

复方苦参注射液联合伊班膦酸钠治疗多发性骨髓瘤骨痛的疗效观察^Δ

刘蕊^{1*}, 范宁建², 王英曼¹, 宋洁¹, 张岩¹, 聂秋明¹ (1. 华北理工大学附属医院肿瘤放化疗科, 河北唐山 063000; 2. 唐山市第二医院脊柱三科, 河北唐山 063000)

中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)04-0424-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.04.009

摘要 目的:探讨复方苦参注射液联合伊班膦酸钠治疗多发性骨髓瘤骨痛的临床疗效。方法:选取2018年10月至2020年10月华北理工大学附属医院收治的初治多发性骨髓瘤患者80例,通过随机数字表法分为治疗组40例和对照组40例。所有患者均给予硼替佐米、来那度胺及地塞米松方案治疗。在此基础上,对照组患者给予伊班膦酸钠治疗,治疗组患者给予复方苦参注射液联合伊班膦酸钠治疗。比较两组患者的近期疗效、疼痛评分、卡诺夫斯凯计分(KPS)、血清碱性磷酸酶(ALP)水平及不良反应发生情况。结果:治疗组患者的治疗总缓解率为95.0%(38/40),明显高于对照组的80.0%(32/40),差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组患者的KPS评分明显改善,疼痛评分、ALP水平明显降低,且治疗组患者的KPS评分、疼痛评分和ALP水平优于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗组患者的不良反应发生率为25.0%(10/40),略低于对照组的37.5%(15/40),但差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:复方苦参注射液联合伊班膦酸钠可治疗多发性骨髓瘤,能有效缓解患者骨痛,提高疗效和生活质量。

关键词 多发性骨髓瘤; 复方苦参注射液; 伊班膦酸钠; 骨痛

Efficacy of Compound Kushen Injection Combined with Sodium Ibandronate in the Treatment of Multiple Myeloma Bone Pain^Δ

LIU Rui¹, FAN Ningjian², WANG Yingman¹, SONG Jie¹, ZHANG Yan¹, NIE Qiuming¹ (1. Dept. of Chemoradiotherapy, Affiliated Hospital of North China University of Science and Technology, Hebei Tangshan 063000, China; 2. Dept. of Spinal Surgery, the Second Hospital of Tangshan, Hebei Tangshan 063000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the clinical efficacy of compound Kushen injection combined with sodium ibandronate in the treatment of multiple myeloma bone pain. **METHODS:** Totally 80 patients newly diagnosed with multiple myeloma admitted into the Affiliated Hospital of North China University of Science and Technology from Oct. 2018 to Oct. 2020 were selected and divided into treatment group(40 cases) and control group(40 cases) via random number table. All the patients were treated with bortezomib combined with lenalidomide and dexamethasone. On that basis, the control group was given sodium ibandronate, while the treatment group was given compound Kushen injection combined with sodium ibandronate. The short-term efficacy, pain score, KPS score, serum alkaline phosphatase(ALP) level and incidences of adverse drug reactions were compared between two groups. **RESULTS:** The total remission rate of treatment group was 95.0%(38/40), significantly higher than that of the control group(80.0%, 32/40), with statistically significant difference ($P<0.05$). After treatment, the KPS scores were significantly improved, the pain scores and ALP levels were significantly decreased both groups, while the KPS score, pain score and ALP level were better in the treatment group than in the control group, with statistically significant differences ($P<0.05$). The incidences of adverse drug reactions of the treatment group was 25.0%(10/40), lower than 37.5%(15/40) of the control group, the difference was not statistically significant($P>0.05$). **CONCLUSIONS:** Compound Kushen injection combined with sodium ibandronate can treat multiple myeloma, which can effectively relieve patients' bone pain, improve clinical efficacy and life quality.

