

· 药物与临床 ·

冠状动脉介入术后发生肝素诱导的血小板减少症抗栓治疗的药学监护

管文婕, 陈慧慧, 汪涛, 张晨晨, 陈延杰, 朱捷 (中国人民解放军联勤保障部队第九〇一医院药剂科, 安徽合肥 230031)

[摘要] **目的** 探讨临床药师在急性心肌梗死(AMI)患者经皮冠脉介入术(PCI)后发生肝素诱导的血小板减少症(heparin-induced thrombocytopenia, HIT)抗栓治疗方案制定及药学监护。**方法** 临床药师利用急性冠脉综合征临床风险评分(GRACE)及抗血小板、抗凝治疗出血风险评分(Crusade)进行死亡风险及缺血、出血风险评估, 及时调整抗栓治疗方案。出现HIT后分析血小板减少的原因及凝血功能, 确定可能的相关药物因素, 选择阿加曲班替代抗凝治疗, 并及时监测活化部分凝血活酶时间(APTT)进行剂量调整。从药物的作用机制, 不良反应, 安全经济性, 阐述出院带药选择华法林对患者的用药优势。**结果** 选择阿加曲班替代抗凝治疗, 维持双联抗血小板(阿司匹林+氯吡格雷)方案, 患者情况控制平稳, 未出现出血及血栓栓塞并发症, 顺利出院。**结论** 临床药师需要充分了解药理学及药动学变化, 可协助临床发现药物治疗相关问题。同时需加强监测, 以便及时调整用药方案, 提高临床用药的安全性和合理性, 为患者提供更好的药学服务。

[关键词] 急性心肌梗死; 冠状动脉介入术; 肝素; 血小板减少症; 抗栓; 药学监护

[中图分类号] R969 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2019)04-0370-05

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2019.04.017

Pharmaceutical care of antithrombotic therapy for heparin-induced thrombocytopenia after percutaneous coronary intervention

GUAN Wenjie, CHEN Huihui, WANG Tao, ZHANG Chenchen, CHEN Yanjie, ZHU Jie (Department of Pharmacy, Hospital 901 of the Joint Logistics Support Force of PLA, Hefei 230031, China)

[Abstract] **Objective** To explore clinical pharmacists' role in antithrombotic therapy for acute myocardial infarction (AMI) inpatients with heparin-induced thrombocytopenia (HIT) after percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** Clinical pharmacists used the acute coronary syndrome clinical risk score (GRACE) and anti-platelet and anticoagulant treatment bleeding risk score (Crusade) to assess the risk of ischemia and bleeding in order to adjust the dose for antiplatelet therapy. The causes of thrombocytopenia and coagulation were evaluated. The possible medication related factors were identified for HIT patient. Argatroban was used to replace anticoagulant therapy and APTT was closely monitored in order to adjust dose in a timely manner. Warfarin was recommended for the discharged patients based on the mechanism of action, adverse reactions, safety and economics. **Results** No bleeding or thromboembolic complications was observed on the patient with argatroban for anticoagulant therapy and aspirin plus clopidogrel as maintenance therapy. **Conclusion** With good understanding in pharmacology and pharmacokinetics, clinical pharmacists can help doctors to solve the problems related to drug therapy in time. Therefore, better pharmaceutical care can be provided to patients with improved medication safety and rationality.

[Key words] acute myocardial infarction; percutaneous coronary intervention; heparin; thrombocytopenia; antithrombotic; pharmaceutical care

抗血小板和抗凝治疗是急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)及经皮冠脉介入术(PCI)治疗的关键, 肝素类药物目前被临床上广泛

应用于PCI术期抗凝^[1]。肝素诱导的血小板减少症(HIT)是在治疗过程中少见但可能严重危及生命的药物不良反应, 多数患者会出现一过性和持续性的血小板减少, 少数出现出血或血栓栓塞并发症^[2], 需要及时的诊断和治疗。本案结合1例急性心肌梗死(AMI)患者PCI术后HIT合并静脉血栓的临床处理进行讨论, 旨在提醒医师和药师加强对该类患者的监护。

