

藥物治療

中藥白果與白果葉的毒性與功效介紹

徐佩玲

高雄長庚醫院中醫藥劑部

前言

銀杏 (*Ginkgo biloba* L.) 為落葉喬木，屬於裸子門、銀杏綱、銀杏目、銀杏科、銀杏屬，目前僅存銀杏一種，是世界上最古老的子遺植物之一，故素有「活化石」之稱。銀杏又名白果、鴨腳子、鴨掌樹、公孫樹；公孫樹意指“公種而孫得食”。因銀杏樹抗蟲、抗菌、抗空氣污染能力強，耐寒熱及乾旱，再加上樹質堅硬美觀又長壽，經常被世界各大城市規劃種植裝飾。銀杏的果實、葉、樹皮、根皆可入藥，其中應用最廣泛的是白果與白果葉^{1,2,3}。

典籍記載

白果：最早記載於公元 1159 年南宋時期的《紹興本草》。《本草綱目·卷三十·銀杏》謂“原產江南，宋初始入貢，改呼銀杏，因其形似小杏，而核色白，今名白果。”又謂“白果熟食溫肺益氣，定喘嗽，縮小便，止白濁；生食降痰，消毒殺蟲，塗面鼻手足，去皴疱黑斑皸皸，及疥瘡、疔蟲、陰虱。”又指出“銀杏...食多則收令太過，令人氣壅臃脹昏頓。”；《三元延壽書》“生食解酒。”；《本草品匯精要》“煨熟食之，止小便頻數。”白果在歷代典籍中註明分生用、熟用及副作用。

白果葉：最早記載於公元 1505 年明朝的《本草品匯精要》。《本草品匯精要》記載：“為末和面作餅，煨熟食之，止瀉痢。”又謂“味甘苦、澀、性平，歸肺經，能歛肺平喘、益心止痛、化濕止泄。”

用法及注意事項

白果內服：煎服或研粉，3~9 克。外用：適量，搗敷或切片。生用，毒性大，易中毒，應嚴格控制劑量；炒用，經加熱能使其毒性減弱，臨床上多用。年齡越小，體質越差，食用白果後越易發生中毒現象。嬰兒連食 10 枚左右即可致死，3~7 歲小兒連

食 30~40 枚，則發生嚴重中毒現象^{1,16}。

白果葉內服：煎湯，3~9 克；或用提取物作片劑；或入丸、散。外用：適量，搗敷或搽；或煎水洗。建議服用阿斯匹靈、抗血小板、抗凝血劑、抗憂鬱藥或開刀前的患者，避免合併服用白果葉，以減少出血的危險性及其他不良反應^{1,2}。

化學成分

白果含有 4-O-甲基吡哆醇 (4-O-methyl-pyridoxine)、二十六烷酸、棕櫚酸、白果醇、β-谷甾醇、銀杏萜內酯、雙黃酮、熊果酸、胡蘿蔔苷、松柏苷、甘草苷、腺苷等成分和鉀、磷、鎂、鈣、鋅、銅等 25 種元素。白果種仁尚含有蛋白質、脂肪、澱粉、糖、氨基酸及微量氫氰酸等。果肉含白果酸、白果醇、白果酚等。肉質外種皮含銀杏酸(包括白果酸、氫化白果酸、氫化白果亞酸等)¹⁴、銀杏二酚、白果醇和黃酮類化合物。^{1,12,13,15,16}

白果葉主要含黃酮類、萜類、酚類、酯類、生物鹼、有機酸、多糖、β-谷甾醇、氨基酸等，還含有鈣、鎂、鉀、磷、鉻、鐵等 25 種元素，共 160 餘種成分。主要活性成分為黃酮類 (flavonoids) 化合物和萜內酯 (terpene lactones)。黃酮類主要分為單黃酮、雙黃酮、兒茶素三類；萜內酯主要分為銀杏內酯和白果內酯兩大類，銀杏內酯依結構分為 A、B、C、M、J 五種。^{1,2,4,6}

毒副作用

白果的主要毒性成分為 4-O-甲基吡哆醇 (4-O-methyl-pyridoxine)，是一種白色結晶物，稱為銀杏毒素 (ginkgo-toxin)。它是維他命 B6 的拮抗劑，在大腦中會抑制谷氨酸轉化為 4-氨基丁酸，毒性反應主要引起陣發性痙攣、神經麻痺³。其他小毒成分：氫氰酸、銀杏酸、白果酚、白果醇。生

