

編號：CCMP97-RD-042

中藥疏經活血湯與西藥抗凝血藥之中西醫 交互作用研究

楊賢鴻

長庚醫療財團法人林口長庚紀念醫院

摘 要

隨著全民健保實施，中西醫診所的快速成長，以及中西醫結合的優勢下，中西藥合用的情況愈來愈廣泛，尤其是慢性病患者，同時服用中藥及西藥者比例愈來愈高。因此中藥與西藥合用後，所發生的各種物理或化學的交互作用應值得重視，若使用不當，不僅會引起療效降低，增加不必要之副作用，甚至造成嚴重的後果，因此無論是中醫或是西醫均應重視此一重要議題。

西醫臨床上許多罹患心血管疾病的病患常需長期服用西藥抗凝血劑，或是開刀的病患在事前也應該避免服用抗凝血劑，因此如何避免這些病患在不明情況下服用具有抑制凝血作用之中藥，以免產生不良之後果，成為現今醫師們最重要的課題。

本研究針對中醫臨床常用中藥複方「疏經活血湯」，經紐西蘭白兔動物模式，研究不同濃度下服用中藥複方「疏經活血湯」對紐西蘭白兔凝血作用之影響，實驗同時有，對照組；單服西藥抗凝血劑「Warfarin」及同時併用西藥與中藥，分別檢測凝血作用之相關因子包括：activated partial thromboplastin (APTT)；prothrombin time (PT)及 thrombin time (TT)，及檢測是否會因中西藥併用產生加成作用，研究結果發現單服中藥，無論是低、中或高劑量組均不影響凝血作用，單是任何一組中藥加上同時餵服西藥時，凝血作用之相關因子 APTT 及 PT 明顯延長且有統計的差異，此現象在中藥停用三日後回覆到正常值，顯示中藥併用西藥 Warfari 會增強西藥的抑制凝血作用，因此日後臨床上使用西藥 Warfarin 應避免同時使用中藥「疏經活血湯」。

關鍵詞：中西交互作用、抗凝血、疏經活血湯、Warfarin

Number: CCMP97-RD-042

Study the Interaction of Chinese Medicine Shu-Jing-Hwo-Shiee-Tang and Anticoagulant Warfarin

Sien-Hong Yang

Chang Gung Medical Foundation. Linkou Branch.

ABSTRACT

Under the national healthy insurance system, patients used Chinese medicine for the treatment of disease got more than past, meantime there were many patients got both western medicine and Chinese medicine at same time, as we found that there were about 18% of patients in Chung Gung Memorial Hospital got both treatment, so it was a big issue to avoid side effects of drug interaction.

As the clinical experiences, many patients got anticoagulant due to suffered cardiovascular diseased, weather it may prolong the bleeding time after combined with Chinese medicine was unknown, so we design a study in order to realize the interaction of anticoagulant and Chinese medicine.

In this study activated partial thromboplastin (APTT), prothrombin time (PT) and thrombin time (TT) was checked under the treatment of each or both on “Shu-Jing-Hwo-Shiee-Tang” or “Warfarin” a common used of anticoagulant, we found the coagulation time were not change after treatment with Chinese medicine, but when we combined feeding the Chinese medicine with warfarin, both APTT and PT prolonged with statistic significant were found, but not in TT.

From these results, It can make sure of the safety of Shu-Jing-Hwo-Shiee-Tang using in clinical treatment, but it must be avoided a combine using of warfarin and Shu-Jing-Hwo-Shiee-Tang.