[基金项目] 国家科技支撑计划(2013BAI06B04)

[作者简介] 管文婕, 硕士, 主管药师, 临床药师, Email: gwenjie2007@126.com

[通讯作者] 朱捷, 硕士, 主管药师, 主任, Email: zzyy105@sina.com

1 病例资料

患者,男,69岁,体重55 kg,因突发胸痛2 h于2018年3月22日入院。患者01:30左右与朋友打牌时出现胸痛,位于胸骨后,手掌大小范围,放射至左肩部,伴出汗,至急诊就诊,查心电图示II、III、aVF导联ST段抬高,诊断为“急性心肌梗死”收住入院。既往有“高血压”病史10年,长期服用阿司匹林、氯吡格雷、培哚普利;有吸烟史35年,每日20支;有饮酒史,平均每日2两。

入院诊断:①冠状动脉粥样硬化性心脏病;急性心肌梗死,Killip I级。②高血压3级(极高危)。

心电图:II、III、aVF导联ST段抬高,I、aVL、V4-V5,T波倒置低平;Hb:163 g/L,PLT:209×10⁹/L;心肌酶谱:AST:559.00U/L、LDH:1638.00U/L、CK-MB:475.00U/L、CK:4010.00U/L、cTnT:174 pg/ml、cTnI>50.00 ng/ml;冠脉造影:LAD近段75%狭窄,中远段重度肌桥,右RCA中段95%狭窄伴血栓

心肌酶AST:176.00 U/L、LDH:1093.00U/L、CK-MB:399.00U/L、CK:3967.00U/L、cTnI>50.00ng/ml,钾:3.40 mmol/L,Hb:133g/L,PLT:167×10⁹/L

Hb:130g/L,PLT:52×10⁹/L,纤维蛋白原1.86g/L,纤维蛋白(原)降解产物9.1 μg/ml、D二聚体2.64 μg/ml。右下肢动静脉彩超:右侧股浅静脉、腓静脉血栓形成

骨髓指标检查正常:PLT:92×10⁹/L

双下肢肿痛缓解,PLT:160×10⁹/L

INR值>2

2 住院期间主要临床信息及治疗经过

患者入院当日急行PCI术植入支架一枚,术中给予普通肝素抗凝治疗。术后继续使用阿司匹林、氯吡格雷、低分子肝素钠抗栓治疗。第5日患者出现右下肢静脉血栓,临床药师根据Crusade模型评估出血风险,制订并及时调整抗凝方案。第13日患者双下肢肿痛缓解,血小板恢复正常,建议加用华法林治疗。第18日,停用阿加曲班,单用华法林治疗。第19日病情稳定予以出院。住院期间重要的临床信息和治疗经过见图1。

