

银杏叶提取物注射液致肝功能异常并发黄疸 1 例

谭雪霞¹, 朱宏明¹, 王雪^{2*} (1.天津医科大学中新生态城医院药剂科, 天津 300450; 2.天津医科大学药学院, 天津 300070)

关键词: 银杏叶提取物; 黄疸; 肝肾功能异常

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2022)22-3006-03

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.22.016

引用本文: 谭雪霞, 朱宏明, 王雪. 银杏叶提取物注射液致肝功异常并发黄疸 1 例[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(22): 3006-3008.

1 病例资料

患者, 女, 84 岁, 于 2019 年 5 月 15 日被天津医科大学中新生态城医院老年病科收入院。既往病史: 38 年前行“阑尾切除术”、10 年前行“乳腺脂肪瘤”切除术; “冠心病, 不稳定性心绞痛, 冠状动脉支架植入术后, 心功能Ⅲ级”, 平时口服“阿司匹林肠溶片 100 mg qd、单硝酸异山梨酯片 60 mg qd”, “食管裂孔疝”病史 2 年, “睡眠障碍”2 年, 平时口服“佐匹克隆片 0.75 mg qn”, “脑梗死”病史 1 年, “帕金森病史”1 年, “胃炎”病史 1 年, 否认传染病。入院时全身皮肤弹性正常, 未见黄染, 皮疹, 未见皮下出血, 无蜘蛛痣。全身浅表淋巴结均未触及。双侧睑结膜无充血, 无苍白, 无滤泡, 双侧球结膜无水肿, 巩膜无黄染, 角膜透明无白斑、无溃疡。肝脾肋下未触及; 胆囊未触及; 墨菲氏征阴性。

入院诊断为: ①高血压三级, 很高危; ②陈旧性脑梗死; ③冠心病; ④心律失常; ⑤帕金森; ⑥睡眠障碍; ⑦慢性胃炎; ⑧食管裂孔疝。体温 36.8 °C, 脉搏每分钟 59 次, 呼吸每分钟 18 次, 血压 165/98 mmHg。

患者于 5 月 15 日上午抽血进行入院的各项检查, 肝功能、肝炎全项、尿常规、血常规、肾功能正常。10 点 15 分临时医嘱, 银杏叶提取物注射液 70 mg(悦康药业集团, 国药准字 H20070226; 批号: 19880414; 用法用量: 静脉点滴, qd, 70 mg), 0.9%氯化钠注射液 250 mL, 静脉点滴, 滴注速度 100 mL·h⁻¹。并予口服长期医嘱: 甲磺酸倍他司汀片 6 mg tid, 铝碳酸镁咀嚼片 500 mg tid 饭后嚼服, 阿托伐他汀钙片 200 mg qn, 氟哌噻吨美利曲辛片

1 片 qd。患者于 5 月 17 日上午输完长期医嘱银杏叶提取物注射液后发现躯干和巩膜黄染, 尿液深黄色。发现后立即停药, 停阿托伐他汀钙片, 并口服熊去氧胆酸胶囊, 抽血检查肝功能、肾功能、肝炎全项、尿常规。发现肝功能异常, 谷丙转氨酶 105.7 U·L⁻¹, 谷草转氨酶 49.5 U·L⁻¹, γ -谷氨酰转氨酶 186 U·L⁻¹, 碱性磷酸酶 250 U·L⁻¹, 总胆红素 54.7 μ mol·L⁻¹, 直接胆红素 42.2 μ mol·L⁻¹。

尿常规显示: 胆红素 1+。5 月 18 日患者黄疸逐渐见好。4 d 后检查尿常规正常。肝肾功能正常。患者于 24 日出院。

2 讨论

银杏叶提取物注射液的主要成分是银杏叶, 目前对其功效的认知主要指向活血、化瘀、通络。祖国医学有关银杏叶功效的阐述, 从《本草纲目》《食疗本草》中查询, 2 本著作均有涉及银杏叶治疗心悸怔忡的用法。现代药理学研究发现, 银杏叶提取物以银杏黄酮、银杏内酯和白果内酯为主, 其中银杏内酯被认为对拮抗血小板活化因子有强效, 可用于拮抗血小板活化因子与受体结合, 达到防止血栓复发的目的。很多糖耐量实验都证明银杏叶提取物对血糖调节、减少胰岛素抵抗、增加胰岛素的敏感性效果显著。银杏黄酮则具有广谱自由基清除功效, 能清除脑梗死及缺血再灌注损伤出现的氧自由基, 从而保护梗死后的脑组织。动物实验表明, 银杏叶提取物注射液能明显改善缺血灶的脑代谢, 维持脑缺血状态下神经细胞的正常功能, 延缓坏死。综上, 银杏叶提取物注射液药理作用主要有抗心肌缺血、抗脑缺血、抗动脉粥样硬化、抗心律失常及改善血液流变学。临

