

## 生姜合并华法林致 INR 升高 2 例报道及文献回顾

丁征<sup>1</sup>, 张炎<sup>1</sup>, 曾丽华<sup>2</sup>, 陈星伟<sup>1</sup>, 郑英丽<sup>1\*</sup>

(1. 中国医学科学院阜外医院 药剂科, 北京 100037; 2. 中国医学科学院阜外医院 心外科 9 区, 北京 100037)

**【摘要】目的:** 探讨生姜对华法林抗凝作用的影响、作用机制和处理方法。**方法与结果:** 病例回顾: 1 例 62 岁的患者长期服用华法林并稳定维持剂量, 开始每日合并 9g 生姜 1 月后查 INR 值升至 4.41, 就诊抗凝门诊后停用生姜, 后根据 INR 值逐步调整华法林剂量至原来水平; 另 1 例 70 岁患者长期服用稳定维持剂量的华法林抗凝治疗, 食用醋泡姜 1 周后 INR 升至 4.59, 停用醋泡姜后逐渐调整华法林剂量至原来水平。**结论:** 生姜与华法林相互作用机制尚不明确, 本研究及文献回顾显示华法林与生姜相互作用为“很可能”。当长期服用华法林的患者需要生姜补充替代治疗时, 推荐抗凝门诊药师根据食用生姜的量和疗程判断可能发生相互作用的严重程度, 加强监测 INR 值, 必要时调整华法林剂量, 从而为临床实践提供指导。

**【关键词】** 华法林; 生姜; 相互作用; 抗凝门诊

**【中图分类号】** R969

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2017)03-0067-03

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2017.03.017

## Interaction between Warfarin and Ginger Observed in Our Anticoagulation Clinic: Case Report and Literature Review

DING Zheng<sup>1</sup>, ZHANG Yan<sup>1</sup>, ZENG Li-hua<sup>2</sup>, CHEN Xing-wei<sup>1</sup>, ZHENG Ying-li<sup>1\*</sup>

(1. Department of Pharmacy, Fuwai hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100037, China; 2. The Ninth ward, Fuwai hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100037, China)

**【Abstract】 Objective:** To explore the interaction mechanisms and treatment strategy between ginger and warfarin. **Methods and Results:** Case summary: A 62-year-old patient had received stable long-term warfarin therapy. INR value increased to 4.41 after she started to take three pieces of ginger daily for 1 month. She stopped taking ginger and the needed dosage of warfarin fell to the previous dosage after consulting anticoagulation clinic. Another 70-year-old woman had taken long-term warfarin with a stable maintenance dose. She began to take vinegar ginger and INR value increased to 4.59. Then she stopped taking vinegar ginger and the needed dose of warfarin fell to the previous dosage. The interaction mechanisms between ginger and warfarin were unknown. Based on our case reports and literature review, interaction between warfarin and ginger was defined as probable. **Conclusion:** When patients receiving long-term warfarin need take ginger as complementary and alternative therapy, we recommend that pharmacists working at anticoagulation clinic should judge the intensity of the interaction based on ginger dosage and duration and intensify surveillance and adjust the warfarin doses when necessary to provide guidance for clinical practice.

**【Key words】** Warfarin; ginger; interaction; anticoagulation clinic

华法林自 1954 年批准用于临床以来, 已经成为最常用的口服抗凝药物, 但其治疗窗窄, 个体化差异大, 食物、药物相互作用多。尽管合并用药有可能增加华法林出血或血栓的风险, 但在实际治疗过程中包括中草药在内的补充和替代治疗仍应用广泛。自古生姜既是一味常用药, 也是常用的食疗佳

品, 嫩姜多作为日常调料使用, 入药治病多用老姜, 可温中散寒, 回阳通脉, 燥湿消痰<sup>[1]</sup>, 但很少有关于生姜的药物相互作用的研究。一些体外研究证实生姜提取物可抑制血小板聚集<sup>[1-6]</sup>。