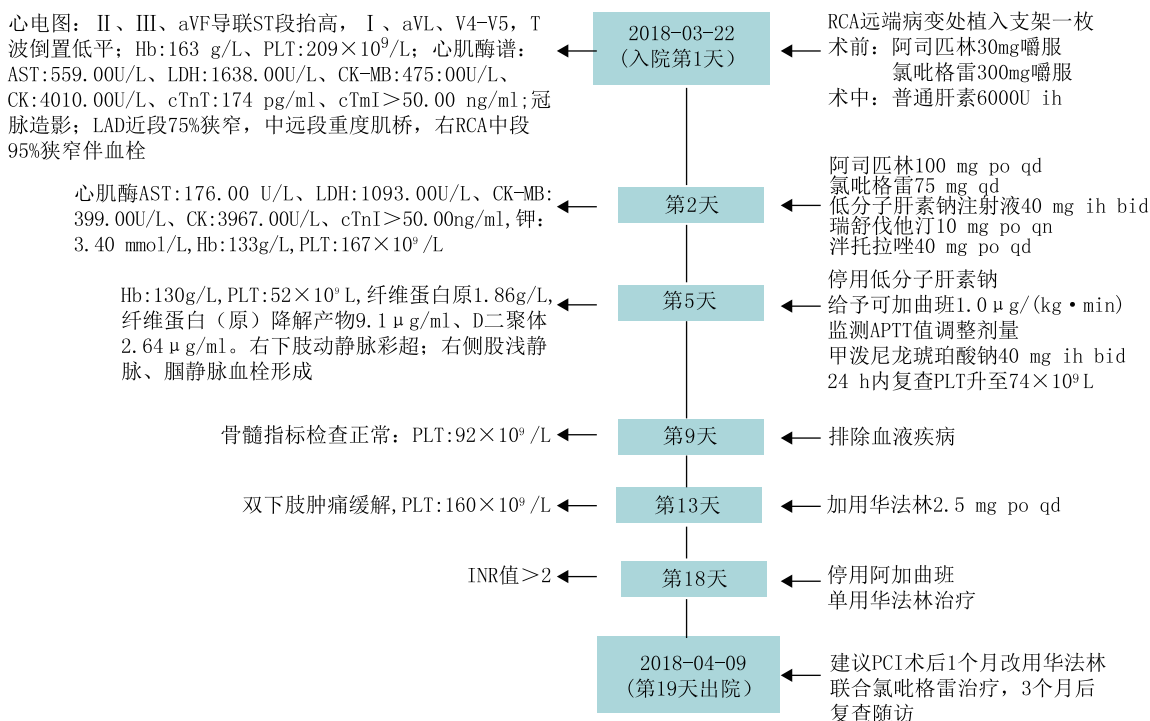


图1 患者住院期间重要临床信息及主要治疗时间轴

Hb. 血红蛋白;PLT. 血小板;AST. 天门冬氨酸氨基转移酶;LDH. 乳酸脱氢酶;CK-MB. 肌酸激酶同工酶;

CK. 肌酸激酶;cTnT. 肌钙蛋白 T;cTnI. 肌钙蛋白 I;LAD. 前降支;RCA. 右冠脉;INR. 国际标准化比值;APTT. 活化部分凝血活酶时间

3 讨论

3.1 HIT 诊断及评分

HIT 是肝素类抗凝剂常见的严重不良反应。主要表现为某些患者在肝素治疗过程中,发生血小板计数进行性降低,常分为两种类型。I型 HIT 是指肝素直接使血小板聚集,在治疗的最初几天发生轻度血小板减少,血小板计数常<150×10⁹/L,罕见<100×10⁹/L,原因不明,为非免疫性良性 HIT;II型 HIT 的发病与免疫反应有关,发生于首次用药后5~7 d,血小板计数常低于100×10⁹/L,停药5~7 d或1个月后,血小板计数升至正常,可以出现

血栓并发症,是由于应用肝素后产生抗体 Ig,与 Fc受体结合,激活血小板使之聚集,血液呈高凝状态,终致血栓形成^[3]。临床上主要参考2006年加拿大与德国发起的临床判断肝素引起血小板减少可能性的评分系统(Warkentin 4Ts)^[4]来评价患者 HIT 发生的可能性,并作为治疗方案调整的依据。

该患者由于AMI入院,监测血小板值正常,无放疗后、重症感染、自身免疫性疾病等,住院期间检查骨髓指标正常,排除血液疾病。患者PCI术后第5天出现血小板减少,由初始的血小板计数209×10⁹/L减少至52×10⁹/L,合并出现下肢静脉血栓。立即停用低分子肝素钠7 d后,血小板计数逐

步恢复正常。分析患者整体药物治疗过程,临床药师认为该患者可能的相关药物因素有:阿司匹林、氯吡格雷、肝素、低分子肝素。该患者于外院长期服用阿司匹林、氯吡格雷并未出现血小板减少及出血的并发症,在入院时及 PCI 之前血小板计数均正常,考虑阿司匹林、氯吡格雷引起的血小板减少可能性小,结合患者出现血小板减少的表现及时间节点,基本排除这两种药物。患者术中使用肝素,术后换用低分子肝素,两种肝素类药物依赖性血小板抗体存在交叉反应。同时根据 Warkentin 4Ts 评分:该患者血小板计数下降 $>50\%$,计 2 分,血小板下降时间在 5~14 d 内,计 2 分,明确的新静脉血栓形成,计 2 分,可能其他血小板减少原因,计 1 分,累计评分 7 分,HIT 的发生率为 40%~80%,高度怀疑该患者为肝素类药物引起 II 型 HIT。如确诊还需结合抗体-PF4 检测阳性^[5],由于医院实验室检查的限制,未能进行相关抗体的监测。

