 273 nm;奥美拉唑 302 nm;美托洛尔 274 nm,氯唑沙宗 287 nm,非那西丁 248 nm;进样量 20 μL。

收稿日期 2011-12-22 修回日期 2012-02-02

基金项目 * 黑龙江省留学归国科学基金(LC08C22)

作者简介 于盼盼(1986-),女,黑龙江哈尔滨人,硕士,研究方向为药动学和临床药理学。电话:(0)13936401591, E-mail: 474091007@qq.com。

通讯作者 杜智敏,女,教授,主任药师,博士生导师,从事药动学研究和新药研究。电话:0451-86605353, E-mail: dzm1956@126.com。

2.3 统计学方法 药动学参数根据 DAS1.0 药动学统计软件得出。各组数据用 Graph Pad Prism v5.0 软件分析并用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示。用方差分析和 Bonferroni's 检验,比较药动学参数, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血浆样品色谱图 空白血样,加入探针药物的空白血样和大鼠体内注射探针药物后的血样的液相色谱图(图 1)。由该图可见探针药物与内标分离良好,血样也未见干扰。

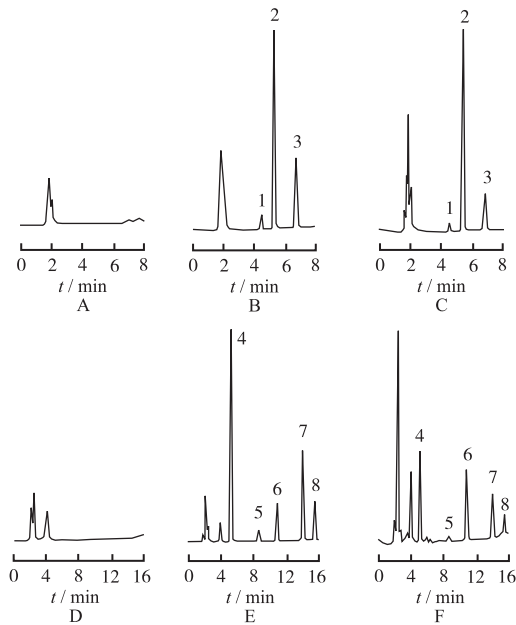


图 1 血样中探针药物色谱图

A. 空白血样;B. 加入探针药物的空白血样;C. 诱导后大鼠体内注射探针药物的血样;D. 空白血样;E. 加入探针药物的空白血样;F. 诱导后大鼠体内注射探针药物的血样;1. 氨苯砜;2. 非那西丁;3. 甲苯磺丁脲;4. 咖啡因;5. 美托洛尔;6. 非那西丁;7. 氯唑沙宗;8. 奥美拉唑

Fig. 1 Chromatograms of probe drugs in plasma

A. Blank plasma;B. Blank plasma spiked with probe drugs;C. Plasma sample containing probe drugs in rats treated with WXG;D. Blank plasma;E. Blank plasma spiked with probe drugs;F. Plasma sample containing probe drugs in rats treated with WXG; 1. Dapsone;2. Phenacetin;3. Tolbutamide;4. Caffeine;5. Metoprolol; 6. Phenacetin;7. Chlorzoxazone;8. Omeprazole

2.2 探针药物的药物浓度-时间曲线 大鼠分别给予高、低剂量稳心颗粒和 0.9% 氯化钠溶液 7 d 后,探针药物的药-时曲线(图 2)。咖啡因的药动学参数经拟合与一室模型相吻合,其余 5 种探针药物的药动学参数经拟合与二室模型相吻合。

2.3 探针药物的药动学参数 大鼠分别给予高、低剂量稳心颗粒和 0.9% 氯化钠溶液 7 d 后,探针药物的药动学参数(表 1)。

与空白对照组比较,高、低剂量稳心颗粒使咖啡因的 $AUC_{(0-\infty)}$ 分别增加 1.635 倍和 1.435 倍,使氨苯砜的 $AUC_{(0-\infty)}$ 分别增加 1.816 倍和 1.324 倍。高剂量稳心颗粒使奥美拉唑和氯唑沙宗的 $AUC_{(0-\infty)}$ 增加 2.748 倍和 1.696 倍。低剂量稳心颗粒对大鼠奥美拉唑和氯唑沙宗的影响差异无统计学意义。高、低剂量稳心颗粒对大鼠甲苯磺丁脲和美托洛尔的影响差异无统计学意义。