KEYWORDS Multiple myeloma; Compound Kushen injection; Sodium ibandronate; Bone pain

多发性骨髓瘤是起源于骨髓浆细胞恶性克隆的血液系统肿瘤,主要临床表现包括骨痛和肾功能损害,严重影响患

者的生活质量。伊班膦酸钠为第3代含氮双膦酸盐,可减轻肿瘤患者骨转移所致骨痛并降低骨不良事件发生率,已被广泛应用于多发性骨髓瘤患者。复方苦参注射液为纯中药提取的抗肿瘤制剂,临床研究结果表明,该药具有抗肿瘤、止痛

^Δ 基金项目:河北省中医药管理局科研计划项目(No. 2019170)

* 主治医师。研究方向:肿瘤学。E-mail:410172715@qq.com

作用,且无肾毒性^[1-5]。复方苦参注射液联合双磷酸盐治疗实体瘤骨转移引起的骨痛具有明显疗效^[6-8]。但对于血液肿瘤,尤其是多发性骨髓瘤疗效的研究较少。本研究在此基础上探讨复方苦参注射液联合伊班膦酸钠治疗多发性骨髓瘤骨痛的临床疗效,以期是多发性骨髓瘤的支持治疗提供新方向。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取 2018 年 10 月至 2020 年 10 月于华北理工大学附属

医院住院初治的多发性骨髓瘤患者 80 例。患者均符合世界卫生组织关于多发性骨髓瘤的诊断标准,且自愿参加本研究,本研究经医院伦理委员会批准。纳入标准:符合《中国多发性骨髓瘤诊治指南(2020 年修订)》中的诊断依据;初诊患者;未经过相关治疗。排除标准:合并其他血液系统疾病者;伴多器官功能衰竭者;合并严重感染者。通过随机数字表采用简单随机分组方法分为治疗组 and 对照组,各 40 例。两组患者年龄、性别、免疫分型和国际分期系统(ISS)临床分期等资料相似,具有可比性,见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较
Tab 1 Comparison of general information between two groups

组别	年龄/($\bar{x}\pm s$,岁)	性别(男性/女性)/例	免疫分型/例				ISS 临床分期/例		
			IgG 型	IgA 型	IgD 型	轻链型	I 期	II 期	III 期
治疗组($n=40$)	61.55 $\pm$ 11.50	24/16	12	16	2	10	10	14	16
对照组($n=40$)	60.00 $\pm$ 8.43	25/15	11	15	3	11	9	16	15
t/χ^2	0.687	0.053	0.061	0.053	0.213	0.065	0.069	0.213	0.053
P	0.494	0.818	0.805	0.818	0.644	0.799	0.793	0.644	0.818

1.2 方法

两组患者均采用 VRD 方案治疗,具体用药:硼替佐米 1.3 mg/m²,分别于第 1、4、8 和 11 日皮下注射;地塞米松 40 mg,分别于第 1、4、8 和 11 日静脉滴注;来那度胺 25 mg,于第 1—21 日口服。对照组患者在此基础上给予伊班膦酸钠注射液[规格:2 mL:2 mg(按 C₉H₂₃NO₇P₂ 计)]4 mg 静脉滴注,每 4 周给药 1 次。治疗组患者在对照组基础上加用复方苦参注射液(规格:每支装 5 mL)20 mL 静脉滴注,1 日 1 次,每 4 周为 1 个疗程。2 个疗程后评价疗效。

1.3 观察指标

(1)疼痛评估:疼痛程度采用数字评分法(NRS)。0 分为无疼痛,1~3 分为轻度疼痛,4~6 分为中度疼痛,7~10 分为重度疼痛。(2)体力状况变化评价:以卡诺夫斯凯计分(KPS)评估治疗组、对照组患者生活质量改善情况。(3)血清碱性磷酸酶水平变化:抽取患者外周静脉血 3 mL,通过离心(3 000 r/min,离心半径 10 cm)得到血清,采用全自动生化分析仪及其配套试剂,检测样本中血清碱性磷酸酶的浓度。通过测定两组患者治疗前后血清碱性磷酸酶水平,比较其降低情况。(4)不良反应:主要包括血液学毒性(血象降低、肝肾功能损害)、消化道反应(恶心、呕吐、便秘及腹泻)和其他反应如发热、皮疹等。

