

一例银杏内酯注射液致泛发性湿疹的案例分析



余琳媛¹, 卿金星¹, 刘颖^{2,*}

¹四川省第二中医医院药剂科, 四川成都 610000

²成都市第三人民医院药剂科, 四川成都 610000

摘要: 目的: 分析银杏内酯注射液致皮肤不良反应的临床特点, 为其上市后安全性研究相关内容提供参考。方法: 通过参与 1 例疑似银杏内酯注射液致皮肤不良反应的患者治疗过程, 该患者因脑梗死给予银杏内酯注射液 50mg 静脉滴注、1 次/d, 连续 2d, 停药后 6 天, 患者臀部出现皮疹, 随后皮疹迅速扩散至全身, 出现皮损伴有渗出倾向, 皮肤瘙痒和广泛的表皮脱落, 结合临床用药和此次不良反应的临床特点, 从银杏内酯注射液的成分、银杏提取物的不良反应报道, 分析银杏内酯注射液致皮肤不良反应的原因和机制。结果: 经分析此次不良反应为银杏内酯注射液引起的严重皮肤过敏现象, 在给予口服依巴斯汀、注射葡萄糖酸钙和维生素 C、外用除湿止痒软膏治疗 2 周后, 皮损基本愈合。结论: 银杏内酯注射液引起的皮肤过敏性反应已有案例报道, 但其安全性方面的临床试验研究仍缺乏药品上市后安全性研究相关内容, 本次不良反应属于详细的个案分析, 以期银杏内酯注射液上市后安全性内容提供参考。

关键词: 银杏内酯注射液; 泛发性湿疹; 严重药品不良反应

DOI: 10.57237/j.cmrd.2022.01.006

A Case Study of Generalized Eczema Induced by Ginkgolide Injection

Yu Lin-yuan¹, Qin Jin-xing¹, Liu Yin^{2,*}

¹Pharmacy Department, Sichuan Second Hospital of T.C.M, Chengdu 610000, China

²Pharmacy Department, Chengdu Third People's Hospital, Chengdu 610000, China

Abstract: Objective: To analyze the clinical characteristics of adverse skin reactions (ADRs) caused by ginkgolide injection, and to provide reference for the post-marketing safety study of ginkgolide injection. Methods: By participating in the treatment of a patient with suspected adverse skin reactions caused by ginkgolide injection, The patient was given target ginkgolide injection 50mg intravenously once a day for two consecutive days due to cerebral infarction. Six days after drug withdrawal, the patient developed a rash on the buttocks, and then the rash quickly spread to the whole body, resulting in skin lesions with exudation tendency, itchy skin and extensive epidermal shedding. Combined with clinical medication and the clinical characteristics of this adverse reaction, the causes and mechanisms of adverse reactions caused by ginkgolide injection were analyzed from the ingredients of ginkgolide injection and the adverse reaction reports of ginkgolide extract. Consults: The adverse reaction was analyzed as severe skin allergy caused by ginkgolide

*通信作者: 刘颖, yingliu028@sina.com

injection. After oral administration of ebastine, injection of calcium gluconate and vitamin C, and topical dehumidification and itching-relieving ointment, the skin lesions basically healed after 2 weeks. Conclusions: Cases of skin allergic reactions caused by ginkgolide injection have been reported, but clinical trials on the safety of ginkgolide injection still lack the content of post-marketing safety studies. This adverse reaction is a detailed case analysis, in order to provide reference for the content of post-marketing safety of ginkgolide injection.

Keywords: Ginkgolide Injection; Generalized Eczema, Serious Adverse Drug Reactions

1 引言

银杏内酯注射液的主要有效成分为白果内酯、银杏内酯 A、银杏内酯 B、银杏内酯 C 等, 具有活血化瘀、祛痰通络的功效[1], 现代药理学研究证实银杏内酯可抗血小板聚集, 降低血脂水平[2, 3], 其疗效确切, 在临床上广泛用于治疗轻度脑梗死[4]。但银杏内酯注射液在安全性方面报道很少, 国内外并无任何关于银杏内酯注射液不良反应的个案报道和病例分析。宁德市不良反应监测中心曾统计其不良反应监测系统中截止 2019 年共有医护人员上报关于银杏内酯注射液的 53 份不良反应报告[5], 提示银杏内酯注射液的使用仍存在一定的安全风险。但说明书对银杏内酯注射液不良反应的描述仅有眩晕、头痛、恶心等。本文就 1 例疑似银杏内酯注射液致严重皮肤泛发性湿疹进行报道分析, 以期临床安全使用银杏内酯注射液提供参考。

