

银杏达莫注射液的药理作用及不良反应研究进展

周 群*,侯东彬(华中农业大学医院,武汉 430070)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)28-2686-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.28.33

摘要 目的:为促进银杏达莫注射液的深入研究和合理应用提供参考。方法:以“银杏达莫注射液”为关键词,对中国期刊全文数据库2000—2012年文献进行检索,对所获取的相关文献进行分析、归纳、总结。结果:银杏达莫注射液的药理作用主要表现为抑制血小板聚集、清除自由基、调节血管活性等五个方面,其不良反应(ADR)的临床表现涉及人体多个器官/系统,原料药材的选择、内在活性成分、生产工艺、用药合理性等多种原因与该药ADR的发生有关。结论:银杏达莫注射液化学成分复杂,应加强对其物质基础的全面深入分析,并系统开展相关药理、毒理学研究;生产企业应严格控制产品质量,尽可能提高产品纯度;临床医师在治疗过程中应尽量避免不合理用药。

关键词 银杏达莫注射液;药理作用;不良反应;研究进展

银杏达莫注射液是国产第四代银杏叶提取物(EGb)的复合制剂,是参照EGb的国际标准将银杏叶的有效成分加以分离、富集后与适量的双嘧达莫精制而成,加入小剂量双嘧达莫后可进一步降低血液黏度,抑制血小板的活化和聚集,增强红细胞变形能力及携氧能力。银杏达莫注射液主要成分为银杏黄酮苷(占24%)、银杏苦内酯(约占3.1%)、白果内酯(约占2.9%)及双嘧达莫(占10%),具有扩张冠脉血管、脑血管,改善脑缺血症状,抑制血小板聚集和改善记忆功能等药理作用,临床上常用于预防和治疗冠心病和血栓栓塞性疾病。近年来,中药注射剂的安全性问题日益引起了人们的关注。为进一步了解银杏达莫注射液的药理作用,减少和避免不良反应(ADR)的发生,促进临床合理用药,笔者收集相关文献,就其药理作用和ADR相关研究进展作一综述。

1 药理作用

1.1 抑制血小板聚集

血小板聚集现象是心肌缺血/再灌注损伤的一种表现,银杏达莫注射液能有效抑制血小板聚集^[1-2]。有研究^[3]将急性心肌梗死(AMI)进行溶栓治疗的患者分成两组,银杏达莫组在对照组基础上予以银杏达莫静脉输注,统计2 h内心电图ST段

抬高指数(Σ STI)下降 $>50\%$ 率与ST段完全回落率,并测量溶栓前即刻及溶栓后2、10 h血小板聚集率。结果,银杏达莫组与对照组比较:①心电图 Σ STI下降 $>50\%$ 率、ST段完全回落率均显著提高;②溶栓后2 h血小板聚集率银杏达莫组显著低于对照组。说明银杏达莫注射液能通过迅速抑制血小板聚集,减轻心肌再灌注损伤。

1.2 清除自由基,抗脂质过氧化

自由基诱发的脂质过氧化反应可导致细胞结构、功能和代谢紊乱,甚至导致细胞死亡。而EGb对氧自由基有较强的清除和抑制作用^[4],可以提高细胞内抗氧化酶活性和减轻细胞脂质过氧化^[5]。冯建利等^[6]以急性脑梗死患者为对象进行对比研究,分别给予丹香冠心注射液(对照组)和银杏达莫注射液(治疗组)静脉滴注。治疗组患者治疗后血浆中氧化修饰型低密度脂蛋白(OX-LDL)、丙二醛(MDA)与治疗前比较显著降低,而超氧化物歧化酶(SOD)则显著升高,差异有统计学意义($P<0.05$);而对照组无显著变化。说明银杏达莫注射液能够有效清除氧自由基,降低血浆中OX-LDL水平。

1.3 调节血管活性,改善血液流变学指标

诸多研究^[7-9]证实,银杏达莫注射液具有较强的扩张血管

ulinaemia who respond to a rituximab-containing regimen [J]. *Br J Haematol*, 2011, 154(3):357.