Keywords: drug interaction, anticoagulation, Warfarin

壹、前言

隨著全民健保實施，中西醫診所的快速成長，以及中西醫結合的優勢下，中西藥合用的情況愈來愈廣泛，尤其是慢性病患者，同時服用中藥及西藥者比例愈來愈高，以長庚醫院為例，門診病患中，同時服用中藥及西藥的比例約為 18%，因此中藥與西藥合用後，所發生的各種物理或化學的變化應值得重視，若使用不當，不僅會引起療效降低，增加不必要之副作用，甚至造成嚴重的後果，因此無論是中醫或是西醫均應重視此一重要議題。

中藥的使用雖然已有數千年的歷史，然而由於中醫發展的背景對藥物的作用，僅止於臨床反應的觀察，因此對於中藥的藥物動力學或是一些較不顯著的毒副作用，往往容易遭到忽略，有鑑於中藥不良作用的重要性，衛生署中醫藥委員會在數年前早已推動於各醫學中心成立「中藥不良反應中心」，期間收穫不少，也因此說明了臨床醫師有迫切需求了解中藥的不良作用，以免患者因服藥不適造成無法彌補的後果。

單味中藥因其成分所含化學物質極多，所以不易研究藥物在人體內所產生的藥理作用，然而仍有針對特定化學物質的藥理作用研究依據，但是中醫臨床大都使用複方而非單方，因此更加重研究中藥複方藥理機轉的困難度，所以中醫師對於中藥的藥理認知僅見於中醫古籍的紀載，然而隨著西方醫學對藥物動力學的認知及了解，此種單靠古人的臨床經驗其實是不足的，加以臨床上許多患者同時在服用西藥及中藥，因此確切的了解中藥藥用機轉及可能與西藥的交互作用已達刻不容緩的地步。

從過去的臨床經驗已知，併用西藥抗凝血劑與銀杏製劑或中藥丹參，可產生加成性的抑制凝血作用(1-5)，由於西醫臨床上許多罹患心血管疾病的病患常需長期服用西藥抗凝血劑(6)，或是開刀的病患在事前也應該避免服用抗凝血劑，因此如何避免這些病患在不明情況下服用具有抑制凝血作用之中藥，以免產生不良之後果，成為現今醫師們最重要的課題。

由於我們在臨床上發現有些個案疑似服用中藥「疏經活血湯」後造成原本因服用西藥「Warfarin」的病患，凝血時間延長，然而由於缺乏嚴謹之實驗，因此難以論斷，經檢視目前已發表文獻中均未有相關研究報導，因此希望藉由嚴謹之實驗證實中藥「疏經活血湯」對血液凝集的影響，本結果對於中醫師的臨床用藥非常重要，尤其是併服西藥抗凝血劑的病患及開刀的患者。

本研究將針對中醫臨床常用中藥複方「疏經活血湯」，經紐西蘭白兔動物模式，研究不同濃度下服用中藥複方「疏經活血湯」對紐西蘭白兔凝血

作用之影響，實驗同時有，對照組；單服西藥抗凝血劑「Warfarin」及同時併用西藥與中藥複方四組，分別檢測凝血作用之相關因子包括：partial thromboplastin (APTT)；prothrombin time (PT)及 thrombin time (TT)，及是否會因中西藥併用產生加成作用？

貳、材料與方法

一、藥物：

中藥：疏經活血湯將購自臺灣 GMP 中藥廠生產之濃縮中藥，西藥 Warfarin 將購自 Sigma chemical company。

二、動物

研究動物為進口之紐西蘭白兔，體重 1.8-2.4 公斤，雄性，由新化家畜實驗所提供飼養於長庚紀念醫院動物實驗中心。

三、凝血因子檢測

研究將檢測紐西蘭白兔餵食藥物或生理食鹽水前後之活化凝血活酶時間(activated partial thromboplastin time、APTT)、凝血酶原時間(prothrombin time、PT)及凝血酶時間(thrombin time、TT)，檢體將委由長庚紀念醫院病理檢驗科的全自動血液纖溶分析儀(Instrumentation Laboratory USA)檢測。

四、實驗分組及進行

實驗分組：

紐西蘭白兔 48 隻隨機分為八組，每組 6 隻分別為對照組、西藥組、中藥低劑量組、中藥中劑量組、中藥高劑量組、西藥加中藥低劑量組、西藥加中藥中劑量組、西藥加中藥高劑量組。