本研究报道了 2 例华法林合并生姜引起 INR 异常升高的典型案例, 并回顾了国内外相关病例的报

[收稿日期] 2017-01-23

[作者简介] 丁征, 女, 1987 年, 硕士, 药师; Tel: (010) 88322536; E-mail: 409883075@qq.com

[通讯作者] \* 郑英丽, 女, 硕士, 主任药师; Tel: (010) 88322511; E-mail: zhengyl1625@sina.com

道和研究,总结了医师和药师如何前瞻性地处理华法林治疗期间,合用生姜时的临床问题。

## 1 病例报告

患者,女,62岁,因阵发性房颤长期每周服用华法林 26.25 mg 抗凝治疗,INR 稳定在 1.8~3.0 之间。患者 8 月 16 日查 INR 值为 4.41,自行调整华法林剂量为每周 21 mg。8 月 23 日查 INR 值为 3.51,就诊抗凝门诊咨询。问诊患者有无饮食、合并用药和疾病状态的变化,患者诉自 7 月 17 日每日晨起口含并食用生姜 3 片(约 9g),药师考虑 INR 升高为生姜与华法林之间相互作用引起,建议停用生姜、华法林停药 2 d 后调整为每周 26.25mg,患者遵医嘱服药。9 月 1 日,患者 INR 值降为 2.37。

患者,男,70 岁,于 18 年前行二尖瓣机械瓣置换术,合并房颤、2 型糖尿病。患者长期服用华法林每周 26.25 mg,INR 稳定在 1.8~3.0 之间。9 月 7 日查 INR 值为 4.59,9 月 8 日复查 INR 值为 4.28,就诊抗凝门诊。问诊患者后排除合并用药和疾病状态的变化,但近期早晨开始服用醋泡生姜(生姜切片,倒入醋没过生姜,盖上保鲜膜 1 周后食用),药师考虑为生姜引起的药物相互作用,建议停用华法林 2 d,9 月 10 日 INR 值降为 2.54,华法林剂量调整为每周 15.75 mg,此后患者自行停食醋泡姜,5 d 后复查 INR 为 1.69,建议增加华法林剂量至原剂量。

## 2 文献回顾

生姜具有抗炎、解痉、抗血小板活性<sup>[7]</sup>,但药理学研究表明生姜不会影响华法林的抗凝效果<sup>[8]</sup>。通常认为生姜与华法林的相互作用是基于体外生姜对血小板聚集的抑制,但体外研究的结果不能简单延伸到临床<sup>[9]</sup>。

一项针对 8 个健康男性受试者的随机、双盲、安慰剂对照研究显示 2g 干姜不影响血小板功能,推断可能姜对血栓素合成酶活性的影响是剂量依赖性的,或只有新鲜的姜才会影响血小板功能<sup>[11]</sup>。宓庆梅等<sup>[12]</sup>比较了在生姜液(生姜 1g)保护下患病组(服用华法林者,  $n=32$ )和对照组( $n=32$ )的富血小板血浆(PRP)在 ADP 等致聚剂诱导的血小板聚集率,结果显示生姜液的浓度越高对血小板的保护作用越强,且服用华法林的患病组血小板聚集率下降更明

显,机制为生姜通过抑制环氧化酶活性抑制血小板聚集。这两项研究针对生姜对血小板功能的影响进行了探讨,所得结论并不一致,可能是例数较少或姜量不一致导致(前一项研究为干姜,后一项研究为生姜液),因此研究的准确性有待商榷。

另一项针对 171 例成人服用华法林合并补充替代治疗的前瞻性、纵向研究中<sup>[13]</sup>,评估了患者 16 周内自我报告的出血情况和 INR 值,结果显示生姜与患者自我报告的出血事件增加独立相关( $OR$  3.20; 95%  $CI$ : 2.42~4.24),但生姜合并华法林不会显著增加 INR 值。值得注意的是不同患者食用的生姜量通常各不相同,且未必能获得相应的数据资料。该研究中未显示合并使用姜的患者例数,也不明确食用的生姜量,因此对于生姜引起出血增加和不影响 INR 的判断并不准确。