[16] Jackson C, Sirohi B, Cunningham D, *et al*. Lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma--clinical features and treatment outcomes from a 30-year experience[J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(10):2 061.

[17] Younes A, Oki Y, McLaughlin P, *et al*. Phase II study of rituximab plus ABVD in patients with newly diagnosed classical Hodgkin lymphoma[J]. *Blood*, 2012, 119(18): 4 123.

[18] Kasamon YL, Jacene HA, Gocke CD, *et al*. Phase 2 study of rituximab-ABVD in classical Hodgkin lymphoma [J]. *Blood*, 2012, 119(18):4 129.

[19] Delfau-Larue MH, de Leval L, Joly B, *et al*. Targeting intratumoral B-cells with Rituximab in addition to CHOP in angioimmunoblastic T-cell lymphoma.A clinicobiological study of the GELA[J]. *Haematologica*, 2012, 97(10): 1 594.

[20] Hoffmann C, Schmid H, Müller M, *et al*. Improved outcome with rituximab in patients with HIV-associated multicentric Castleman disease[J]. *Blood*, 2011, 118(13): 3 499.

[21] Gérard L, Michot JM, Burcheri S, *et al*. Rituximab decreases the risk of lymphoma in patients with HIV-associated multicentric Castleman disease[J]. *Blood*, 2012, 119(10):2 228.

*主管药师,本科。研究方向:医院药学。E-mail:whxjyao@gmail.com

(收稿日期:2012-11-12 修回日期:2013-04-14)

活性,可改善血液流变学指标。有试验^[10]以急性脑梗死患者为对象,采用脑循环动力检测仪分别检测银杏达莫注射液组(治疗组)与常规治疗组(常规组)治疗前、后的脑循环动力学指标变化。结果,治疗后治疗组患者颈动脉最小血流速度(V_{\min})、颈动脉最小血流量(Q_{\min})的增加和脑血管阻力(R)降低显著优于常规组,表明银杏达莫注射液能降低脑血管阻力,增加动脉的供血量,有利于脑功能的恢复。正常血液流变状态对维护机体的组织血液灌注非常重要,若血黏度值升高,血液呈现高凝固性,组织缺血、缺氧,将影响机体各种功能。银杏达莫注射液可竞争性地抑制血小板活化因子(PAF)诱导的血小板聚集而起到改善血液流变学的作用。孙小玲等^[11]对短暂性脑缺血发作(TIA)患者分别给予银杏达莫注射液(治疗组)与复方丹参注射液(对照组),观察治疗前、后组内及组间血液流变学指标的变化。结果发现,治疗后血液流变学指标均有改善,但治疗组显著优于对照组,尤其对血小板聚集的影响更加显著,说明银杏达莫注射液能使血液流变状态得到显著改善。

1.4 保护血管内皮细胞

大量研究^[12-13]表明,银杏达莫注射液可以保护血管内皮细胞。崔磊等^[14]的试验发现,较高浓度银杏达莫对 H_2O_2 引起的体外培养人脐静脉内皮细胞氧化性损伤有明显的保护及促增殖作用。

1.5 保护神经元

研究^[15-16]表明,银杏达莫注射液能保护神经细胞,加强神经传导和加快神经递质的更新,提高神经元对缺血、缺氧的耐受能力和改善神经营养,进而防止神经元受损。黄海霞等的研究^[17]显示,银杏内酯可以促进脑神经中乙酰胆碱酯酶和还原型尼克酰胺腺嘌呤二核苷酸脱氢酶(NADPH-d)的表达,并能促进表达这两种酶的神经元生长发育。