1.4 疗效评定标准

根据国际骨髓瘤工作组的疗效评判标准,完全缓解(CR):血清和尿的免疫固定电泳均为阴性;非常好的部分缓解(VGPR):蛋白电泳的检测方法检测不到 M 蛋白,但血清和尿免疫固定电泳仍为阳性;部分缓解(PR):血清 M 蛋白减少 $\geq$ 50%,24 h 尿 M 蛋白水平降低 $\geq$ 90%或降至<200 mg/24 h;疾病稳定(SD):血清 M 蛋白水平降低未达到 PR 标准,升高未达到疾病进展(PD)标准;PD:血清 M 蛋白升高绝对值 $\geq$ 5 g/L,尿 M 蛋白升高绝对值 $\geq$ 200 mg/24 h,或出现新的病变。总有效率(ORR)=PR 率+VGPR 率+CR 率。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计软件包进行统计学处理,疼痛评分、KPS 评分等计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,进行 t 检验;近期疗效、不

良反应等计数资料采用例、率(%)表示,进行 χ^2 检验; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 近期疗效

治疗组患者的治疗总缓解率为 95.0%(38/40),明显高于对照组(80.0%,32/40),差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组患者近期疗效比较

Tab 2 Comparison of short-term efficacy between two groups						
组别	CR/例	VGPR/例	PR/例	SD/例	PD/例	ORR/(%) (例)
治疗组($n=40$)	16	10	12	1	1	95.0(38)
对照组($n=40$)	13	6	13	6	2	80.0(32)
χ^2	0.487	1.250	0.058	3.914	0.346	4.114
P	0.485	0.264	0.809	0.018	0.556	0.042

2.2 疼痛评分、KPS 评分及 ALP 水平

两组患者治疗后的 KPS 评分均较治疗前明显升高,疼痛评分及 ALP 水平均明显降低;且治疗组患者的疼痛评分、KPS 评分及 ALP 水平优于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 3 两组患者治疗前后疼痛评分、KPS 评分及 ALP 水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 3 Comparison on pain scores, KPS scores and ALP levels between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)				
组别	时间	疼痛评分/分	KPS 评分/分	ALP/(U/L)
治疗组($n=40$)	治疗前	6.72 $\pm$ 1.01	65.25 $\pm$ 5.06	186.82 $\pm$ 54.12
	治疗后	2.52 $\pm$ 0.71 ^Δ	82.75 $\pm$ 10.37 ^Δ	113.90 $\pm$ 31.05 ^Δ
对照组($n=40$)	治疗前	6.52 $\pm$ 0.87	64.5 $\pm$ 5.52	187.85 $\pm$ 59.87
	治疗后	3.70 $\pm$ 1.62 ^Δ	73.75 $\pm$ 9.78 ^Δ	137.70 $\pm$ 41.72 ^Δ

注:与本组治疗前比较,^Δ $P<0.05$;与对照组治疗后比较,[▲] $P<0.05$
Note: vs. this group before treatment, ^Δ $P<0.05$; vs. the control group after treatment, [▲] $P<0.05$

2.3 不良反应

两组患者主要不良反应均表现为血液学毒性、消化道反应及发热。两组患者均无肾功能损害、皮疹发生。治疗组患者的不良反应发生率为 25.0%(10/40),低于对照组的 37.5%(15/40),但差异无统计学意义($P>0.05$),见表 4。