2 方法与结果

患者男, 78 岁, 因 10+ 天前不慎摔倒, 导致脑出血后遗症并发癫痫, 于 2022 年 3 月 19 日收入我院内分泌科。既往有高血压 18+ 年病史, 长期服用苯磺酸左氨氯地平降血压 2.5 mg 1 次/d。痛风病史 30+ 年, 长期服用别嘌醇。

入院查体: T36.4℃, P 89 次/min, R 20 次/min, BP 134/71 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa), 患者入院一般情况检查: 精神差, 语言不清, 无咳嗽、恶心呕吐、恶寒发热、腹泻等不适, 饮食差, 睡眠欠佳。大小便正常。皮肤色泽正常, 无脱屑, 未见黄疸、皮疹。呼吸节律规则, 心律齐。腹部平坦, 无压痛、反跳痛及肌紧张, 肝肾区无叩痛。

实验室检查: 心肌标志物异常: TNT 180 pg/mL; MB 223 ng/mL; proBNP 2903 pg/mL。血清异常: CRP 89.9 mg/L。血常规、肝功能、电解质等检查均无明显异常。颅脑 CT 检查示左侧额颞顶叶及左侧岛叶不规则

大片脑梗死。入院诊断: (1) 脑梗死; (2) 脑出血后遗症; (3) 癫痫; (4) 高血压。

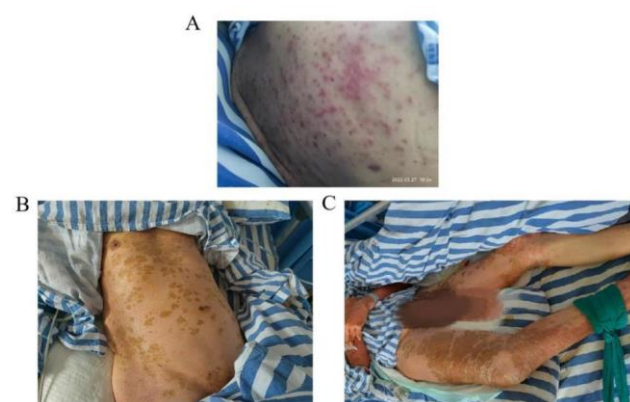


图1 患者皮损情况(A:背部(2022.03.27);B:腹部(2022.04.09);C:腿部(2022.04.09))

入院后予生脉注射液 60mL 静脉注射、1 次/d, 盐酸倍他司汀 20mg 静脉滴注、1 次/d, 左乙拉西坦片 250mg 口服、2 次/d, 苯磺酸左氨氯地平 2.5mg 口服、1 次/d, 银杏内酯注射液(厂家:成都百裕制药股份有限公司, 规格:10mg, 批号:29037401) 50mg 静脉滴注、1 次/d, 用于脑梗死、癫痫和高血压的治疗。静脉滴注银杏内酯约 10min 后, 患者心率增快(约 110 左右), 面部及全身皮肤泛红, 医生查看后, 考虑不排除药物过敏反应。3 月 20 日, 继续予以上述药物治疗, 注射银杏内酯约 8min 后, 患者再次心率增快、面部及全身皮肤泛红, 遂停该药。3 月 25 日, 患者会阴部及右侧大腿内侧见局部发红, 予院内制剂消炎紫草油消炎。3 月 27 日, 患者头部、胸部、腹部及四肢出现散在红疹, 伴瘙痒渗出, 请皮肤科会诊, 诊断为“泛发性湿疹”(图 1A), 予葡萄糖酸钙注射液 1g 静脉滴注、1 次/d, 维生素 C 注射液 2g 静脉滴注、1 次/d, 依巴斯汀片 10mg 口服、1 次/d, 除湿止痒膏 10mg 外用、3 次/d。此后患者湿疹未有进展, 患处渗出减少, 瘙痒减