3.2 患者抗栓药物治疗方案调整及分析

3.2.1 初始抗栓治疗方案的选择

患者系 AMI 入院,为心源性猝死高危人群,药师利用 GRACE 及 Crusade 模型进行死亡风险及缺血、出血风险评估^[6]。GRACE 评分为 141,院内死亡风险为高危,出院后 6 个月死亡风险为 8%,根据 ACS-TIMI 评分为 4 分,为中危。Crusade 评分为 11 分,出血风险 3.1%,为极低危。患者入院后给予阿司匹林 300 mg 及氯吡格雷 300 mg 嚼服,强化抗血小板治疗,术中给予普通肝素抗凝,术后给予低分子肝素钠持续抗凝治疗,PCI 术后在无禁忌症的情况下给予至少 1 年的阿司匹林联合氯吡格雷双联抗血小板药物方案合理^[1]。

3.2.2 出现 HIT 后抗凝药物的调整

患者术后出现 HIT 并发静脉血栓,根据 2013 年美国血液病协会临床实践指南提出^[7],HIT 初始治疗应停用肝素类药物及静脉留置针所用的含肝素的封管液。并立即开始替代抗凝治疗。推荐使用非肝素类抗凝剂有多种,如阿加曲班、达肝素钠、磺达肝癸钠、比伐卢定、来匹卢定等,临床药师查阅文献^[8-9]比较了几种我院药物目录中可替代的抗凝药物特点,磺达肝癸钠半衰期较长且增强抗凝血酶的作用使凝血 X 因子失活,可用于 HIT 无直接凝血酶抑制剂选择时的替代抗凝。比伐卢定具超短的半衰期且凝血酶抑制作用具可逆性,常被用于介入治疗时的术中抗凝。阿加曲班为直接凝血酶抑制剂,不依赖抗凝血酶,不存在与肝素抗体的交叉反应,通常用于重症患者,半衰期相对短,主要在肝脏代谢,可

改善国际标准化比值并延长活化部分凝血酶原时间。上述 3 种药物中,美国食品和药物管理局(FDA)只批准了阿加曲班及比伐卢定用于 HIT 患者。2012 年美国胸科医师学会指南也只批准了阿加曲班或比伐卢定用于行 PCI 的急性或亚急性 HIT 患者。有关 ARG 216、ARG 310 和 ARG 311 3 项研究的荟萃分析^[10]显示,91 例存在 HIT 或肝素抗体并接受 PCI 的患者,应用阿加曲班治疗 97.8%的患者能发挥快速、有效的抗凝作用,而不增加出血风险。所以该患者选用了阿加曲班替代抗凝合理。

在使用阿加曲班的过程中,临床药师考虑该患者 PCI 术后,建议初始剂量给予 1.0 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 的起始剂量泵入,此后约 4 h 监测 APTT 一次,给予剂量调整,抗凝目标为 APTT 延长 1.5~3.0 倍^[11],医师采纳。患者 APTT 基础值为 38s,首剂使用后,APTT 达 121 s。将阿加曲班剂量减至 0.8 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$,第二日监测 APTT 为 113 s,再次减量至 0.6 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$,APTT 为 105 s,已经达至 APTT 延长 1.5~3.0 倍的范围内,同时监测患者有无肠道出血,皮下出血等情况。