白果以綠色的胚最毒，生食或多食可出現中毒現象，主要表現為中樞神經系統及腸胃道症狀，輕者如：頭暈、口乾、乏力、噁心、嘔吐、腹痛、腹瀉等，重者如：視物旋轉、煩躁不安、恐懼、驚厥、抽搐、呼吸困難等症狀，最後死於心力衰竭或呼吸衰竭。亦可引起末梢感覺障礙，下肢弛緩性癱瘓。潛伏期一般在食用白果以後 1~12 小時，最長可達 16 小時發病。所以食用白果時，加熱煮熟可使白果酸和白果二酸分解，氫氰酸沸點低易揮發而去除，因此熟食、少食是預防白果中毒的方法。目前建議生白果一天用量應控制在 10 粒左右^{1,3,13,16}。

白果葉中的銀杏酸具有致敏性、細胞毒性和免疫毒性，會導致皮膚發生紅疹^{2,3,14}。銀杏酸為水溶性，故將白果葉直接泡茶飲用時須謹慎，服用劑量過大或時間較長，會危害心臟健康¹³。白果葉的毒性很低，所以很少有不良反應發生，最常出現的是腸胃不適、腹瀉、腹脹、噁心和嘔吐、頭痛、焦慮、失眠、皮膚過敏等，比較嚴重的副作用可導致出血^{2,17}。

現代藥理研究

白果的現代藥理研究：1. 抗菌作用：白果含數種抗菌成分，其中抑菌作用較強的是白果酸、白果酚。白果酸在體外試驗能抑制結核桿菌生長（且不受加熱影響），對多數革蘭氏陽性和革蘭氏陰性細菌（如葡萄球菌、鏈球菌、白喉桿菌、炭疽桿菌、枯草桿菌、大腸桿菌、傷寒桿菌）及皮膚真菌有不同程度的抑制作用。白果果肉的抗菌力較果皮強^{1,12,15}。2. 對呼吸系統的作用：白果乙醇提取物注射小鼠腹腔，呈現祛痰的作用（酚紅排泌法）；灌胃給藥，鎮咳作用不明顯。對離體豚鼠氣管平滑肌表現微弱鬆弛的作用^{1,15}。3. 對循環系統的作用：白果二酚 500mg/kg 對兔有短暫的降壓作用，可使毛細血管的通透性增加，實驗動物以豚鼠最明顯，其次是大鼠和兔。大鼠下肢灌流實驗顯示，白果二酚的組織胺釋放作用，能引起毛細血管通透性增加，導致水腫^{1,15}。4. 抗氧化、抗疲勞、延緩衰老的作用：白果外種皮水溶性成分能清除有氧存在下的黃嘌呤氧化酶系統產生的超氧自由基；給老齡小鼠口服 12 天後，能減少脾臟組織老年色素顆粒形成，已形成的色素顆粒變得分散、數量減少^{1,15}。在耐缺氧、抗疲勞的研究中，發現餵食白果的小白鼠實驗組，紅細胞中的 SOD 活性明顯大於對照組，表明白果具有提高機體耐缺氧的作用，顯著增加小鼠的抗疲勞能力，尤其是抗運動疲勞。另研究白果提取液對小白鼠心腦脂褐質濃度和 SOD 活性的影響時，也發現白果能延緩動物機體 SOD 活性下降，呈現抗

衰老的作用¹²。

白果葉的現代藥理研究：1. 清除自由基與抗脂質過氧化：白果葉中含有的還原煙基功能團，可直接發揮抗氧化作用，清除氧自由基及 NO，調節超氧化物歧化酶(SOD)、過氧化氫酶的活性，對心肌缺血再灌注及血管內皮細胞的損傷發揮保護的作用，並預防動脈粥樣硬化的形成^{1,3,5,10}。2. 抗血小板活化因子 (PAF) 的作用：白果葉中的銀杏內酯能與 PAF 競爭受體，尤其是銀杏內酯 B 對 PAF 受體具有高度特異性阻斷作用，從而抑制由 PAF 所引起的病理現象，如抑制血小板的黏附和聚集、降低血液黏稠度、延遲血液的凝固過程、防止血栓形成、改善血液循環、使血流量增加、改善血液流變性等^{1,3,5}。3. 改善心腦血管循環：白果葉中的黃酮類化合物能使豚鼠冠狀動脈擴張，實驗動物後肢血管擴張，動脈血流增加；並可抑制血管緊張素轉換酶(ACE)的活性，使血管阻力降低，增加血流量。EGB 可使實驗動物的腦血流量增加，降低血管阻力，改善腦細胞代謝，使其腦細胞在缺血缺氧狀態下的能量代謝正常化；並能穩定細胞膜，使腦缺血數小時，血腦屏障破損的實驗動物，在給予 EGB 後，血腦屏障通透性降低^{1,5,6}。4. 降血脂作用：白果葉具有良好的口服吸收率，由實驗證實可藉由抑制 HMG-CoA、NPC1L、HMG-CoA 合成酶、焦磷酸合成酶和膽汁酸受體，來抑制膽固醇的合成與吸收，改善脂質代謝，達到降血脂的作用^{1,6,11}。5. 抑制細胞凋亡的作用：用 EGB 預處理粒細胞，能有效減弱因過氧化氫和硫酸亞鐵誘導的氧化作用，可保護小腦粒細胞，避免其膜蛋白質結構改變，細胞膜流動性下降造成的細胞凋亡。以 β -澱粉樣多肽 (A β) 誘導細胞自由基的生成、產生細胞凋亡，EGB 透過阻止 A β 誘發可溶性、可擴散性毒害神經的配基，來抑制 A β 誘導的細胞凋亡^{3,6}。6. 加速神經衝動傳導，易化突觸傳遞的作用：EGB 在小鼠實驗中，能明顯提高老齡癡呆鼠海馬區乙醯膽鹼的濃度，且呈現劑量相關性，表示 EGB 有加速腦部神經衝動傳導，易化突觸傳遞的作用，故可改善癡呆鼠學習記憶功能障礙，增加記憶力的鞏固³。7. 其他：抑菌作用、平滑肌鬆弛解痙作用等¹。