2 ADR 临床表现

随着银杏达莫注射液在临床的广泛应用,其ADR的报道也日趋增多,有些ADR表现较为严重,应引起临床足够重视。综合分析有关银杏达莫注射液的ADR,发现其临床表现涉及人体多个器官/系统,主要有以下几方面:(1)过敏性休克:胸闷心慌、面色苍白、四肢无力、喉头水肿、呼吸困难、血压下降、意识丧失等;(2)皮肤及其附件损害:皮肤潮红、红斑、皮肤瘙痒等;(3)神经系统损害:头痛、头晕;(4)消化系统损害:恶心、呕吐、腹泻等;(5)呼吸系统损害:口唇发绀、呼吸急促、憋气、呼吸困难、哮喘等;(5)心血管系统损害:心前区疼痛、心悸、胸闷;(6)全身性反应:发热、寒战;(7)其他损害:静脉炎、视物不清等。其中,银杏达莫注射液的ADR主要表现为神经系统损害^[18-19],其次为消化系统和皮肤及其附件损害。银杏达莫注射液ADR的发生与性别关系不大,所致严重ADR的病例主要集中在中老年患者,这可能与该品种的适应证有关。其ADR一般在用药30 min内发生,大多数严重的ADR发生在用药10 min内,以速发型和即发型为主。

3 ADR 原因分析

3.1 原料药材的选择

银杏达莫注射液是一种多成分的混合制剂,其原料药材药用资源广泛,因产地气候及土壤条件不同,采集期也不一致,而银杏叶内有效成分含量最高的时期一般为9月中下旬至

10月上中旬。银杏叶采集后及时放在室内阴干或通风干燥是至关重要的,长时间阳光曝晒会使萜类内酯含量降低。据报道^[20-21],不同地区所产的银杏叶的主要成分含量不同。王弘等^[22]对35个产地的银杏叶的黄酮类成分的比较研究显示,江苏邳州、广西兴安、贵州正安、湖北安陆等地的银杏叶总黄酮含量较高。

3.2 内在活性成分

迄今为止,在银杏叶中发现的化合物已达160多种,但黄酮类化合物、萜类内酯、聚异戊烯醇类被认为是主要活性成分,银杏酚酸(简称银杏酸)为主要毒性成分。有动物实验^[23]表明,银杏酸能增加CD3+及CD4+ T淋巴细胞的表达,而明显抑制CD8+ T淋巴细胞的表达,使CD4+/CD8+ T细胞比值显著升高,并呈时间依赖性;同时,使参与体液免疫的B淋巴细胞比例升高,表明银杏酸刺激机体后使淋巴细胞转化率增高,并诱导B淋巴细胞表达。由此提示银杏酸可能作为变应原使机体敏感性增强,与细胞免疫及体液免疫状态有关。这是银杏达莫注射液产生过敏反应的主要因素。银杏达莫注射液中的萜类内酯包括银杏内酯A、B、C、J和白果内酯,其中白果内酯属倍半萜类内酯,分子结构中仅含有一个戊烷环,其在水溶液中易分解,这也是该药质量不稳定的主要原因^[24]。此外,其他的多种活性成分药理机制尚不清楚,有待进一步研究。

3.3 生产工艺

现在国内已有数十家制药企业生产银杏达莫注射液,由于EGb来源有多种,执行标准不一致,质量标准不同,本身难以保证各制剂的物质基础基本一致。而不同制药企业的生产环节和工艺存在质量差异,即使是同一厂家的不同批次间也会存在一定质量差异^[25]。银杏达莫注射液生产过程中的药物提纯度、杂质等因素都会影响其质量。这也是导致其ADR发生的原因。另外,银杏达莫注射液中有些化学成分性质不稳定,光照、空气等都会影响其安全性、稳定性和有效性,所以储存及运输条件也会对制剂质量产生影响。