轻，皮损部位结痂，皮屑掉落（图 1B1C）。4 月 11 日，患者病情得到控制，应家属要求出院。患者皮肤 ADR 与用药情况关系如图 2 所示。

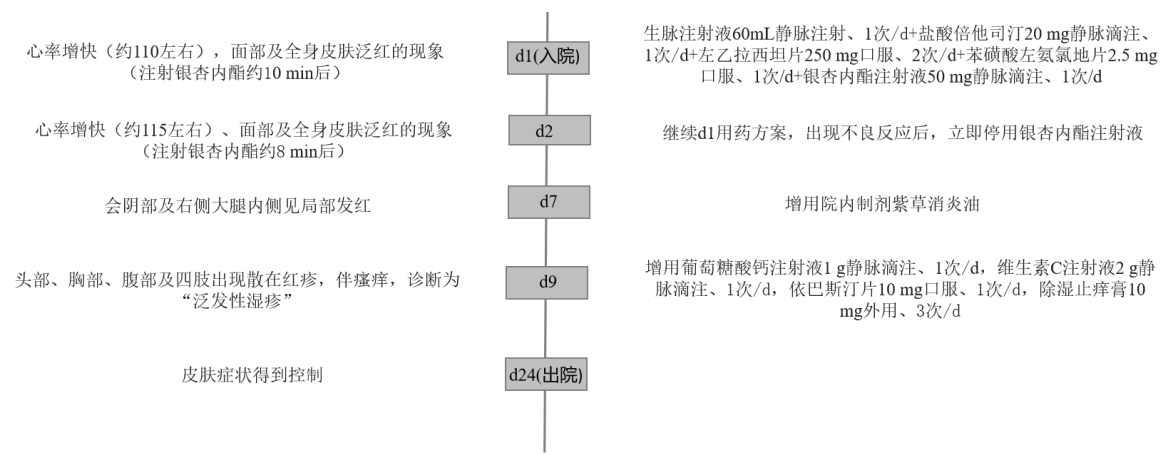


图 2 患者皮肤 ADR 与用药的关系图

3 讨论

3.1 患者出现泛发性湿疹的原因分析

(1) 自身/疾病相关因素
经对患者进行详细问诊，患者诉近期无皮肤病史。

(2) 药物相关因素
经过详细询问，患者此前未对任何药物过敏，筛查患者出现湿疹前使用的药物，包括：别嘌醇、生脉注射液、银杏内酯注射液、盐酸倍他司汀注射液、左乙拉西坦片、苯磺酸左氨氯地平。由于别嘌醇、生脉

注射液、盐酸倍他司汀注射液、左乙拉西坦片在湿疹好转期继续被使用，故排除此类药物造成的皮肤 ADR。此外，患者皮肤潮红、心率加快仅在银杏内酯注射液使用过程中出现，单停银杏内酯注射液后，上述现象消失，初筛考虑银杏内酯注射液所致的皮肤 ADR，不排除银杏内酯注射液与其他药物的相互作用。

利用诺氏不良反应评分量表[6]对该患者使用银杏内酯注射液后出现泛发性湿疹的相关性进行评分，结果为 5 分，表明银杏内酯注射液很有可能与此 ADR 存在因果关系。因此，考虑此次皮肤 ADR 由银杏内酯注射液引起。

表 1 诺氏不良反应评分表

相关问题	问题分值			得分理由
	是	否	未知	
1. 该 ADR 先前是否有结论性报告	+1			银杏内酯注射液说明书 ADR 有中度面潮红，有案例报道银杏内酯注射液 ADR 有皮疹
2. 该 ADR 是否是在使用可疑药物后发生	+2			使用银杏内酯注射液后出现泛发性湿疹
3. 该 ADR 是否在停药或应用拮抗剂后有缓解			0	未使用拮抗剂，按未知评价
4. 该 ADR 是否在再次使用可疑药物后重复出现	+2			再次使用银杏内酯注射液出现面部潮红、心率加快
5. 是否存在其他因素能单独引起该 ADR	-1			使用的生脉注射液、左乙拉西坦片、苯磺酸左氨氯地平说明书 ADR 有皮疹
6. 该 ADR 是否在使用安慰剂后重复出现			0	未使用安慰剂，按未知评价
7. 药物在血液或其他液体中是否达到毒性浓度			0	未检测血液或其他体液中的药物浓度
8. 该 ADR 是否逐剂量增加而加重或随剂量减少而缓解			0	未进行剂量的增减，按未知评价
9. 患者是否曾暴露于同种或同类药物并出现过类似反应		0		患者此前未使用过银杏内酯注射液
10. 是否存在任何客观证据证实该反应	+1			患者腹部、腿部、手部病变可作为客观证据证实该反应
总分				5 分