表4 两组患者不良反应发生情况比较

Tab 4 Comparison of incidences of adverse drug reactions between two groups

组别	白细胞 减少/例	血红蛋白 降低/例	血小板 减少/例	肝功能损 害/例	胃肠道 反应/例	发热/ 例	合计/例 (%)
治疗组(n=40)	0	1	3	1	3	2	10(25.0)
对照组(n=40)	2	2	4	2	3	2	15(37.5)
χ^2	2.051	0.346	0.157	0.346	0.000	0.000	1.455
P	0.152	0.556	0.692	0.556	1.000	1.000	0.228

3 讨论

多发性骨髓瘤的疾病特征为病程中伴多发扁平骨破坏、严重骨痛,甚至出现病理性骨折,影响患者生活质量^[9]。化疗及免疫治疗有效者能有效减轻骨痛,但血液学不能完全缓解者的骨痛持续存在。由于镇痛支持治疗方面的研究有限,目前常规的治疗措施为吗啡类药物镇痛,长时间应用可导致多种不良反应,如恶心、便秘和精神异常等,因患者抵触吗啡类药物、自行减量或停药会导致镇痛效果不足,从而降低患者依从性,影响治疗效果。因此,如何加强多发性骨髓瘤患者骨痛支持治疗已经成为临床研究热点。因多发性骨髓患者多为高龄患者,基础脏器功能差,中西医结合治疗方式在该类人群中具有重要应用价值。

伊班膦酸钠通过改变破骨细胞骨架结构,抑制破骨细胞聚集,从而减轻骨痛。研究结果表明,伊班膦酸钠治疗骨肿瘤性癌性疼痛疗效满意^[10-11]。与第1、2代双磷酸盐相比,伊班膦酸钠的肾脏不良事件发生率,且能显著减少多发性骨髓瘤患者骨相关事件发生^[12]。

复方苦参注射液为纯中药提取的抗肿瘤中药注射剂,临床研究结果证实其具有抗肿瘤和镇痛的双重作用。该药含有苦参碱、脱氧苦参碱和氧化苦参碱等多种抗肿瘤活性成分,被广泛用于恶性肿瘤的辅助放化疗和止痛治疗,效果良好且无肾毒性^[13-15]。关于其作用机制,有研究报道,复方苦参注射液可抑制细胞周期调节蛋白和DNA修复的蛋白水平,提高DNA双链断裂基因蛋白水平,诱导宫颈癌细胞凋亡^[16]。另外,Gao等^[17]的研究结果发现,复方苦参注射液可通过MMP2、MYC、CASP3和REG1A等靶点以及抑制葡萄糖、氨基酸代谢途径发挥抗肝癌作用。动物实验结果发现,复方苦参注射液可通过减少肿瘤组织中的血管生成来抑制小鼠肝癌细胞生长^[18];并通过抑制磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶B、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白和Janus激酶/信号转导与转录激活子等信号通路,起到治疗胃癌和肝癌的作用^[19-20];亦可通过过氧化物氧化还原酶/活性氧簇/硫氧还蛋白-1(Prdxs/ROS/Trx1)信号通路在急性白血病的治疗中发挥重大作用^[21]。

本研究结果显示,治疗组方案在改善近期疗效的同时能提高患者的生活质量,减少不良反应,与汪晓丹^[22]在非小细胞肺癌中观察到的结果一致,对于目前临床治疗以及未来相关研究提供了有价值的依据。但复方苦参注射液在多发性骨髓瘤中的具体作用机制尚不清楚,有待于进一步研究。因本研究样本量较小,后续将扩大样本量并进行深入的机制研究,为多发性骨髓瘤的治疗开辟新的途径。