3 讨论

研究表明,稳心颗粒对大鼠心室肌细胞瞬时外向钾电流显有显著的拮作用^[9],在临床上,CYP1A2 亚型酶参与 5% 的药物代谢^[10],它是心血管药物茶碱和普萘洛尔的重要代谢酶。稳心颗粒和茶碱联用治疗窦性心动过缓^[11],并和主要经过 CYP1A2 代谢并抑制 CYP1A2 活性的药物美西律联用治疗室性期前收缩^[12]。稳心颗粒与茶碱和美西律联用时应注意不良反应。CYP3A4 亚型酶在 CYP 酶中占的比例最大,对很多药物的代谢都起了重要作用^[13]。胺碘酮是由 CYP3A4 代谢的 III 类具有潜在肝毒性的抗心律失常药物^[14],稳心颗粒与胺碘酮联用治疗期前收缩^[15]、心律失常^[16]、冠心病^[17]、心房颤动^[18]。实验表明稳心颗粒与胺碘酮联用时应警惕不良反应。

CYP2C19 亚型酶具有基因多态性,参与质子泵抑制剂如奥美拉唑等药物的代谢^[19]。CYP2E1 亚型酶参与八十多种药物的代谢,例如疏水性化合物和麻醉药^[20]。研究表明临床剂量稳心颗粒能够安全地与 CYP2C19 和 CYP2E1 的底物药物合用。

CYP2C9 亚型酶是 CYP 酶中的主要药物代谢酶,参与华法林、非固醇类抗炎药、巴比妥类药物等的代谢^[21]。稳心颗粒与主要经 CYP2C9 酶代谢的氟伐他汀合用治疗老年高血压并发心房颤动患者的颈动脉粥样硬化^[22]。CYP2D6 酶代谢约 30% 的临床常用药物,包括 β 受体阻断药、抗心律失常药、抗心绞痛药、抗高血压药、三环类抗抑郁药^[23]。稳心颗粒与美托洛尔联用治疗期前收缩^[24-25]、心律失常^[26]、冠心病^[27]等。数据表明,稳心颗粒可与 CYP2C9 和 CYP2D6 的底物药物联用,不易发生不良反应。

本研究表明临床剂量稳心颗粒能抑制 CYP1A2 和 CYP3A4 酶的活性,提示联用时可能会发生药物相互作用,临床联用需谨慎。Cocktail 探针药物法不仅可以同时检测多种药物代谢酶的活性,还可以为临床安全地、合理地用药提供科学依据。

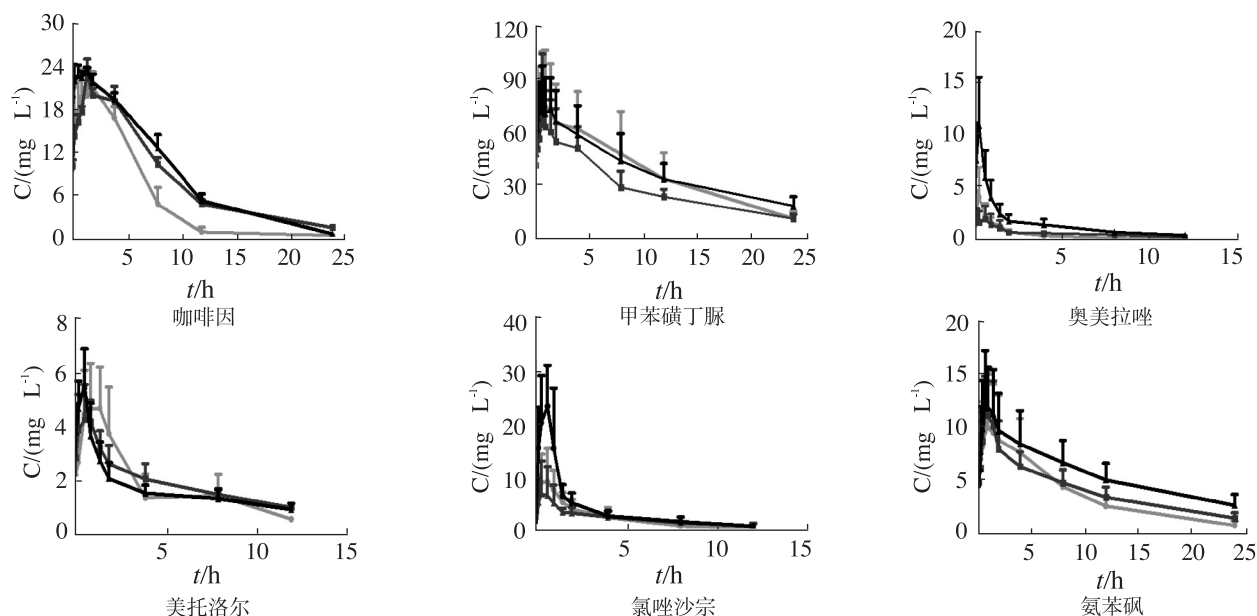


图 2 大鼠给予稳心颗粒和 0.9% 氯化钠溶液后探针药物的药物浓度-时间曲线 ($\bar{x}\pm s, n=6$)