3.4 用药合理性

3.4.1 使用剂量 中药注射剂的使用有其安全范围,超过说明书的使用量,ADR发生率会明显增加。尤其是一些特殊人群,如儿童、老年人和肝、肾功能下降的患者清除药物的机能偏弱,容易造成药物蓄积中毒而引发安全问题,因此临床对药物的剂量、浓度一定要严格控制^[26]。

3.4.2 配伍溶媒 临床上存在联合用药的情况,银杏达莫注射液与其他药物经同一管路使用可能会导致pH值发生变化,易使致敏物质进入机体,对此应当特别注意。另外,选择合适溶媒也是一个重要因素。有研究^[27]提示了银杏达莫注射液与6种输液配伍时不溶性微粒的变化,发现与10%葡萄糖注射液、复方氯化钠溶液、转化糖注射液配伍后, $\geq 10 \mu\text{m}$ 的微粒数均超标,故宜选择5%葡萄糖注射液、0.9%氯化钠注射液及5%葡萄糖氯化钠注射液作为溶媒。

3.5 患者个体差异

由于遗传、病理、生理、环境等多种因素,不同个体对药物的耐受性存在一定差异。廖建平等^[28]报道使用银杏达莫注射液导致1例高敏体质患者呼吸急促、胸闷心慌、面色苍白,随之患者意识丧失,呼之不应,血压测不到。抢救过程中患者一度

处于深度昏迷状态,最终因呼吸、循环衰竭死亡。所以,临床给药要结合患者生理、病理情况,以及药物过敏史、家族过敏史、目前用药情况和个人特点综合考虑,适当给药。

4 讨论

由于中药注射剂不同于西药注射剂,其有效成分不是单一的,因此应在充分合理的理论基础上才能与西药组方共用。银杏达莫注射液中银杏总黄酮具有扩张血管、改善脑缺血症状和记忆功能等作用;银杏苦内酯具有抑制血小板和红细胞的高聚集性、增加红细胞的变形性、防止血栓形成、促进血栓溶解等作用;双嘧达莫可抑制血小板的第一相聚集和第二相聚集,具有抗血栓作用。双嘧达莫与银杏内酯联合作用能协同增加脑组织血流量,改善血液流变学,改善微循环,改善脑皮质功能,减轻脑神经元的缺血性损伤,促进神经功能恢复。这说明用银杏叶中提取的有效成分与双嘧达莫组方具有较科学的理论依据,临床疗效优于单一的银杏叶制剂。

银杏达莫注射液近年来其药理学研究、临床研究以及药动学研究都取得了一定进展,临床应用前景广阔。但大多数药物都同时具有有效性和毒性的双重性质,趋利避害是药物研究和使用的主要目的。银杏达莫注射液因其化学成分复杂,目前还无法对所有成分进行质量控制,因此对其物质基础进行全面深入分析,系统开展药理、毒理学研究,提高药物的安全性是非常必要的。生产企业应严格控制产品质量,尽可能地提高产品纯度,积极收集有关ADR信息,为相关部门进行药品再评价提供参考依据。临床医师在治疗过程中应尽量避免不合理用药。

参考文献

[1] 陈宏.银杏达莫对冠心病患者血液流变学和血小板聚集的影响[J].中国实用医药,2009,4(18):163.

[2] 陈孝东,王光胜,曹勇军,等.双重抗血小板治疗对急性脑梗死患者血小板活化及聚集的影响[J].中国实用神经疾病杂志,2009,12(24):7.

[3] 王巧云,刘永云,徐理华,等.银杏达莫注射液抑制大鼠静脉血栓形成及作用机制探讨[J].中国新药杂志,2007,16(20):1679.

[4] 郭潇,王莉,陆艳,等.银杏达莫对兔心肌缺血再灌注诱导内皮细胞损伤的影响及机制[J].时珍国医国药,2008(5):1291.

[5] 蔡卫斌,臧颖,余明华.银杏内酯B对谷氨酸诱导大鼠大脑皮质神经元氧化损伤的影响[J].中山大学学报:医学科学版,2003,24(3):256.