實驗給藥：

由於白兔餵食不易，容易因反抗擺動造成傷害，因此餵食前先給予輕微麻醉劑皮下注射，後以胃管餵食生理食鹽水或藥物。

對照組給予生理食鹽水餵食。西藥組給予西藥 Warfarin 1.5mg/Kg/day 餵食。中藥低劑量組給予疏經活血湯 0.5 mg/Kg/day 餵食，中藥中劑量組給予疏經活血湯 1 mg/Kg/day 餵食，中藥高劑量組給予疏經活血湯 2 mg/Kg/day 餵食。西藥加中藥低劑量組給予西藥 Warfarin 1.5mg/Kg/day 加疏經活血湯 0.5 mg/Kg/day 餵食，西藥加中藥中劑量組給予西藥 Warfarin 1.5mg/Kg/day 加疏經活血湯 1 mg/Kg/day 餵食，西藥加中藥高劑量組給予西藥 Warfarin 1.5mg/Kg/day 加疏經活血湯 2 mg/Kg/day 餵食。

各組餵食時間均為二週。

血液樣本採集：

每隻白兔於給藥前及給藥後第一週、第二週及停藥後三天於白兔左側股動脈抽血 2.5ml，血液樣本送長庚醫院病理檢驗室，分別測定 APTT、PT、TT 的時間。

動物處置：

研究結束，研究用白兔全數交由長庚紀念醫院動物中心統籌處置。

統計：

實驗統計將以 Paired t test 來比較，餵食前、餵食後第一週、餵食後第二週及停止餵食後三天的凝血延長時間，統計結果以 $P < 0.05$ 為有統計上的差異。

參、結果

研究結果發現，對照組無論是在餵食生理實驗水前、第一週、第二週及停止餵食三天後，無論是 APTT、PT 或 TT，均無顯著差異。

西藥 Warfarin 1.5mg/Kg/day 餵食組，發現於餵食後第一週及、第二週均出現 APTT 及 PT 凝血時間延長，且有統計上的差異。但是此情形在西藥停止餵食三天後即回復到正常的數值(表二、表三)。

中藥餵食分三種不同劑量，研究發現，此三組無論經比較餵食中藥前與餵食後第一週、第二週及停止餵食三天後，其 APTT、PT 或 TT，均無顯著差異(表二、表三、表四)。

經檢測中藥加西藥餵食發現，無論是低劑量、中劑量或是高劑量的中藥加上西藥 Warfarin 同時餵食白兔時時，經檢測發現，APTT 及 PT 於第一週及第二週均明顯延長，且與餵食前相比較，有統計上的差異。但是此情況並未出現於 TT 的檢測(表四)。至於中西藥同時使用導致的凝血時間延長則在停藥三天後回復正常(表二、表三)。研究同時也發現，同時使用中藥與西藥 Warfarin 時，其所造成的凝血時間延長甚至大於單用西藥 Warfarin 所造成的凝血時間延長，並且於統計上有差別的意義。

肆、討論

從研究的數據顯示，中藥疏經活血湯服用並不會造成凝血時間的延長，但是當低、中、高劑量的疏經活血湯與西藥共同服用時，卻可造成凝血時間的延長，顯示中藥疏經活血湯的某些成分會加強西藥 Warfarin 的抑制凝血作用。

中藥疏經活血湯的成分中含有，當歸、白芍、生地黃、蒼朮、牛膝、陳皮、桃仁、威靈仙、川芎、防己、羌活、防風、白芷、龍膽、茯苓、生薑、甘草。其中當歸、川芎、桃仁三味藥為「活血化瘀」中藥，是否因此三藥造成抑制凝血的可能性較大。三味藥中，只有當歸及川芎曾經被報導有抑制凝血的作用，至於桃仁並沒有單獨報導影響凝血作用，但是含有桃仁的桃仁承氣湯則被報導有抑制凝血的作用(表一)。雖然疏經活血湯含有三種可能會影響血液凝集的作用，但是從研究結果中並未發現服用疏經活血湯會影響凝血作用，此結果與 Lo 於 1995 年發表(8)，白兔實驗中發現，單服當歸並不會影響 prothrombine time 的延長，但是併服當歸及 Wafarin 會加強延長 prothrombine time 的時間，作者並認為是因當歸的作用影響 Warfarin 的 pharmacodynamics 而非 pharmacokinetics 所致，此種結果似乎與我們觀察到的疏經活血湯作用有相近之處，然而疏經活血湯的實際藥物動力學機轉仍有必要進一步研究及了解。