作者简介: 谭雪霞, 女, 硕士, 主管药师
E-mail: xuexia1984@163.com

E-mail: xuexia1984@163.com

*通信作者: 王雪, 女, 博士, 高级实验师

E-mail: wangxue@tmu.edu.cn

床主要用于脑部、外周及冠状动脉血管障碍的患者(如脑卒中、痴呆症、急慢性脑功能不全及其后遗症,冠心病心绞痛、脑血管痉挛、脑供血不足、记忆力衰退等)的治疗。

患者血脂高,平时也口服阿托伐他汀钙片。阿托伐他汀钙片有导致肝坏死甚至黄疸的不良反应报道,入院前检查肝功能正常,所以排除阿托伐他汀钙的不良反应。氟哌噻吨美利曲辛片不良反应有导致胆汁淤积/黄疸,肝脏疾病的报道,属非常罕见的不良反应。甲磺酸倍他司汀片、铝碳酸镁咀嚼片,都没有导致肝脏损害的不良反应报道。并且发生黄疸后这些口服药继续服用,4 d后复查肝功能尿常规是正常的。输液第3天出现黄疸症状,肝功能结果显示谷丙转氨酶、谷草转氨酶、 γ -谷氨酰胺转氨酶、碱性磷酸酶、总胆红素、直接胆红素升高,尿常规显示尿胆元弱阳性,胆红素 1+,提示有肾功能的改变。而且银杏叶提取物注射液的用法用量、溶媒、滴速都是严格按照说明书来执行的,排除了超说明书用药引起的不良反应。停药后第2天黄疸逐渐见好,停药第6天复查尿常规正常,肝功能基本正常。患者自述,2018年在其他医院也给予过治疗脑梗死的黄色液体的药物,但是不清楚药名,也没有留存

病例。输注此药物2 d之后也是全身发黄,立即停药换药。不排除患者自身体质对银杏叶注射液特异,但是患者对青霉素没有过敏史。现利用诺氏(Naranjo's)评估量表评价此例不良反应,见表1。

银杏叶提取物注射液的使用与不良反应的发生符合因果关系,存在时间相关性,停药后,黄疸消失,无法以患者原患疾病来解释。总分值7分,为很可能有关,即具有客观证据或定量检测结果支持;所以这例由银杏叶提取物注射液引起的黄疸定义为“很可能”。

查阅文献,银杏叶提取物有静脉炎,头晕,心慌,寒战,发热,全身损害,消化系统损害,神经系统损害等不良反应,累及多个器官。银杏叶提取物说明书提示:监测数据显示,有与本品有关的肝功能异常病例报告,建议在临床使用过程中加强肝功能监测。相关研究发现,银杏叶提取物注射液除含有银杏黄酮,银杏内酯外,也含有一类引起不良反应的烷基酚酸类物质,约占银杏叶干重的1%~2%,主要是银杏酸、白果酚和白果二酚组成,其中与不良反应有关的主要是银杏酸,银杏酸主要有5个成分,其中银杏酸(17:1)含量为银杏酸总量的40%左右。银杏酸具有广泛的药理活性,如抗肿瘤、抗病毒、抗炎及抗氧化

表1 诺氏(Naranjo's)评估量评分

Tab. 1 Scores of Naranjo's assessment

相关问题	问题分值			
	是	否	未知	得分
1.该 ADR 先前是否有结论性报告?(Pubmed, 知网, 万方文献检索并未查出相关报道)	+1	0	0	0
2.该 ADR 是否在使用可疑药物后发生的?(肝功能异常并发黄疸是在使用银杏叶提取物注射液 2 d 后发生的)	+2	-1	0	+2
3.该 ADR 是否在接受停药或者使用拮抗剂后得到缓解?(在停药后 1 d 后黄疸消失, 4 d 左右肝肾功能异常数据下降)	+1	0	0	+1
4.该 ADR 是否在再次使用可疑药物后重复出现?(停药后未再使用银杏叶提取物注射液)	+2	-1	0	0
5.是否存在其他原因能单独引起该 ADR?(患者入院前肝功能正常, 治疗期间无其他疾病)	-1	+2	0	+2
6.该 ADR 是否在应用安慰剂后重复出现?(患者未使用任何安慰剂)	-1	+1	0	0
7.药物在血液或其他体液中是否达到毒性浓度?(未测定银杏叶提取物注射液是否达到毒性浓度)	+1	0	0	0
8.该 ADR 是否随剂量增加而加重, 或随剂量减少而缓解?(未测定, 观察到黄疸后未再应用)	+1	0	0	0
9.患者是否曾暴露于同种或同类药物并出现过类似反应?(患者自述曾输注过类似药物出现过黄疸)	+1	0	0	+1
10.是否存在任何客观证据证实该反应?(患者肝功能异常的数据证实该反应, 发现黄疸后谷丙转氨酶 $105.7 \text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$, 谷草转氨酶 $49.5 \text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$, γ -谷氨酰胺转氨酶 $186 \text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$, 碱性磷酸酶 $250 \text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$, 总胆红素 $54.7 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 直接胆红素 $42.2 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$. 尿常规显示: 胆红素 1+)	+1	0	0	+1
总分值				7分