—○— 空白对照组; —■— 低剂量组; —▲— 高剂量组

Fig. 2 Plasma concentration–time curve of probe drugs in rats treated with WXG or 0.9% sodium chloride solution ($\bar{x}\pm s, n=6$)

—○— blank control group; —■— low dose group; —▲— high dose group

表 1 大鼠给予药物后探针药物的药动学参数

Tab. 1 Pharmacokinetic parameters of probe drugs in rats treated with WXG or 0.9% sodium chloride solution

项目	$t_{1/2}/$ h	$CL/$ ($L \cdot h^{-1} \cdot kg^{-1}$)	AUC_{0-t}		$C_{max}/(mg \cdot L^{-1})$	$t_{max}/$ h
			$AUC_{0-\infty}$ ($mg \cdot h \cdot L^{-1}$)			
低剂量组						
咖啡因	4.019±1.354 ^{*1}	0.100±0.018 ^{*1}	199.074±35.743 ^{*1}	205.593±37.533 ^{*1}	24.336±4.142	1.417±0.376
甲苯磺丁脲	12.795±3.676	0.017±0.002	692.624±101.532	900.585±104.680	81.285±27.599	0.917±0.540
奥美拉唑	6.549±5.070	2.008±0.864	8.346±3.078	11.634±4.772	2.356±1.347	0.889±0.172
美托洛尔	7.772±2.624	0.559±0.064	23.666±4.187	36.186±3.885	4.605±1.375	0.889±0.172
氯唑沙宗	3.664±1.443	0.600±0.198	30.129±8.061	37.709±16.638	15.046±2.906	0.945±0.136
氨苯砜	11.963±1.346 ^{*1}	0.095±0.035 ^{*2}	111.218±16.269	144.017±15.880 ^{*2}	1.160±0.258	12.175±3.643
高剂量组						
咖啡因	4.095±1.149 ^{*1}	0.086±0.009 ^{*1}	225.991±22.552 ^{*1}	234.279±24.486 ^{*1}	24.729±1.909	1.361±0.464
甲苯磺丁脲	15.559±7.150	0.013±0.003	931.439±201.137	1202.773±212.298	82.449±13.566	0.722±0.378
奥美拉唑	5.454±2.451	0.920±0.345 ^{*1}	19.637±5.499 ^{*1}	23.818±6.898 ^{*1}	9.712±4.541 ^{*2}	0.444±0.172 ^{*2}
美托洛尔	7.704±4.863	0.634±0.164	20.893±4.365	33.684±10.228	5.953±0.974	0.723±0.136
氯唑沙宗	8.345±3.623 ^{*2}	0.342±0.061 ^{*2}	50.437±8.671 ^{*2}	60.071±10.130 ^{*1}	25.783±6.353 ^{*2}	0.556±0.172 ^{*1}
氨苯砜	13.414±2.124 ^{*1}	0.082±0.019 ^{*1}	151.561±35.996 ^{*1}	197.570±39.952 ^{*1}	1.125±0.306	11.473±3.141
空白对照组						
咖啡因	2.026±0.697	0.143±0.024	141.021±20.138	143.317±21.238	21.367±2.716	1.500±0.316
甲苯磺丁脲	8.959±7.897	0.014±0.014	976.766±1013.595	153.714±1164.822	75.669±22.434	1.167±0.449
奥美拉唑	6.711±3.573	2.462±0.654	7.522±2.731	8.667±2.489	4.544±2.562	0.778±0.172
美托洛尔	6.727±2.878	0.837±0.235	20.863±6.077	26.028±9.351	10.914±5.773	0.556±0.172
氯唑沙宗	3.562±1.703	0.574±0.078	31.358±5.238	35.428±5.228	15.016±6.938	0.889±0.172
氨苯砜	6.363±1.589	0.139±0.028	99.918±19.006	108.767±17.854	0.792±0.188	9.954±2.721