[6] 冯建利,姚博,杜怡峰.银杏达莫对急性脑梗死病人血浆氧化修饰低密度脂蛋白水平的影响[J].中国新药与临床杂志,2007,26(2):125.

[7] 陈莉,甄东户,狄瑾.银杏达莫对老年糖尿病并脑梗死患者血液流变学的影响[J].兰州大学学报:医学版,2009,35(1):52.

[8] 李世英,阎冰,夏静.银杏达莫注射液治疗急性脑梗死的疗效及对血液流变学和纤维蛋白原含量的影响[J].临床神经病学杂志,2008,21(2):147.

[9] 张树伟.银杏达莫注射液对椎基底动脉供血不足血液流

变学的影响[J].中国实用神经疾病杂志,2007,10(1):153.

[10] 曹弘,柯贤军,许康.银杏达莫结合康复训练对急性脑梗死患者脑循环动力学的影响[J].中华物理医学与康复杂志,2005,27(2):108.

[11] 孙小玲,王伟.银杏达莫注射液对短暂性脑缺血发作患者血液流变学的影响[J].卒中与神经疾病,2006,13(4):243.

[12] 黄敬泽,邱晓萍,王健.循环内皮细胞水平与糖尿病肾病的相关性及银杏达莫的干预作用[J].中国临床药理学与治疗学,2006,11(11):1309.

[13] 冯立刚,王留义.联用银杏达莫注射液对冠心病合并充血性心力衰竭患者血管内皮功能的影响[J].中国全科医学,2006,9(1):61.

[14] 崔磊,矫春晓,李敬田,等.银杏达莫在内皮细胞氧化损伤中保护作用的实验研究[J].中国医药指南,2010,8(26):11.

[15] 张为,周博峰,吕泽平,等.银杏达莫注射液对急性脑梗死患者血清高敏C反应蛋白及神经功能的影响[J].中国实用神经疾病杂志,2009,12(19):8.

[16] 赵汉儒.银杏达莫注射液治疗糖尿病远端对称性神经病变的临床研究[J].中国药房,2010,21(36):3392.

[17] 黄海霞,高建新,刘克敬,等.银杏内酯对大鼠基底前脑神经元生长发育的影响[J].解剖学通报,2003,26(3):274.

[18] 卢兰芳.1994—2009年银杏达莫注射液ADR文献分析[J].中国实用医药,2010,15(12):167.

[19] 谢海丽.71例银杏达莫注射液ADR分析[J].海峡药学,2011,23(4):225.

[20] 戚向阳,陈维军,谢笔钧.银杏叶中萜内酯含量的动态变化的研究[J].中成药,2003,25(6):445.

[21] 徐斌,李焰,朱丽华,等.不同产地银杏叶提取物总黄酮苷、萜类内酯含量比较[J].山东医药工业,2002,21(6):34.

[22] 王弘,赵国斌,刘叔倩,等.不同产地栽培银杏叶中黄酮类成分的含量测定[J].中国中药杂志,2000,25(7):408.

[23] 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.

[24] 李金生,赵琪,郝勇.国内银杏叶化学成分及制备工艺的研究进展[J].白求恩医学院学报,2006,4(4):220.

[25] 徐萍,朱素燕,陈泱.不同厂家银杏达莫注射液4种主要成份的含量比较[J].中国医院药学杂志,2009,29(24):2135.

[26] 黄瑾,徐慧欣,蔡和平.银杏达莫注射液新的严重ADR 1例[J].药学服务与研究,2009,9(1):57.

[27] 冯璐璐.银杏达莫注射液与六种输液配伍的微粒探讨[J].中国中医药现代远程教育,2008,6(11):1393.

[28] 廖建萍.银杏达莫注射液致过敏性休克死亡1例[J].药物流行病学杂志,2010,19(2):116.

(收稿日期:2013-03-10 修回日期:2013-05-11)