综上所述,复方苦参注射液联合伊班膦酸钠治疗多发性骨髓瘤,能有效缓解患者骨痛,提高生活质量,具有良好的临床疗效和安全性。

参考文献

- [1] 李华华,杨峰,裴俊文,等.杨峰教授在清热解毒理论指导下运用复方苦参注射液治疗恶性肿瘤经验[J].中医研究,2021,34(7):74-76.
- [2] 曾经章,杨勤,谢汝佳,等.复方苦参注射液对原发性肝癌合并肝损伤和癌性疼痛的治疗效果[J].贵州医科大学学报,2021,46(1):67-71.
- [3] 王珍珍.复方苦参注射液联合盐酸羟考酮对肺癌疼痛的效果研究[J].海峡药学,2019,31(2):132-133.
- [4] 赵雅玮,许广丽,梁靓,等.复方苦参注射液联合盐酸吗啡缓释片治疗中重度癌痛的临床疗效研究[J].药学与临床研究,2019,27(1):43-45.
- [5] 李德辉,苏伊璠,范焕芳,等.针刺联合复方苦参注射液治疗胃癌疼痛的临床研究[J].上海针灸杂志,2021,40(4):406-410.
- [6] 段广超,李源.复方苦参注射液治疗前列腺癌骨转移的疗效观察[J].癌症进展,2019,17(5):555-558.
- [7] 李菲菲.复方苦参注射液治疗骨转移癌性疼痛的临床效果研究[J].中国现代药物应用,2021,15(2):130-132.
- [8] 韩涛,谢雁鸣,刘垲,等.基于医院信息系统数据对骨恶性肿瘤真实世界临床特征与联合用药研究[J].时珍国医国药,2020,31(11):2701-2704.
- [9] Medical Masterclass Contributors, FIRTH J. Haematology: multiple myeloma[J]. Clin Med (Lond), 2019, 19(1): 58-60.
- [10] WANG G S, CHEN J Y, MA R F, et al. Effects of zoledronic acid and ibandronate in the treatment of cancer pain in rats with lung cancer combined with bone metastases[J]. Oncol Lett, 2018, 16(2): 1696-1700.
- [11] HAN J H, HAN L, ZHANG L, et al. Comparison of clinical effect in treatment of bone tumor between zoledronic acid needle and ibandronate needle[J]. Pak J Pharm Sci, 2018, 31(4 Special): 1683-1686.
- [12] GENG C J, LIANG Q, ZHONG J H, et al. Ibandronate to treat skeletal-related events and bone pain in metastatic bone disease or multiple myeloma: a meta-analysis of randomised clinical trials[J]. BMJ Open, 2015, 5(6): e007258.
- [13] YANG X W, ZHAO X Y, WANG A A. Compound Kushen Injection for multiple myeloma: a protocol of systematic review and meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(50): e18257.
- [14] AO M, XIAO X, LI Q S. Efficacy and safety of Compound Kushen Injection combined with chemotherapy on postoperative Patients with breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(3): e14024.
- [15] CHEN H W, YAO X J, LI T, et al. Compound Kushen Injection combined with platinum-based chemotherapy for stage III/IV non-small cell lung cancer: a meta-analysis of 37 RCTs following the PRISMA guidelines[J]. J Cancer, 2020, 11(7): 1883-1898.
- [16] CUI J, QU Z P, HARATA-LEE Y, et al. Cell cycle, energy metabolism and DNA repair pathways in cancer cells are suppressed by Compound Kushen Injection[J]. BMC Cancer, 2019, 19(1): 103.
- [17] GAO L, WANG K X, ZHOU Y Z, et al. Uncovering the anticancer mechanism of Compound Kushen Injection against HCC by integrating quantitative analysis, network analysis and experimental validation[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 624.
- [18] WANG H Y, HU H Y, RONG H, et al. Effects of Compound Kushen Injection on pathology and angiogenesis of tumor tissues[J]. Oncol Lett, 2019, 17(2): 2278-2282.