臨床應用

白果常透過與其他中藥的配伍達到治療的目的，如《攝生眾妙方》中的定喘湯，白果與麻黃、桑白皮、黃芩等同用，可治肺熱痰喘氣促者；《傳青主女科》中的易黃湯，白果與山藥、芡實、黃柏與車前子同用，可健脾益氣，收澀止帶。白果是傳統中醫一味重要的藥食兩用高檔果品，現代研究發

現，白果還有抗菌、抗腫瘤、降血壓、抗衰老、抗疲勞、提高免疫力、提高造血功能等作用¹⁴，臨床可治療肺結核、氣管炎、婦科病、高血壓等病症¹²。

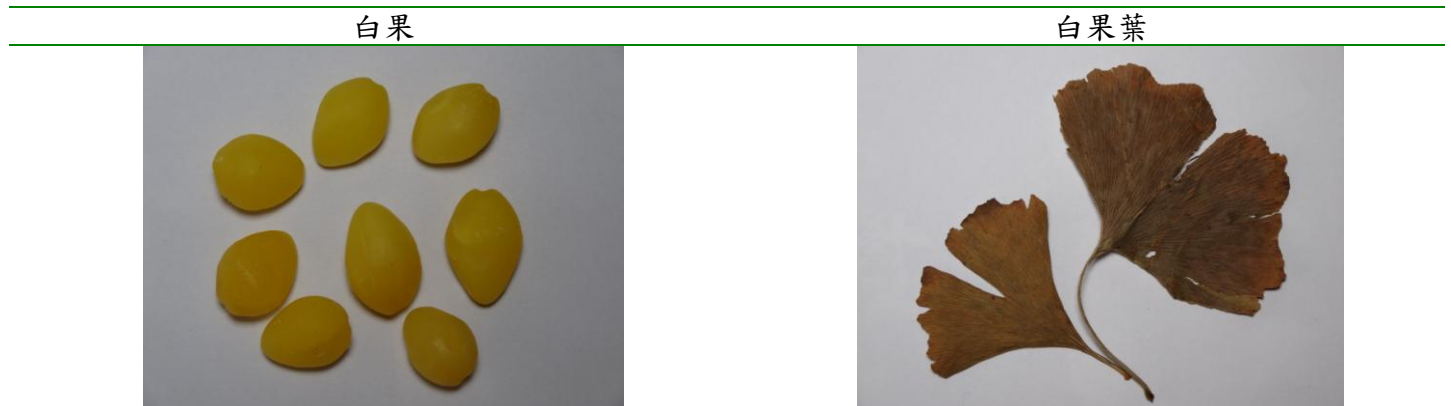
白果葉在中醫典籍記載的不多，也未入中醫傳統方劑使用，直到 20 世紀，德國率先從中提取活性成分製作白果葉製劑。第 1 代白果葉製劑的有效成分低於 16%，只能作為保健品，無藥理作用。第 2 代白果葉製劑，其有效成分為 16% 銀杏黃酮。第 3 代白果葉製劑含 24% 銀杏黃酮，其藥理作用為清除自由基。第 4 代白果葉製劑要求：提取濃縮比 50:1；銀杏酸 < 5mg/kg；含銀杏黃酮 24%；萜類 6% (3.1% 銀杏內酯、2.9% 白果內酯)。目前只有德國 Schwabe 製藥公司專利 27 道提取工序生產的 EGB761 符合這一條件。27 道提取工序中，包含幾個純化階段，如黃酮苷、銀杏內酯等活性成分被濃縮了 50 倍，銀杏酸這樣不良成分被剔除³。近年來由許多臨床試驗中，證實 EGB 可以治療與年齡老化相關的記憶力衰退，或包括 Alzheimer's 疾病等