臨床上中藥「疏經活血湯」被廣泛的使用於筋骨痠痛的患者，而這些患者通常是屬於較年長的族群，因此罹患心血管疾病的機會較大，所以同時服用到西藥 Warfarin 與中藥「疏經活血湯」的機會相對較大。因此建議未來服用西藥 Warfarin 的病患，應該避免同時服用中藥「疏經活血湯」，以免造成凝血異常而導致容易發生出血傾向。致於開刀患者是否須於事前停用中藥「疏經活血湯」？由於臨床上及研究數據都未發現服用中藥「疏經活血湯」會影響到凝血作用，因此對於正常用藥行為應無疑慮，但是如過慎重起見，建議要小心避免，以免造成不預期的出血傾向。

本研究結果將有助於未來臨床西醫師或中醫師的用藥參考，尤其是罹患心血管疾病需要服用西藥 Warfarin 的患者。

伍、結論與建議

中藥「疏經活血湯」單獨服用並不會造成凝抑制血作用，但是中藥「疏經活血湯」與西藥 Warfarin 併用，可加強西藥 Warfarin 抑制凝血的作用，此作用於停藥三天後可回復正常，因此臨床上，應避免「疏經活血湯」與 Warfarin 併用。

臨床使用中藥與西藥的交互作用研究有其重要性，建議中醫藥委員會為加強臨床用藥安全，可加強支持此方面的研究。

誌謝

本研究計畫承蒙行政院衛生署中醫藥委員會計畫編號 CCMP97-RD-042 提供經費贊助，使本計畫得以順利完成，特此誌謝。

陸、參考文獻

1. Furong, Q, Wang, G, Zhao, Y, Sun, H, Mao, G, Jiye, A, Jian, S. Effect of danshen extract on pharmacokinetics of theophylline in healthy volunteers. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 65(2):270-4, 2008.
2. Chan, TY. Interaction between warfarin and danshen (*Salvia miltiorrhiza*). *Annals of Pharmacotherapy*. 35(4):501-4, 2001.
3. Cheng, TO. Warfarin danshen interaction. *Annals Thoracic Surgery* 67: 894, 1999.
4. Vaes, L P. Chyka, P A. Interactions of warfarin with garlic, ginger, ginkgo, or ginseng: nature of the evidence. *Annals of Pharmacotherapy*. 34(12):1478-82, 2000.
5. Fan, C. Song, J. White, CM. A comparison of the hemostatic effects of notoginseng and yun nan bai yao to placebo control. *Journal of Herbal Pharmacotherapy*. 5(2):1-5, 2005.
6. Zahn, KA. Li, RL. Purssell, RA. Cardiovascular toxicity after ingestion of Herbal ecstasy. *Journal of Emergency Medicine*. 17:289-91. 1999.
7. 行政院衛生署中醫藥委員會中醫藥資訊網中草藥用藥安全中西藥交互作用查詢。 http://tcam.ccmp.gov.tw/meun_8_search.asp
8. Lo AC, Chan K, Yeung HH, Woo KS. Danggui (*Angelica sinenses*) affects the pharmacodynamics but not the pharmacokinetics of warfarin in rabbits. *European journal of Drug Metabolism & Pharmacokinetics*. 1995;20(1):55-60.

柒、圖、表

表一、(本資料來源為衛生署中醫藥委員會網站)(7)

中藥名	西藥學名	可能交互作用機轉	可能交互	
川芎	Anticoagulant	中藥具抗凝血作用	作用加成	
丹參	Warfarin	增加 INR，增加 PT/PTT。	丹參降低 Warfarin 的排除	
通草	Anticoagulant	中藥具抗凝血作用	作用加成	
澤瀉	Anticoagulant	中藥具抗凝血作用	作用加成	
薑黃	Antiplatelet	中藥含香豆素，可能加強抗血小板作用	作用加成	
當歸	Warfarin	增加 INR，廣泛瘀血。	當歸含 Coumarins	避免併用
白芷	Anticoagulant	中藥含香豆素，與西藥具加成作用	抗凝血作用加強	monitor INR
少腹逐瘀湯	Anticoagulant	中藥具抗凝血作用	作用加成	
生化湯	Anticoagulant	中藥具抗凝血作用	作用加成	
桃仁承氣湯	Anticoagulant	中藥具抗凝血作用	作用加成	
補陽還五湯	Anticoagulant	中藥具抗凝血作用	作用加成	monitor INR
血府逐瘀湯	Anticoagulant	中藥具抗凝血作用	作用加成	monitor INR