- [19] ZHOU W, WU J R, ZHU Y L, et al. Study on the mechanisms of Compound Kushen Injection for the treatment of gastric cancer based on network pharmacology[J]. BMC Complement Med Ther, 2020, 20(1): 6.
- [20] YANG Y, SUN M Y, YAO W B, et al. Compound Kushen Injection relieves tumor-associated macrophage-mediated immunosuppression through TNFR1 and sensitizes hepatocellular carcinoma to sorafenib[J]. J Immunother Cancer, 2020, 8(1): e000317.
- [21] JIN Y X, YANG Q, LIANG L, et al. Compound Kushen Injection suppresses human acute myeloid leukaemia by regulating the Prdxs/ROS/Trx1 signalling pathway[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2018, 37(1): 277.
- [22] 汪晓丹. 复方苦参注射液联合伊班膦酸钠治疗非小细胞肺癌骨转移所致疼痛的效果探析[J]. 当代医药论丛, 2019, 17(5): 174-175. (收稿日期:2021-05-13 修回日期:2021-08-07)

(上接第 423 页)

谢可能有其他机制的参与。硝苯地平血浆蛋白结合率为 92%~98%, 丁苯酞可能与硝苯地平竞争血浆蛋白结合位点从而增加硝苯地平的游离药物浓度, 由于肝脏只能摄取游离的药物进行代谢, 因此硝苯地平游离浓度的升高可能导致其代谢加快。但实验结果表明, 丁苯酞在体外并不能影响硝苯地平的蛋白结合率。值得注意的是, 丁苯酞在体内的代谢产物多达 49 种, 血浆中的主要代谢物分别为 3-OH-NBP、M286-8 和 M284-2^[25], 其主要代谢物 3-OH-NBP 的血浆蛋白结合率约为 80%^[23]。丁苯酞代谢物对硝苯地平的蛋白结合率的影响仍需进一步探究。