之癱瘓症⁹，以及間歇性跛行等；當西藥併用 EGB 製劑來治療腦梗塞老年性癱瘓症比單用西藥效果顯著⁸；若 EGB 製劑併用人參、黨參等中藥時，有可能提高改善認知功能的療效⁷。銀杏製劑還可用於冠心病、心絞痛、高血脂、老年性高血壓、第 2 型糖尿病及糖尿病引起的腎臟和神經病變等症^{4,5}。

結論

中藥白果與白果葉是同植物不同用部的藥材，化學成分、功效與毒副作用皆不盡相同。在近代發展上，白果仍是中醫臨床治療的重要藥材，而白果葉則是中草藥成功開發為西藥的例子，因對於防治心腦血管疾病、老年痴呆症和抗凝血作用等的表現，而引起國際高度重視並形成開發熱潮。草藥的科學化西醫化，的確可能帶來更好的療效和治療上更多樣的選擇，但合理使用才能充分發揮臨床效能，避免不良反應的發生。

圖表一



參考資料

1. 國家中醫藥管理局中華本草編委會編 中華本草 上海科學技術出版社 1999 年第 1 版：276-283
2. 楊玉燕、江瑞雲、陳雅菁等 銀杏-成功的中藥西用 秀傳醫學雜誌 2003；4 (3-4)：171-176
3. 徐艷芬、張麗娟、宋新波 銀杏葉提取物的研究進展 藥物評價研究 2010；33(6)：452-456
4. 趙志燕 銀杏葉提取物的作用機制及臨床應用 中國中醫藥 2012；10(01)：76-77
5. 商丹、彭飛、趙艷芳 銀杏葉片臨床應用研究進展 現代中西醫結合雜誌 2012；21(14)：1584-1585
6. 張日山 探討銀杏葉的生物學研究 藥物研究 2012；4：20-22
7. 詹皓 銀杏葉提取物對認知功能影響的藥理與臨床研究進展 空軍醫學雜誌 2012；28(2)：85-89
8. 王靜波 探討銀杏葉片治療腦梗塞老年性痴呆的療效 中西醫結合心血管病雜誌 2016；4(10)：127-128
9. 李為貴、王彬彬、付紅燕 銀杏葉提取物防治阿爾茲海默病的研究新進展 中國醫藥導報 2016；13(12)：61-64
10. 趙艷榮、張國斌、邴飛虹 銀杏黃酮對心肌缺血再灌注損傷大鼠的心肌保護作用及其作用機制研究 實用心腦肺血管病雜誌 2016；24(3)：38-42
11. 何星堯、劉珺、羅春等 銀杏葉治療高脂血症的網絡藥理學研究 中國醫院藥學雜誌 2016；36(10)：787-791
12. 王琴、溫其標 銀杏種仁中活性成分及其藥理作用的研究進展 現代食品科技 2006；22(1)：164-167
13. 蒲麗麗 銀杏的藥用食用價值及在食品工業中的應用 農村經濟與科技 2010；21(4)：110-53
14. 趙春芳、朱立學 白果活性成分的提取及其功效研究進展 仲愷農業工程學院學報 2009；22(4)：67-70
15. 魏靜 淺析白果的功效 內蒙古中醫藥 2010；51-60
16. 朱傳明 急性白果中毒 62 例急診救治體會 全科醫學臨床與教育 2010；8(4)：461-462
17. 張有新 銀杏葉的研究進展 包頭醫學 2007；31(2)：

藥物安全簡訊

疑似 L-Asparaginase 導致腦部上矢狀竇血栓案例報告

蕭淑珍

高雄長庚紀念醫院臨床藥學科

資料來源：長庚藥物安全簡訊 Vol.11(11)

前言

白血病(leukemia)是全世界最為常見的兒童惡性腫瘤，而兒童白血病之中，又以急性淋巴性白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)佔大多數，其治癒率可將近 80%。L-asparaginase (L-ASP)即為 ALL 治療方案中相當重要的藥物之一。

在此，我們報導一罹患急性淋巴性白血病的 5 歲男童，在以 L-ASP 引導緩解治療後，因凝血功能異常導致腦部上矢狀竇血栓(superior sagittal sinus thrombosis)，而後續發癲癇樣發作的案例，希望藉以提醒臨床醫療人員，應對此藥品不良反應有所警覺。