Jiang 等<sup>[14]</sup>对 12 名健康受试者的随机、交叉研究中,受试者分为连续 7 d 食用生姜胶囊组(tid、每次 3 粒,每粒生姜胶囊包含相当于 400 mg 的生姜粉)、银杏制剂组(tid、每次 2 粒)和无用药组,第 7 d 给予 25 mg 单剂量的华法林,之后受试者继续食用生姜/银杏制剂 7 d。比较 3 组受试者在服用华法林前 2 天、前 1 天、当天、服药后第 1、2、3、4、5、6 天华法林的药代动力学和 INR 值差异,结果显示食用生姜胶囊未显著影响健康志愿者中华法林的药代动力学和药效动力学。但该研究的受试者数量少,分组结果差异是否有统计学意义尚有待商榷;3 组 INR 值无显著性差异不能完全说明药效学的差异;服姜组的日剂量为 3.6 g,也明显低于本研究中两例患者服用姜的用量。

国内尚未有生姜与华法林相互作用的个案报道。Kruth 等<sup>[10]</sup>报道了 1 例 76 岁女性患者因房颤长期服用苯丙香豆素,INR 维持稳定在 2.0~3.0 之间,合并二尖瓣关闭不全、高血压、慢性心衰和骨质疏松;在每天食用未知量的干姜片 and 姜粉茶几周后,出现鼻出血和 INR 的显著升高,入院时 INR > 10,予维生素  $K_1$  后 INR 降至正常,建议患者停食姜,并重新开始原来剂量的苯丙香豆素至 INR 保持稳定。作者根据 Naranjo 不良反应可能性评分将苯丙香豆素与生姜的相互作用定义为“很可能”。

使用 Micromedex 数据库查询,显示生姜合并华法林可能增加出血风险,相互作用程度为中等,证据级别为良好。可能的机制是生姜增加了抗血小

板作用,同时有可能抑制血栓素 B<sub>2</sub> 的生成和抑制血栓素合成酶,增加前列环素的水平。使用 Lexi-Comp online 医药信息数据库查询生姜与华法林之间的相互作用,结果未显示出关于二者相互作用机制的研究和病例报道,仅笼统地提示当合并有抗凝或抗血小板药理作用的中草药时,有可能增加出血风险,建议谨慎使用。Ge 等<sup>[15]</sup>回顾了中草药与华法林相互作用的临床证据,定义生姜与华法林相互作用程度为可能。

### 3 讨论

目前仅有上述 1 例食用姜几周引起 INR 值升高的病例报告<sup>[16]</sup>,但该病例中食用的为干姜片和姜茶粉,值得注意的是文中没有姜的日剂量。本研究可以明确生姜与华法林之间相互作用的原因在于:

① 2 例患者合并症少,合并药物简单,在 INR 稳定的情况下开始规律食用大量生姜,期间未合并其他新的药物,引起 INR 值的异常升高后停用生姜,INR 恢复至目标范围;② 2 例患者均服用大量天然生姜,成分也更复杂;③ 2 例患者食用生姜时间较长,因华法林半衰期长,达到稳态需要 5~7 d 的时间。

随着补充替代医学的应用和普及,选择包括草药在内的传统中医治疗手段的患者逐年增加,约 40% 的心血管疾病或卒中患者在服用西药时合并草药<sup>[17]</sup>,明确该如何安全使用草药和如何降低可能的风险是服用草药获益最大化的先决条件。关于草药相互作用的报道远远不足,即使有,通常也缺失了一些重要内容,因此需要更多有质量的案例或血药浓度监测研究进一步确证相互作用。