注：总分≥9 分，表明药物与不良反应的因果关系为肯定的。即具有客观证据及定量检测数据证实；总分值 5-8 分为很可能有关，及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，即属于偶然的或基本无关联的情况。

3.2 银杏内酯注射液过敏机制与安全性分析

目前, 银杏内酯注射液的说明书、专家共识均未记载皮疹相关的 ADR, 而银杏内酯注射液的皮疹 ADR 的报道只有一项, 即: 2019 年 12 月至 2021 年 6 月期间宁德市上报国家药品不良反应监测系统银杏内酯注射液 ADR 报告中提到, 皮疹、瘙痒、过敏性皮炎的 ADR 例数为 13 例[5], 该报道未阐释皮疹发生的原因与机制; 且目前尚无银杏内酯注射液皮疹 ADR 的个案分析, 故其导致的皮疹 ADR 作用机制也并不明确。

但银杏提取物的注射剂不良反应报道的文献较多, 有文献对 1995 年至 2013 年 7 月间涉及银杏叶提取物注射液不良反应进行分析, 发现过敏反应涉及 52 例次 (占 26.1%), 其中皮肤潮红、皮疹、瘙痒、红肿、心悸等 (15 项) [7]。另一临床常用的银杏提取物的注射剂--银杏达莫注射液, 其说明书的 ADR 包含皮疹、瘙痒, 并且很常见[8-9], 有研究认为银杏达莫注射液导致过敏的原因与成分复杂及个体代谢差异相关[10]。结合银杏提取物注射剂的皮疹 ADR 报道, 笔者认为此次 ADR 主要与以下 2 个方面有关: 首先, 银杏内酯提取时, 不可避免地伴有连带产物银杏酸, 而银杏酸作为过敏原能够升高淋巴细胞转化率, 使机体的敏感性增强, 从而诱导过敏反应的发生[11]。其次, 由于遗传、病理、生理、环境等多种因素的影响, 不同个体对药物的耐受性具有一定的差异。本例患者步入老年, 机体对药物的吸收、分布、代谢和排泄等功能减退, 增加了不良反应发生的风险。由于本案例中患者在停药 7 日后才出现皮疹 ADR, 故推测本案例中的泛发性湿疹属于一种免疫介导的 IV 型超敏反应, 涉及致敏和诱发阶段, 即当机体首次接触过敏原后, 过敏原渗透、扩散到皮肤中, 与抗原提呈细胞发生反应, 抗原提呈给 T 淋巴细胞, 产生效应和记忆 T 细胞群并释放到血液中, 刺激机体产生抗体或致敏淋巴细胞, 容易诱导过敏反应的发生[12]。

追究银杏达莫注射液与银杏内酯注射液安全性的差异, 这或与银杏达莫注射液相对银杏内酯注射液具有成分更复杂的特点有关, 银杏内酯注射液的成分主要为萜类, 银杏达莫注射液的主要成分包括黄酮类和萜类[13]。有研究将有临床不良反应报道的中药注射剂品种按照指标成分进行归类, 指标成分为黄酮类化合物的占 10.16%, 指标成分为萜类的占 9.37%[14]。提示,