参考文献

- [1] 张海洋, 袁梅, 彭慧. 艾地苯醌联合丁苯酞对老年血管性痴呆患者氧化应激损伤和 MMSE 评分、ADL-R 评分的影响[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(15): 3625-3628.
- [2] 薛静, 张杰, 高晓宇, 等. 丁苯酞软胶囊联合多奈哌齐治疗对帕金森综合征患者临床效果、认知功能及日常生活能力的影响[J]. 解放军医药杂志, 2021, 33(5): 97-100.
- [3] WANG S, MA F, HUANG L J, et al. DL-3-n-Butylphthalide (NBP): a promising therapeutic agent for ischemic stroke[J]. CNS Neurol Disord Drug Targets, 2018, 17(5): 338-347.
- [4] CHEN X Q, QIU K, LIU H, et al. Application and prospects of butylphthalide for the treatment of neurologic diseases[J]. Chin Med J (Engl), 2019, 132(12): 1467-1477.
- [5] XU Z Q, ZHOU Y, SHAO B Z, et al. A systematic review of neuroprotective efficacy and safety of DL-3-N-butylphthalide in ischemic stroke[J]. Am J Chin Med, 2019, 47(3): 507-525.
- [6] TAN Z F, ZHAO Y, YANG W Y, et al. Efficacy and safety of adherence to dl-3-n-butylphthalide treatment in patients with non-disabling minor stroke and TIA-analysis from a nationwide, multicenter registry[J]. Front Neurol, 2021, 12: 720664.
- [7] QIAN Y, LYU Y, JIANG M H, et al. Human urinary kallidinogenase or edaravone combined with butylphthalide in the treatment of acute ischemic stroke[J]. Brain Behav, 2019, 9(12): e01438.
- [8] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 国家卫生健康委办公厅关于印发中国脑卒中防治指导规范(2021 年版)的通知: 国卫办医函[2021]468 号[EB/OL]. (2021-08-31)[2021-12-24]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s3593/202108/50e4071a86df4bfd9666e9ac2aaac605.shtml>.
- [9] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 缺血性卒中基层诊疗指南(2021 年)[J]. 中华全科医师杂志, 2021, 20(9): 927-946.
- [10] 《中国脑卒中防治报告》编写组. 《中国脑卒中防治报告 2019》概要[J]. 中国脑血管病杂志, 2020, 17(5): 272-281.
- [11] 赵秋兰, 邢金梅, 崔秀卿, 等. 氨氯地平联合丁苯酞治疗老年高血压病合并急性脑梗死的效果观察[J]. 中国医院用药评价与分析, 2019, 19(6): 705-707, 710.
- [12] 刘健羽, 王维平. 丁苯酞联合尼卡地平对脑动脉瘤血管栓塞术后脑血管痉挛的临床效果[J]. 实用癌症杂志, 2019, 34(10): 1656-1658.
- [13] 杨秀岭, 郭利, 张志清, 等. 丁苯酞对大鼠体内硝苯地平药动学的影响研究[J]. 中国药房, 2012, 23(21): 1954-1956.
- [14] WANG W P, LI P Y, FANG M N, et al. SFC-MS/MS method for simultaneous determination of nimodipine and 3-n-butylphthalide in beagle plasma: application to pharmacokinetic interaction study[J]. Bioanalysis, 2020, 12(21): 1509-1519.
- [15] MEHLUM M H, LIESTØL K, KJELDSEN S E, et al. Blood pressure variability and risk of cardiovascular events and death in patients with hypertension and different baseline risks[J]. Eur Heart J, 2018, 39(24): 2243-2251.
- [16] WANG X, WANG F, CHEN M Z, et al. Twenty-four-hour systolic blood pressure variability and renal function decline in elderly male hypertensive patients with well-controlled blood pressure[J]. Clin Interv Aging, 2018, 13: 533-540.
- [17] NARDIN C, RATTAZZI M, PAULETTO P. Blood pressure variability and therapeutic implications in hypertension and cardiovascular diseases[J]. High Blood Press Cardiovasc Prev, 2019, 26(5): 353-359.
- [18] 谢昊, 李长清. 脑梗死患者血压管理与血压变异性研究进展[J]. 现代医药卫生, 2018, 34(19): 3005-3008.
- [19] 孟强, 刘克辛. 转运体介导药物相互作用的研究现状及展望[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2021, 26(8): 876-888.
- [20] CHOI J S, CHOI I, CHOI D H. Effects of pioglitazone on the pharmacokinetics of nifedipine and its main metabolite, dehydronifedipine, in rats[J]. Eur J Drug Metab Pharmacokinet, 2016, 41(3): 231-238.
- [21] LEE C K, CHOI J S, CHOI D H. Effects of HMG-CoA reductase inhibitors on the pharmacokinetics of nifedipine in rats: possible role of P-gp and CYP3A4 inhibition by HMG-CoA reductase inhibitors[J]. Pharmacol Rep, 2015, 67(1): 44-51.
- [22] DORABABU M, NISHIMURA A, PRABHA T, et al. Effect of cyclosporine on drug transport and pharmacokinetics of nifedipine[J]. Biomed Pharmacother, 2009, 63(9): 697-702.
- [23] DIAO X X, ZHONG K, LI X L, et al. Isomer-selective distribution of 3-n-butylphthalide (NBP) hydroxylated metabolites, 3-hydroxy-NBP and 10-hydroxy-NBP, across the rat blood-brain barrier[J]. Acta Pharmacol Sin, 2015, 36(12): 1520-1527.
- [24] 毛俊, 刘慧茹, 王浩浩, 等. 甘草酸对体内硝苯地平药代动力学的影响[J]. 药物分析杂志, 2020, 40(11): 2010-2016.
- [25] DIAO X X, DENG P, XIE C, et al. Metabolism and pharmacokinetics of 3-n-butylphthalide (NBP) in humans: the role of cytochrome P450s and alcohol dehydrogenase in biotransformation[J]. Drug Metab Dispos, 2013, 41(2): 430-444.
- [26] 赵芊, 扈金萍, 江骥, 等. 丁苯酞与人和大鼠肝 CYP450 同工酶的相互作用[J]. 药学报, 2015, 50(5): 541-546. (收稿日期:2021-11-09 修回日期:2021-12-24)