表二、APTT 各組實驗資料

APTT (Sec)	服藥前	第一周	第二周	停藥後三天
Control	14.2±0.5	13.0±1.4	14.2±1.9	11.2±0.3
Warfarin	15.0±0.8	23.9±3.9*	22.4±1.4*	13.6±0.9
疏經活血湯(低劑量)	14.9±1.9	13.4±1.7	13.2±0.8	11.9±1.4
疏經活血湯(中劑量)	14.8±0.7	12.6±0.8	13.3±1.0	13.0±0.8
疏經活血湯(高劑量)	13.5±1.8	11.9±0.9	12.7±1.5	12.7±1.6
Warfarin+疏經活血湯 (低劑量)	13.1±1.8	20.3±2.1*	17.9±3.8	14.2±1.2
Warfarin+疏經活血湯 (中劑量)	15.0±0.2	39.0±5.5*	28.3±3.3*	15.8±1.0
Warfarin+疏經活血湯 (高劑量)	14.0±0.2	34.2±8.2*	27.6±7.5*	16.4±1.2

*：經與服藥前比較 $P < 0.05$ #：經與服藥第一周比較 $P < 0.05$ @：經與服藥第二周比較 $P < 0.05$

表三、PT 各組實驗資料

PT (Sec)	服藥前	第一周	第二周	停藥後三天
Control	7.4±0.1	6.8±0.2	7.5±0.8	7.4±0.5
Warfarin	7.8±0.1	13.6±1.9*	11.6±0.3*	7.7±0.2
疏經活血湯(低劑量)	7.8±0.6	7.3±0.4	7.4±0.3	7.6±0.4
疏經活血湯(中劑量)	7.7±0.3	7.5±0.3	7.6±0.1	7.5±0.3
疏經活血湯(高劑量)	7.7±0.2	7.4±0.1	7.6±0.2	7.5±0.2
Warfarin+疏經活血湯 (低劑量)	7.8±0.6	16.7±4*	14.2±2*	7.7±0.6
Warfarin+疏經活血湯 (中劑量)	7.7±0.2	22.5±4.4*	24.7±5.8*	7.6±0.3
Warfarin+疏經活血湯 (高劑量)	7.4±0.1	24.4±4.*	22.7±4.2	7.5±0.2

*：經與服藥前比較 $P < 0.05$

#：經與服藥第一周比較 $P < 0.05$

@：經與服藥第二周比較 $P < 0.05$

表四、TT 各組實驗資料

TT (Sec)	服藥前	第一周	第二周	停藥後三天
Control	13.0±1.0	14.1±1.8	14.0±1.2	
Warfarin	13.2±1.3	14.5±3.1	12.5±1.7	13.4±1.8
疏經活血湯(低劑量)	13.2±0.7	13.6±1.2	12.6±1.1	13.2±0.8
疏經活血湯(中劑量)	14.3±1.1	14.3±0.5	12.0±1.1	13.4±0.4
疏經活血湯(高劑量)	13.8±2.1	13.0±1.8	13.8±0.8	13.4±1.2
Warfarin+疏經活血湯 (低劑量)	12.5±1.8	13.3±2.1	11.7±0.5	12.0±1.6
Warfarin+疏經活血湯 (中劑量)	12.9±1.0	13.8±2.5	13.0±1.5	13.2±2.0
Warfarin+疏經活血湯 (高劑量)	12.4±1.7	13.4±1.0	11.6±0.7	12.6±1.4

*：經與服藥前比較 $P < 0.05$