患者入院第 13 天双下肢无肿痛,病情稳定,血小板计数恢复正常,有出院诉求。考虑出院带药方便性,医师拟给予新型口服抗凝药利伐沙班。临床药师比较了利伐沙班和华法林对该患者的用药优势,认为利伐沙班虽然具有高度选择性,直接的 Xa 因子抑制剂对血小板聚集无直接作用,不影响止血过程。但与华法林相比,利伐沙班在降低全身性栓塞风险方面有效性数据有限^[12],同时利伐沙班与血浆蛋白结合率高,一旦发生出血不良反应,无法透析清除,且无特异性拮抗剂,因此利伐沙班可能不是最好的选择。而华法林被指南主要推荐为血栓的基础抗凝治疗,且价格便宜,调整好剂量后,用药比较安全。告知患者情况后,患者同意使用华法林,并愿意配合 INR 的监测。根据《2013 年美国血液病学会临床实践指南:成人疑似肝素诱导性血小板减少症的评估与管理》^[7]中其华法林的过渡治疗方法:阿加曲班加用华法林 2.5 mg po qd 治疗中,当 INR >4 ,停用阿加曲班;当 INR <2 ,重新启动阿加曲班。而对照该患者阿加曲班联用华法林 6 d 后监测 INR 值 >2 的情况,单用口服华法林抗凝治疗即可。HIT 并发静脉血栓的患者,可连续应用 3 个月抗凝药物^[13],抑制血栓蔓延,利于血栓自溶和管腔再通,降低肺栓塞的发生率和病死率^[14]。

3.2.3 出现 HIT 后抗血小板药物的调整

患者发生 HIT 后双联抗血小板药物未停用,鉴于入院前已使用较长时间阿司匹林和氯吡格雷,且这两种药物引起的血小板减少起病缓慢,常在用药一段时间后发生,血小板减少程度较轻,常以皮肤、牙龈出血为主要表现^[15],因此排除这两种药物引起的血小板减少。考虑患者 PCI 术后支架植入需使用双联抗血小板药物预防支架内血栓,治疗难点在于是否适宜加用抗凝药物三联抗栓(阿司匹林+氯吡格雷+阿加曲班)。临床药师进一步分析该患者病情,评估出血风险,但 GRACE 评分系统未将静脉血栓作为缺血的危险因素考虑,因此对于该患者而言,可能低估了其缺血的风险。该患者抗凝治疗能够减少心血管事件的发生率,降低肺栓塞的发生率和病死率,因此,建议维持原治疗方案,加强出血监护,同时加用质子泵抑制剂,尽可能减少出血并发症的发生。

3.2.4 出院抗栓方案调整

AMI 支架术后常规选用双联抗血小板方案,而静脉血栓常规应用华法林口服抗凝。该患者 AMI 合并静脉血栓,住院期间给予抗血小板联合抗凝治疗,虽然出血风险可能会增加,但住院期间可以通过临床监测预防不良事件的发生。欧洲的多中心随机对照 WOEST 研究表明^[16]:对于长期接受口服抗凝药治疗的 PCI 患者,华法林联合氯吡格雷的双联抗栓治疗安全性优于阿司匹林、氯吡格雷联合华法林三联抗栓,可以明显降低出血事件发生率,而不增加血栓事件发生率。该患者出院带药,临床药师建议 PCI 术后满一个月可改用氯吡格雷联合华法林治疗,注意随访,医师采纳。嘱患者出院后按时按量服用药物,氯吡格雷至少服用一年,华法林根据 INR 结果的稳定性 2 周监测 1 次,稳定后可每 4 周监测 1 次,3 月后来院复诊静脉血栓情况,确定华法林是否继续使用^[17]。嘱患者注意观察是否有出血情况,皮肤有无出血点或瘀斑、牙龈有无出血,有无黑便等。

4 HIT 患者药学监护

对于罕见的 HIT,应该早期做好评估和监测可以降低血栓及出血风险。该急性心肌梗死 PCI 术后出现血小板减少合并静脉血栓患者,医生和临床药师可以做到以下几点监护:①患者入院抗栓治疗前,进行相应的风险评估,给予适宜的抗栓药物,如需更换抗栓方案时需结合患者自身情况及药物因素综合分析。②评估发生 HIT 的风险大于 1% 的患者^[11],用药开始需监测血小板计数,用药后的 4~