案例簡述

一名 5 歲男童於 2013 年 5 月，因間歇性發燒持續約 2 週而至本院急診就醫。經住院檢查後診斷為 ALL 之標準危險群(standard risk)，於是依照台灣兒童癌症研究群(Taiwan Pediatric Oncology Group, TPOG 2013)標準危險群治療計畫，開始以 prednisolone (40 mg/m²/day)、vincristine (1.5 mg/m²)、epirubicin (20 mg/m²)、L-asparaginase (6000 u/m²)進行引導緩解治療，且併用 methotrexate 12 mg、hydrocortisone 24 mg 以及 cytarabine 36 mg 經由腰椎注射，以預防中樞神經侵犯。經 15 天療程治療後，再次的骨髓抽吸追蹤結果顯示 minimal residual disease (MRD)為陰性(< 1%)，即已達到緩解治療目標，病童於 6 月 6 日出院。住院期間血液學及生化檢驗數值見表一、二。

出院返回家中第七天上午，患者看起來特別倦怠，但除了向父親抱怨頭痛，且曾有一次嘔吐外，並未有其他症狀發生，直至當日下午，患者於餐桌上用餐時，突然之間失去意識，且嘴唇呈青紫色、雙眼凝視，呼吸微弱。40 分鐘後，經救護車送至急診，此時，患者有過一次左手臂強直陣攣發作，持續時間小於 5 分鐘，經緊急治療處置後，再轉至本院兒童加護病房。

其腦部核磁共振檢查結果顯示右額葉血管源性水腫(vasogenic edema)，醫師高度懷疑為上矢

狀竇梗塞。追溯患者上次出院前最後一次血液學檢驗(6 月 6 日)結果顯示 protein C 與 protein S 皆偏低 [protein C 20.9% (參考值 55-130%)，protein S 51.5% (參考值 70-140%)] (表一)。

再次住院期間，經以支持性照護並給予 enoxaparin [一種低分子量肝素(low-molecular weight heparin, LMWH)，phenobarbital 及 mannitol 等藥物治療後(表三)，患者未再有過癲癇樣發作，且 protein C 與 protein S 也上升至正常範圍內(表一)。一週後，待患者呼吸與意識狀態恢復穩定後，便將患者轉至血液腫瘤科普通病房，以接受後續的化學治療療程。兩週後，再次以腦部核磁共振檢查追蹤 enoxaparin 的治療結果，發現已成功溶解腦部上矢狀竇的血栓。接下來的化學治療過程中(不再使用 L-ASP)，患者未再發生 protein C 與 protein S 下降以及腦部靜脈血管栓塞的不良反應事件發生。

討論

腦部靜脈血栓是 ALL 患者在接受治療後，可能出現的嚴重併發症。血栓發生的時間點，通常是在接受 L-ASP 引導治療期間或之後立即發生¹⁻³。

L-ASP 是 ALL 患者在引導治療期的重要治療藥物，其抗腫瘤的作用機制是基於 asparagine 為蛋白質合成的重要氨基酸之一，而人體正常細胞能自行合成 asparagine，以供應細胞蛋白質合成的需求；但某些惡性腫瘤細胞，則必須從細胞外、血液循環中攝取 asparagine。L-ASP 用來治療 ALL 的藥理作用，便是利用惡性腫瘤細胞此一弱點，以 L-ASP 將 asparagine 催化分解成 L-aspartic acid 與 ammonia，耗竭血液中的 asparagine，即可達到選擇性“餓死”腫瘤細胞的目的⁴。然而使用 L-ASP 後使得 asparagine 被消耗殆盡，也會導致由肝臟合成的多種凝血蛋白(fibrinogen 與凝血因子 II、IX、X)以及凝血系統的抑制因子(antithrombin、protein C 與 protein S)的合成減少。儘管使用 L-ASP 會造成促進凝血與拮抗凝血活性皆降低，但凝血機制的平衡較傾向於高凝血狀態，也因此增加 ALL 病人內源性血栓

形成的危險性^{5,6}。本案例即是因為 protein C 與 protein S 缺乏因而導致凝血機制過度活化，促使血栓的形成⁷。

除了 L-ASP 之外，病童在接受引導緩解治療時，也同時併用了類固醇 prednisolone。研究指出類固醇也會顯著影響凝血蛋白功能而增加血栓風險^{1,8,9}。

腦部靜脈竇栓塞呈現的臨床表徵各異，包括頭痛、嘔吐、意識狀態改變、局部的神經學缺陷與癲癇樣發作等⁹。文獻建議的治療處置包括基本的支持性照護，給予抗癲癇藥以及抗凝血劑治療^{10,11}。抗凝血劑有 heparin、warfarin 與 LMWH 三者，其中最常使用的是 LMWH (例如 enoxaparin)。LMWH 的優點是：(1)皮下注射投與；(2)具有可預期的藥物動力學特質，因此不需要頻繁地監測凝血狀況；(3)不易導致血小板減少；(4)不會與 ALL 化學治療藥物產生交互作用。因此 Payne 等人建議 ALL 患者發生靜脈栓塞的抗凝血治療選擇以 LMWH 為佳³。