银杏提取物的注射剂存在安全风险。

3.3 药学建议

发生银杏内酯注射液的皮肤 ADR 时, 应立即停药, 采用对症治疗, 根据患者情况选择适当抗组胺药止痒抗炎; 对于伴有广泛感染者建议系统应用抗生素; 对于急性发作或瘙痒明显者, 予以维生素 C、葡萄糖钙等抗敏。对于严重水肿、泛发性皮疹、红皮病等患者, 可短期使用糖皮质激素[15]。临床应用中药注射剂的过程中, 医疗机构应严格按照《中药注射剂临床使用基本原则》中的有关要求, 严格掌握适应症、辨证施药、严禁混合配伍和加强药学监护, 特别是在使用银杏内酯注射液开始的 30min, 若发现异常应立即停药, 采取治疗措施, 以保障患者用药安全。目前银杏内酯注射液引起的皮肤过敏性反应已有案例报道, 但对比 2019 年 12 月 17 日新修订的银杏内酯注射液药品说明书发现, 安全性方面的临床试验研究仅有临床试验期间的记载, 仍缺乏药品上市后安全性研究相关内容。对于本例严重不良反应医师已按照要求通过网络上报至国家药品不良反应监测中心, 根据《药品不良反应报告和监测管理办法》对不良反应报告类型的定义, 严重不良反应的定义: 导致死亡; 危及生命; 致癌、致畸、致出生缺陷; 导致显著的或永久的人体伤残或者器官功能损伤; 导致住院或住院时间延长的。患者出现大面积皮疹导致住院时间延长, 因此评价为严重不良反应。

4 结论

银杏内酯注射液可能引起皮疹, 其制剂的成分复杂性和患者的个体敏感性可能是导致皮疹的原因, 个别特异性过敏体质患者使用过程中仍需注意皮疹发生的可能性。要求临床医生在诊疗过程中, 应遵循辨证论治原则, 详细询问患者的过敏史, 并对患者仔细叮嘱可能会发生的不良反应, 做到及时识别与正确处理皮疹的不良反应, 保障患者的用药安全。

参考文献

- [1] 季传平, 何纯, 李慧琴. 多中心评价银杏内酯注射液治疗重症缺血性脑卒中药物经济学 [J]. 药物评价研究, 2018, 41 (07): 1191-1195.

- [2] 徐露, 黄彦. 百裕银杏内酯注射液抑制家兔血小板聚集作用的实验研究 [J]. 中国中医急症, 2014, 23 (04): 638-639+643.
- [3] 季传平, 徐露, 李慧琴. 银杏内酯注射液和银杏内酯 ABC 对血小板活化因子诱导的家兔血小板聚集作用比较 [J]. 药物评价研究, 2018, 41 (07): 1174-1178.
- [4] 孟甜甜, 解小龙, 李婷婷, 等. 银杏内酯注射液辅助治疗急性缺血性脑卒中的系统评价与 Meta 分析 [J]. 世界中医药, 2021, 16 (08): 1241-1249.
- [5] 黄芳. 53 例银杏内酯注射液不良反应报告分析 [J]. 中国合理用药探索, 2021, 18 (12): 23-27.
- [6] Naranjo, C. A, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reaction [J]. Clinpharmacol Ther, 1981. 30 (2): p. 239-45.
- [7] 杨乐, 杜晓曦, 郭晓昕, 任经天, 沈璐, 宋海波. 银杏叶提取物注射液不良反应的文献分析 [J]. 中国药物警戒, 2014, 11 (03): 163-169.
- [8] 仝金凤. 银杏达莫注射液静滴致严重皮肤过敏反应 1 例 [J]. 中国社区医师(医学专业), 2010, 12(29): 195.
- [9] 王基成. 银杏达莫注射液致过敏性皮疹 2 例 [J]. 中国医药指南, 2014, 12(02): 192-193.
- [10] 陈建军. 银杏达莫注射液致类过敏反应 1 例 [J]. 甘肃中医药大学学报, 2017, 34 (03): 59-60.
- [11] 何静仁. 银杏酸的变应原性及致过敏作用机制研究 [D]. 武汉: 华中农业大学, 2003.
- [12] Yanase Y, Takahagi S, Hide M. Chronic spontaneous urticaria and the extrinsic coagulation system. Allergol Int. 2018 Apr; 67 (2): 191-194.
- [13] 杨青波, 靳风云, 陈伟, 姚鹏, 杜守颖. 银杏达莫注射液黄酮类和萜类内酯 7 种成分的定量测定 [J]. 中草药, 2014, 45 (22): 3279-3283.
- [14] 崔宏玉, 梁爱华. 从中药注射剂质量标准分析其不良反应成因 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39 (05): 934-940.
- [15] 李邻峰. 中国湿疹诊疗指南 (2011 年) 解读湿疹治疗: 控制症状, 减少复发, 提高患者生活质量 [J]. 中国社区医师, 2012, 28 (30): 7+10.