注:总分值 ≥ 9 分,表明该药物与不良反应分因果关系为肯定的,即具有客观证据及定量检测数据证实;总分为5~8分为很有可能相关,即具有客观证据或定量检测结果支持;总分值1~4分为可能有关,即属于不能够被充分证实,又不能完全否定的情况;总分值 ≤ 0 为可疑的,即属于偶然的或者基本无关联的情况。

Note: Total score ≥ 9 indicated that the causal relationship between the drug and the adverse drug reaction score was positive, it was confirmed by objective evidence and quantitative test data; the total score of 5~8 was likely to be related, it was supported by objective evidence or quantitative test results; the total score of 1~4 points was possibly related, it could not be fully confirmed and completely denied; The total score of ≤ 0 was suspicious, it was accidental or basically irrelevant.

等作用,但同时其有肝毒性、肾毒性和胚胎毒性,致过敏,致突变,神经毒性。有研究证实,银杏酸可呈剂量依赖性地抑制肝细胞线粒体的呼吸功能,并对氧化磷酸化有解耦联作用。

基于银杏酸的毒性考虑,银杏酸是银杏药物半成品质量标准中一个重要控制指标。国际上将银杏酸作为银杏药物半成品(提取物)的主要控制指标:百万分之一以下。中国药典 2020 年版一部标准规定:银杏叶提取物中总银杏酸不得超过 $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。中国药典 2020 年版规定含量测定:按干燥品计算,总黄酮苷不少于 24%,萜类内脂不少于 6%。查阅悦康药业集团成品检验报告书,本批号的银杏叶提取物注射液含量测定在正常范围,成品检验报告书合格。但是没有银杏酸的含量测定。企业相关负责人说明银杏叶提取物原材料是由法国 Indena 公司提供,原材料银杏酸含量测定由 Indena 公司和进口城市药品检验所提供,悦康药业集团负责提供成品银杏酸含量测定。经查阅原材料检测报告,Indena 公司的报告和北京市药品检验所对这批原材料的检验报告书均未检测出银杏酸。这 2 份检验报告书银杏酸标准是控制在百万分之一之内。相关研究还认为,尽管在银杏叶制剂中控制银杏酸含量在百万分之一以下,仍偶见不良反应发生。

银杏酸共有 5 种成分,白果新酸 C(13:0),氢化白果酸 C(15:0),白果酸 C(15:1),十七烷一烯银杏酸 C(17:1),十七烷二烯银杏酸 C(17:2)。白果新酸 C(13:0)只是其中一种成分,中国药典 2020 年版测定银杏酸的含量时,是以白果新酸为对照品外标法测得的含量。所以,并不一定能测出银杏酸的真实含量。

银杏酸(17:1)对人肝癌细胞、正常肝细胞及大鼠原代肝细胞均存在一定毒性。有研究表明,通过对 CYP 和 UGT 酶的化学抑制试验,确定了 CYP1A 和 CYP3A 为银杏酸(17:1)在大鼠肝微粒体中的 I 相代谢酶。人肝微粒体孵育实验表明,在

人肝微粒体中的一相代谢反应和二相代谢反应 K_m 均比大鼠肝微粒体大,表明银杏酸(17:1)与人肝微粒体的亲和力小于大鼠肝微粒体。通过人肝微粒体中的化学抑制剂代谢表征试验和人重组酶代谢验证,发现 CYP3A4 和 CYP1A2 是参与介导银杏酸(17:1)在人肝代谢的 2 种酶亚型。同一批号的银杏叶提取物注射液会对这位患者有肝功能异常的不良反应,有可能是此患者肝微粒酶体系中 CYP3A4 和 CYP1A2 2 种酶亚型活性过低,会造成一系列的不良反应。

中药注射剂成分复杂,迄今为止有关的研究仅限于理化性质的改变,而对配伍后药效的成分含量的变化和相关药理、毒理方面的变化则研究较少。因此在临床应用中应谨慎联合用药,输完一组液体之后再输另外一组,中间要用 0.9% 的生理氯化钠注射液冲管,把残留在输液管内的药品冲干净,避免 2 种液体在输液管中产生反应。但这例不良反应只有 1 组液体,并没有产生配伍变化的可能性。目前国内未见银杏叶提取物注射液致黄疸的相关报道,国外也未发现类似报道。此类情况应该引起重视。

针对上述情况,临床工作人员在用药前应耐心仔细询问过敏史,特别是老年人、初次使用中药注射剂的患者及敏感体质者,需加强监护。严格按照说明书规定用药,首次用药,宜选用小剂量,慢速滴注,滴速不超过每分钟 40 滴,输注开始后严密观察 5~30 min,及时发现和处理不良反应,严格监测肝功能异常的患者,若发生任何不良反应,都要迅速停药,并对症治疗,保障临床用药安全。制药企业应研发更先进的提纯技术,提高银杏叶制剂质量,控制银杏酸的含量。在检测银杏酸的过程中,5 种银杏酸都要检测,达到最低限量,以保障人民用药安全。

收稿日期:2021-12-22

(本文责编:曹粤锋)