14 d 内,每隔 2~3 d 计数血小板一次,一旦发现血小板计数下降 $\geq 50\%$ 或呈进行性下降趋势,无论是否伴有血栓形成,都应立即停用肝素类药物,并拔除使用肝素冲洗的血管内留置导管以免出现更严重的血栓并发症。③注意监测患者是否存在出血情况,如皮下瘀斑、黑便、尿隐血及牙龈出血等。

5 总结

本案例是一例急性心肌梗死 PCI 术后出现 HIT 合并静脉血栓的患者,立即停用肝素类药物,选择阿加曲班替代抗凝治疗,同时评估风险,维持双联抗血小板方案,既发挥了快速有效的抗栓效果,又未造成出血的发生。出院后停用阿加曲班换用华法林口服抗凝,PCI 术后 1 月选择华法林联合氯吡格雷抗栓治疗,3 个月后复查随访。在该患者的治疗过程中,临床药师查阅了很多 HIT 相关文献,积极协助医生排查血小板减少的原因,根据患者的病情对抗栓治疗方案提出了个体化调整建议,对患者进行了药学监护并做好沟通和用药教育,保障了患者用药安全、有效和经济。

【参考文献】

- [1] 中华医学会心血管病学分会,中国心脑血管病杂志编辑委员会. 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南[J]. 中华心脑血管病杂志, 2015, 43(5): 380-386.
- [2] SALTER B S, WEINER M M, TRINH M A, et al. Heparin-induced thrombocytopenia: A comprehensive clinical review [J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 67(21): 2519-2532.
- [3] 黄震华. 肝素诱发的血小板减少症的诊断和治疗进展[J]. 中国新药与临床杂志, 2017, 36(1): 11-15.
- [4] BRYANT A, LOW J, AUSTIN S, et al. Timely diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia in a frequent request, low incidence single centre using clinical 4T's score and particle gel immunoassay [J]. Br J Haematol, 2008, 143(5): 721-726.
- [5] HRON G, KNUTSON F, THIELE T, et al. Alternative diagnosis to heparin-induced thrombocytopenia in two critically ill patients despite a positive PF₄/heparin-antibody test [J]. Ups J Med Sci, 2013, 118(4): 279-284.
- [6] 廖敏辉, 李平, 刘永刚, 等. GRACE 与 CRUSADE 危险评分的相关性研究[J]. 中国药师, 2015, 18(3): 441-443.
- [7] American Society of Hematology. 2013 Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Adults with Suspected Heparin-Induced Thrombocytopenia (HIT) [EB/OL]. (2013-12-02)[2015-10-15]. <http://www.hematology.org/>.
- [8] COSMI B. Current management of heparin-induced thrombocytopenia [J]. Expert Rev Hematol, 2015, 8(6): 837-849.
- [9] ALATRI A, ARMSTRONG A E, GREINACHER A, et al. Results of a consensus meeting on the use of argatroban in

- patients with heparin-induced thrombocytopenia requiring antithrombotic therapy - a European Perspective[J]. *Thromb Res*, 2012, 129(4):426-433.
- [10] LEWIS B E, MATTHAI W H Jr, COHEN M, et al. Argatroban anticoagulation during percutaneous coronary intervention in patients with heparin-induced thrombocytopenia[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2002, 57(2):177-184.
- [11] LINKINS L A, DANS A L, MOORES L K, et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed; American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines [J]. *Chest*, 2012, 141 (2 Suppl): e495S-e530S.
- [12] 汤丽萍, 赵卫国. 利伐沙班治疗急性肺栓塞疗效分析[J]. *临床肺科杂志*, 2014, 19(10):1780-1782.
- [13] KEARON C, AKL E A, COMEROTA A J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed; American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines [J]. *Chest*, 2012, 141(2 Suppl): e419S-e496S.
- [14] 中华医学会外科学分会血管外科学组. 深静脉血栓形成的诊断和治疗指南[J]. *中华普通外科杂志*, 2017, 32(9):807-809.
- [15] 张旭光. 氯吡格雷致白细胞及血小板减少[J]. *药物不良反应杂志*, 2010, 12(1):54-55.
- [16] DEWILDE W J, OIRBANS T, VERHEUGT F W, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention; An open-label, randomised, controlled trial[J]. *Lancet*, 2013, 381(9872):1107-1115.
- [17] 中华医学会心血管病学分会, 中国老年学学会心脑血管病专业委员会. 华法林抗凝治疗的中国专家共识[J]. *中华内科杂志*, 2013, 52(1):76-82.
- [收稿日期] 2019-03-01 [修回日期] 2019-05-24
[本文编辑] 陈盛新