結論

本案例以 Naranjo score 評估得分 5 分，顯示病童發生上矢狀竇血栓以及後續癲癇樣發作極有可能和 L-asparaginase 有關。醫療人員應認識 L-ASP 引起腦部靜脈竇栓塞可能呈現的臨床表徵，並且提高警覺，一旦懷疑發生此罕見副作用時要積極給予 LMWH 治療以防止進一步神經學方面的傷害。

參考資料

1. Caruso V, Iacoviello L, Castelnovo, et al. Thrombotic complications in childhood acute lymphoblastic leukemia: A meta-analysis of 17 prospective studies comprising 1752 pediatric patients. *Blood* 2006;108:2216-22.
2. Castaman G, Rodeghiero F, Dini E. Thrombotic complications during L-asparaginase treatment for acute lymphocytic. *Haematologica* 1990;75:75-567-9.
3. Payne JH, Vora AJ. Thrombosis and acute lymphoblastic leukemia. *Br J Haematol* 2007;138:430-45.
4. Hill JM, Roberts J, Lobe E, et al. L-asparaginase therapy for leukemia and other malignant neoplasms. *JAMA* 1967;202:882-8.
5. Mitchell LG, Sutor AH, Andrew M. Hemostasis in childhood acute lymphoblastic leukemia: coagulopathy induced by disease and treatment. *SeminThrombHemost* 1995;21:390-401.
6. Feinberg WM, Swenson MR. Cerebrovascular complications of L-asparaginase therapy. *Neurology* 1988; 38:127-33.
7. Lee JH, Kim SW, Kim JS. Sagittal sinus thrombosis associated with transient free protein S deficiency after L-asparaginase treatment: case report and review of the literature. *Clin Neuro Neurosurg* 2000;102:33-6.
8. Nowak-Gottl U, Kenet G, Mitchell LG. Thrombosis in childhood acute lymphoblastic leukemia: Epidemiology, aetiology, diagnosis, prevention and treatment. *Best Pract Res ClinHaematol* 2009;22:103-14.
9. Athale UH, Chan AK. Thromboembolic complications in pediatric hematologic malignancies. *SeminThrombHemost* 2007;33:416-26
10. Sebire G, Tabarki B, Saunders DE, et al. Cerebral venous sinus thrombosis in children: Risk factors, presentation, diagnosis and outcome. *Brain* 2005; 128:477-89.
11. Wani NA, Kosar T, Pala NA, et al. Sagittal sinus thrombosis due to L-asparaginase. *J PediatrNeurosci* 2010;5:32-5.

表一、血液學檢驗數值

項次	單位	參考值	第一次住院			第二次住院		
			5/11	5/15	6/6	6/13	6/14	6/21
WBC	1000/uL	6.0-10.4	1.8	1.3	2.3	4.6		4.3
RBC	million/uL	4.28-5.05	3.42	3.52	3.49	3.18		2.89
HGB	g/dL	11.6-13.7	9.5	10.0	10.1	9.2		8.5
HCT	%	34.2-39.8	28	29.8	29.9	28.1		26.6
Segment	%	27.8-57.6	6.0	10.0	31	36.0		23
PLT	1000/uL	150-400	123	228	278	481		616
PT	sec	8-12		9.8	13.9	10.7		10.3
APTT	sec	24.6-33.8		23.7	28.6	23.6		30.3
Antithrombin III	%	75-125			96.7			105.5
Protein-C	%	55-130			20.9			65.3
Protein-S	%	70-140			51.5			117.9

表二、生化檢驗數值

項次	單位	參考值	第一次住院			第二次住院	
			5/11	5/15	6/6	6/13	6/21
BUN	mg/dL	5-20	11	9	19	9	4
CR	mg/dL	0.2-1.0	0.33	0.21	0.5	0.31	0.26
Amylase	U/L	27-137	57		52		
Lipase	U/L	22-51	20		15		
D-Bili	mg/dL	<0.5	0.16	<0.1		0.44	
T-Bili	mg/dL	0.1-1.2	0.6	0.5		1.4	
AST	U/L	13-40	100	70	34	45	35
ALT	U/L	7-40	105	97	45	42	21
Ca	mg/dL	8.4-10.8	8.9				
Na	meq/L	133-146	138			136	142
K	meq/L	3.5-5.1	3.6			3.2	3.4
Cl	meq/L	102-112	107			101	
CRP	mg/L	<5	<0.2			3.6	0.9
Ammonia	ug/dL	<94				76	