药物和食物是引起华法林不良事件的主要原因,因此明确可能与华法林发生相互作用的草药很有很重要的临床意义。此外,传统药物与植物提取物有很大差别,前者包含多种生物活性化合物,多种成分导致相互作用的可能性增加;无论是姜粉、生姜、熟姜或是干姜,对血小板功能的抑制都应该是剂量依赖性的,不同国家和地区偏食的量也大不相同。

基于目前已知的报道和证据,建议药师得知患者可能将食用大量姜(Micromedex 提示每日服用的干姜超过 4 g 或生姜根超过 15 g,但中国人群的阈剂量有待确定)时,嘱开始食用后加强监测 INR 值,若 INR 值升高,可调整华法林的剂量,从而尽量避免不良事件的发生。

### 【参考文献】

- [1] 李素民,杨秀岭,赵智,等.干姜和生姜药理研究进展[J].中草药,1999,30(6):471-473.
- [2] Koo KL, Ammit AJ, Tran VH, et al. Gingerols and related analogues inhibit arachidonic acid-induced human platelet serotonin release and aggregation[J]. Thromb Res, 2001, 103(5): 387-397.
- [3] Srivastava KC. Isolation and effects of some ginger components of platelet aggregation and eicosanoid biosynthesis[J]. Prostaglandins Leukot Med, 1986, 25(2-3): 187-198.
- [4] Srivastava KC. Aqueous extracts of onion, garlic and ginger inhibit platelet aggregation and alter arachidonic acid metabolism[J]. Biomed Biochim Acta, 1984, 43(8-9): 335-346.
- [5] Suekawa M, Yuasa K, Isono M, et al. Pharmacological studies on ginger. IV. Effect of (6)-shogaol on the arachidonic cascade[J]. Nippon Yakurigaku Zasshi, 1986, 88(4): 263-269.
- [6] Srivas KC. Effects of aqueous extracts of onion, garlic and ginger on platelet aggregation and metabolism of arachidonic acid in the blood vascular system: in vitro study[J]. Prostaglandins Leukot Med, 1984, 13(2): 227-235.
- [7] Ali BH, Blunden G, Tanira MO, et al. Some phytochemical, pharmacological and toxicological properties of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe): a review of recent research[J]. Food Chem Toxicol, 2008, 46(2): 409-420.
- [8] Jiang X, Williams KM, Liauw WS, et al. Effect of ginkgo and ginger on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects[J]. Br J Clin Pharmacol, 2005, 59(4): 425-432.
- [9] Vaes LP, Chyka PA. Interactions of warfarin with garlic, ginger, ginkgo, or ginseng: nature of the evidenc[J]. Ann Pharmacother, 34(12): 1478-1482.
- [10] Kruth P, Brosi E, Fux R, et al. Ginger-associated overanticoagulation by phenprocoumon[J]. Ann Pharmacother, 2004, 38(2): 257-260.
- [11] Lumb AB. Effect of dried ginger on human platelet function[J]. Thromb Haemost, 1994, 71(1):110-111.
- [12] 宓庆梅,温海燕,曹鲁宁,等.生姜液对血小板保护作用的临床研究及途径[J].检验医学,2007,22(6):664-666.
- [13] Shalansky S, Lynd L, Richardson K, et al. Risk of warfarin-related bleeding events and supratherapeutic international normalized ratios associated with complementary and alternative medicine: a longitudinal analysis[J]. Pharmacotherapy, 2007, 27(9):1237-1247.
- [14] Jiang X, Williams KM, Liauw WS, et al. Effect of ginkgo and ginger on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects[J]. Br J Clin Pharmacol, 2005, 59(4): 425-432.
- [15] Ge B, Zhang Z, Zuo Z. Updates on the clinical evidenced herb-warfarin interactions[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2014: 957362.
- [16] Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reaction[J]. Clin Pharmacol Ther, 1981, 30(2):239-245.
- [17] Tsai HH, Lin HW, Lu YH, et al. A review of potential harmful interactions between anticoagulant/antiplatelet agents and Chinese Herbal Medicines[J]. PLoS ONE, 2013, 8(5): e64255.