(上接第 356 页)

文中测定的 3 批复方黄连灌肠液中总黄酮含量波动从 11% 到 15%, 含量相差较大, 其原因可能与第三批制剂(批号为 20181212)启用新一批次原料药材有关, 由于中药饮片质量良莠不齐, 可能造成不同批次制剂成品之间总黄酮含量相差较大, 建议加强该制剂相关原料药材的质量控制; 结合制剂提取、澄清工艺考察结果与原料药材的质量标准范围, 进行复方黄连灌肠液质量标准研究, 合理设置复方黄连灌肠液中总黄酮含量的限度值, 以保证临床用药安全有效。

【参考文献】

- [1] 田吉, 李晋, 何俊, 等. 高效液相色谱法测定舒血宁注射液总黄酮醇苷的含量[J]. *天津中医药*, 2017, 34(6):415-418.
- [2] 孙莲, 阿合买提江, 马晓丽, 等. HPLC 法同时测定新疆药桑叶中芦丁、异槲皮苷、槲皮素与绿原酸的含量[J]. *中国药房*, 2011, 22(23):2177-2179.
- [3] 范世明, 谢心月, 曾繁天, 等. 三叶青叶化学成分鉴定及其总黄酮含量测定研究[J]. *药物分析杂志*, 2017, 37(8):1481-1488.
- [4] 杨志欣, 王海威, 张文君. 苦参总黄酮含量测定方法的优化[J]. *中成药*, 2017, 39(5):946-951.
- [5] 赵美, 曾亚, 周晓英. 阿尔泰金莲花中总黄酮含量测定的方法比较研究[J]. *新疆医科大学学报*, 2017, 40(10):1342-1345.
- [6] 李艳杰, 鲁文慧, 罗伙军. 草果配方颗粒中总黄酮含量测定[J]. *吉林中医药*, 2017, 37(5):517-519.
- [7] 江冬英, 金建辉, 袁海燕. 常舒茶中总黄酮的测定方法[J]. *数理医药学杂志*, 2015, 28(11):1674-1676.
- [8] 韦瑀龙, 黄小鸥, 蓝晓庆. 固本补肾口服液中的总黄酮含量测定方法研究[J]. *实用药物与临床*, 2016, 19(10):1287-1289.
- [9] 宋琳琳, 胡晓艳, 胡晓冬, 等. 双参口服液总黄酮和总皂苷的含量测定[J]. *黑龙江医药科学*, 2017, 40(6):11-13.
- [10] 刘基, 赵宁, 王小双, 等. 几种云南核桃不同部位总黄酮含量的测定[J]. *山东农业科学*, 2017, 49(12):135-138.
- [11] 热孜亚·吾甫尔, 艾尼瓦尔·塔力甫, 买迪娜木·米吉提, 等. 紫外分光光度法测定维吾尔药复方艾皮提蒙合剂中总黄酮含量[J]. *中国民族医药杂志*, 2017, 8(8):44-45.
- [12] 常飞, 吴文能, 曹晖. 白补药总黄酮含量测定方法的建立[J]. *天然产物研究与开发*, 2016, (28):71-75.
- [收稿日期] 2019-01-03 [修回日期] 2019-05-18
[本文编辑] 陈盛新