表三、第二次住院用藥

藥品	劑量/頻次	6/13	6/14	6/16	6/17	6/18	6/19	6/20	6/21
Ceftriaxone 500 mg/vial	2pc st &q12h	-	-	-	-	-	-	-	-
Enoxaparin 6000 iu/60 mg/0.6 ml	24 mg st &q12h	-	-	-	-	-	-	-	-
Acetaminophen syrup 24 mg/ml, 60 ml/pc	7ml prn	-			-				
Phenobarbital 100 mg/ml/amp	240 mg q12h	-							
Midazolam 15 mg/3ml/amp	75 mg st& qd	-	1 pc st						
Mannitol 20%, 500 ml/bot	60 ml st &q8h	-	-	-	-				
Magnesium Oxide 250 mg/tab	0.5 pc qid				-	-	-		
Dextromethorphan syrup 2.5 mg/ml, 60 ml/bot	5 ml qid						-		

🍵 藥物安全簡訊

疑似tranexamic acid導致seizure案例報告

李鳳玲

桃園長庚紀念醫院藥劑科

資料來源：長庚藥物安全簡訊 Vol.11(12)

前言

Tranexamic acid 是一種被廣泛使用的止血劑，可以用在紫斑病、白血病、肺結核之咳血、血痰、手術時之異常出血、腎出血。其藥理作用為抗纖維蛋白溶解酶的作用：與纖維蛋白溶解酶及

纖維蛋白原 (Plasminogen) 的 Lysine 結合，因此抑制纖維蛋白溶解酶的纖維蛋白分解作用，阻止 Fibrin 被分解，促進血液凝結。又能抑制 plasmin 引起之過敏性、炎症性病變，如發炎、腫脹、充血之現象。針劑一般的建議劑量為

250mg-500mg，分 1-2 次注射，手術中、手術後等必要時可以一次 500mg-1g 靜脈注射或 500mg-2.5g 靜脈點滴注射。

案例簡述

52 歲男性病人於 2015 年 7 月期間診斷非小細胞肺癌，並且胃、胰臟，腦等多處轉移，stage IV，T2N3M1a，分別在 2015 年 7、8、9、10 月進行 5 次化學治療及 9/29/2015-10/13/2015 接受腦部的放射性治療。10/21/2015 因為化學治療藥物，導致噁心、嘔吐、食慾不振、營養不良而入院治療，當時身高 157 公分，體重 47.5 公斤，無藥物過敏史，腎功能正常〈見表一〉。10/22/2015 出現咳血情形，開立 Tranexamic acid 500mg/5ml/amp 〈10%,5ml〉1PC Q8H IV，6PM 給藥後出現四肢異常不自主抽動，面部肌肉抽動、目光呆滯、眨眼動作、牙關緊閉；生命徵象：體溫:36.5°C、心跳:109 次/分、呼吸:20 次/分、血壓 114/81mmHg，立即給予 Diazepam 10mg/2ml/amp 1PC IV，接著開立 Phenytoin sodium 250mg/5ML/amp 3PC IVF 〈IN NS 100ML 流速<50 MG/MIN〉，Phenytoin sodium 250mg/5ML/amp 2ML Q8H IVF，並停用 Tranexamic acid 500mg/5ml/amp，經上述處置後，隨即症狀改善。10/26/2015 癲癇沒有再發作，且 phenytoin 血中濃度為 23 ug/mL，故 Phenytoin 更改為口服劑型 200mg HS 〈住院用藥見表二〉。

表一

	10/9/2015	10/16/2015	10/26/2015
BUN mg/dL	12.1	11.5	6
Creatinine mg/dL	0.41	0.39	0.47
Na mEq/dL	135	135	135
K mEq/dL	3.4	4	3.4
ALT/GPT U/L	17	14	
Albumin g/dL	3.78		
Diphenylhydantoin ug/mL			23

本案例病人之非小細胞肺癌已轉移腦部且經過放射線治療，剛入院時沒有使用抗癲癇藥物，過去曾使用口服 Tranexamic acid 〈無針劑用藥史〉記錄，但沒有不良反應記錄。

討論與分析

Tranexamic acid 導致 seizure 的機轉並不明確，可能的誘發機制為其是 GABA-A 的受體拮抗劑，因阻斷中樞神經系統的 GABA-A 受體，而增加神經被活化的機會。¹ 原廠商仿單沒有記載此項

不良反應，然而〈Transamin〉膠囊 2015 年 5 月更新版仿單中提及可能會造成痙攣〈發生頻率不明〉⁴。Micromedex Drugdex 資料庫及文獻，不僅可以看到可能導致 seizure 的副作用，並探討可能原因與劑量過高、腎功能不良相關。

本個案病人雖然腎功能正常且藥物使用正常劑量，依據癲癇發生與藥物使用的時序分析，疑似與 Tranexamic acid 500mg/5ml/amp 給藥相關〈Naranjo scale: 4 分〉〈見表三〉。