与空白对照组比较, ^{*1} $P<0.01$, ^{*2} $P<0.05$

Compared with blank control group, ^{*1} $P<0.01$, ^{*2} $P<0.05$

参考文献

- [1] YUAN F, CHEN J, WU W J, et al. Effects of matrine and oxymatrine on catalytic activity of cytochrome P450s in rats [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* in press, 2010.
- [2] 李丹, 韩永龙, 孟祥乐, 等. 大黄酸对大鼠肝细胞色素 P₄₅₀ 3A 酶活性的抑制 [J]. *医药导报*, 2010, 29 (12): 1535-1539.
- [3] INGELMAN-SUNDBERG M. Pharmacogenetics of cytochrome P₄₅₀ and its applications in drug therapy: the past, present and future [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2004, 25 (4): 193-200.
- [4] 谢培怡, 沈盛晖. 中西药联合治疗房颤复律后维持窦性心律的观察 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2006, 26 (7): 664-667.
- [5] HAO M, ZHAO Y Q, CHEN P Z, et al. Structure-activity relationship and substrate-dependent phenomena in effects of ginsenosides on activities of drug-metabolizing P₄₅₀ enzymes [J]. *Plos One*, 2008, 3 (7): 2697.
- [6] CERMAK R, WOLFFRAM S. The potential of flavonoids to influence drug metabolism and pharmacokinetics by local gastrointestinal mechanisms [J]. *Curr Drug Metab*, 2006, 7 (7): 729-744.
- [7] 李聚仓, 郑辉, 王德才, 等. 中药有效成分对细胞色素 P₄₅₀ 影响的研究进展 [J]. *医药导报*, 2011, 30 (3): 342-344.
- [8] WEI W, MA C M, HATTORI M. Metabolism and pharmacokinetics of rhynchophylline in rats [J]. *Biol Pharm Bull*, 2010, 33 (4): 669-676.
- [9] 王晞, 王鑫, 唐艳红, 等. 稳心颗粒对大鼠心室肌细胞瞬时外向钾电流的影响 [J]. *医药导报*, 2010, 29 (12): 1539-1542.
- [10] FABER M S, JETTER A, FUHR U. Assessment of CYP1A2 activity in clinical practice: why, how, and when? [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2005, 97 (3): 125-134.
- [11] 李静, 李长青, 郑萍. 步长稳心颗粒与茶碱缓释片联用治疗老年窦性心动过缓疗效观察 [J]. *辽宁中医杂志*, 2009, 36 (1): 92-93.
- [12] 沈永龙. 稳心颗粒联用美西律治疗室性期前收缩 35 例疗效观察 [J]. *社区中医药*, 2010, 12 (229): 82.
- [13] PEKTHONGA D, BLANCHARD C, ABADIE C, et al. Effects of andrographis paniculata extract and Andrographolide on hepatic cytochrome P₄₅₀ mRNA expression and monooxygenase activities after *in vivo* administration to rats and *in vitro* in rat and human hepatocyte cultures [J]. *Chem Biol Interact*, 2009, 179 (2-3): 247-255.
- [14] ZAHNO A, BRECHT K, MORAND R, et al. The role of CYP3A4 in amiodarone-associated toxicity on HepG2 cells [J]. *Biochem Pharmacol*, 2011, 81 (3): 432-441.
- [15] 谢建华, 徐明伟. 稳心颗粒配合胺碘酮治疗期前收缩的临床观察 [J]. *河北医学*, 2006, 12 (9): 841-842.
- [16] 杨安德. 稳心颗粒与胺碘酮联用治疗急性冠状动脉综合征合并室性心律失常的疗效及安全性研究 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2011, 19 (2): 211-212.
- [17] 富萍, 张景轩, 胡静, 等. 颗粒与胺碘酮联用治疗老年冠心病室性心律失常的临床研究 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2008, 16 (2): 92-95.
- [18] 李华德, 宁观林, 李冬华. 胺碘酮联合稳心颗粒治疗心房颤动的疗效研究 [J]. *河北医学*, 2010, 16 (3): 260-262.
- [19] JANE P F BAI. Ongoing challenges in drug interaction safety: from exposure to pharmacogenomics [J]. *Drug Metab Pharmacokin*, 2010, 25 (1): 62-71.
- [20] INGELMAN-SUNDBERG M. Human drug metabolising cytochrome P₄₅₀ enzymes: properties and polymorphisms [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2004, 369 (1): 89-104.
- [21] GOLDSTEIN J A. Clinical relevance of genetic polymorphisms in the human CYP2C subfamily [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2001, 52 (4): 349-355.
- [22] 董艳, 邢兰访, 李保民, 等. 稳心颗粒联合氟伐他汀对老年高血压病并房颤患者颈动脉粥样硬化的影响 [J]. *中国中医急症*, 2010, 19 (10): 1699-1700.
- [23] YU A M, IDLE J R, GONZALEZ F J. Polymorphic cytochrome P₄₅₀, 2D6: humanized mouse model and endogenous substrates [J]. *Drug Metab Rev*, 2004, 36 (2): 243-277.
- [24] 郭观华, 柯伟良, 郑云龙. 美托洛尔联合稳心颗粒治疗室性期前收缩的临床观察 [J]. *中国药房*, 2011, 22 (24): 2246-2248.
- [25] 吴茂林, 吴茂莉, 宋兵. 稳心颗粒治疗期前收缩的临床研究 [J]. *医药导报*, 2005, 24 (10): 908-909.
- [26] 黄强. 美托洛尔联合步长稳心颗粒治疗心律失常的临床疗效 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2011, 19 (2): 213-214.
- [27] 卢林帆. 稳心颗粒联合美托洛尔治疗冠心病心律失常疗效分析 [J]. *中国医药指南*, 2011, 9 (12): 34-35.

DOI 10.3870/ydyb.2012.07.002