結論

Tranexamic acid 常用於在各種出血症狀，已知常見副作用為過敏、食慾不振、噁心、嘔吐。用藥後發生 seizure 的案例並不常見，藉由本案例報告，希望未來藥師對於 Tranexamic acid 安全性能提高警覺，尤其是病人腎功能不佳〈見表四〉及高劑量使用時，需要謹慎評估劑量合理性減少癲癇反應的發生。

表四：Tranexamic acid 〈靜脈注射〉依據腎功能建議劑量

Serum creatinine 〈mg/dL〉	IV dose
1.36-2.38	10mg/Kg 一天兩次
2.83-5.66	10mg/Kg 一天一次
大於5.66	10mg/Kg 每兩天一次或 5mg/Kg一天一次

參考資料

1. Ng WC, Jerath A, Wasowicz M, "Tranexamic acid: a clinical review," *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2015; 47(4):339-50.
2. Furtmuller R, Schlag MG, et al, "Tranexamic acid, a widely used antifibrinolytic agent, causes convulsions by a gamma-aminobutyric acid(A) receptor antagonistic effect," *J Pharmacol Exp Ther.* 2002 Apr;301 〈1〉:168-73
3. 劉閣顯，黃耀斌，黃尚志 "慢性腎臟疾病患者使用 Tranexamic acid 導致嚴重藥物不良反應之探討" 高雄醫學大學臨床藥學研究所學位論文, 2013 Feb.
4. 李巧茹藥師 "Tranexamic acid induced seizure" 國泰藥訊 第三十八期, 2012 Oct.
5. 藥物仿單: 血止康 〈榮民製藥, 2013 Nov〉、斷血炎膠囊 〈台灣第一三共, 2015 Mar〉

表二：病人用藥記錄

	10/21/ /2015	10/22/ 2015	10/23/ 2015	10/24/ 2015	10/25/ 2015	10/26/ 2015
Fentanylts 12mcg/hr/patch 1PC Q3D	V	V	V	V	V	V
Lactulose syrup 60ml/bot 30ML BID	V	V	V	V	V	V
Prednisolone 5mg/tab 1PC QD	V	V	V	V	V	V
Rabeprazole 20mg/tab 1PC QD	V	V	V	V	V	V
Conslife(Sennoside10mg+ Bisacodyl2mg +ec.)/tab 2PC HS	V	V	V	V	V	V
Metoclopramide9.08mg(7.68mgbase)/2ml/amp 1PC Q12H	V	DC				
Prochlorperazine 5mg/tab 1PC TID	V	V	V	V	V	V
SMOF Kabiven PI Emulsion for inj. 1448ml/bag 60ML Q1H	V	V	V	V	V	V
Brown Mixture Liquid 200ml/bot 10ML QID		V	V	V	V	V
Prochlorperazine 5mg/ml/amp 1PC TID IM prn		V	V	V	V	V
Tranexamic acid 500mg/5ml/amp <10%,5ml> 1PC Q8H IV		1amp				
Codeine phosphate 30mg/tab 1PC Q6H		V	V	V	V	V
D5S (1000ml + B complex 4ml IVF:60ml/hr		V	V	V	V	V
Diazepam 10mg/2ml/amp 1PC stat IV		V				
Phenytoin sodium 250mg/5ML/amp 3PC <IN NS 100ML>		V				
Phenytoin sodium 250mg/5ML/amp 2ML Q8H IVF		V	V	V	V	DC
Phenytoin sodium 100mg/cap 2PC HS						V

表三：Naranjo scale

	是	否	不知
1. 以前是否有關於此種不良反應確定的研究報告？	+1	0	0
2. 此種不良反應是否發生於服藥之後？	+2	-1	0
3. 當停藥或服用此藥之解藥，不良反應是否減輕？	+1	0	0
4. 停藥一段時間再重新服用此藥，同樣的不良反應是否再度發生？	+2	0	0
5. 有沒有其他原因(此藥物以外)可以引起同樣之不良反應？	-1	+2	0
6. 當給予安慰劑時，此項不良反應否會再度發生？	-1	+1	0
7. 此藥物的血中濃度是否達到中毒劑量？	+1	0	0
8. 對此病人而言，藥物劑量與不良反應的程度是否成正向關係？	+1	0	0
9. 病人過去對同樣或類似藥物是否也產生同樣的不良反應？	+1	0	0
10.此項不良反應是否有客觀的證據證明是藥品引起的	+1	0	0

總分 4；判斷屬於下列何者：
 <0分，存疑 1-4分，可能 5-8分，極有可能 >9分，確定

藥物安全簡訊

疑似Carboplatin引起之嗜中性白血球低下案例報告

賴美雲 林佩姿

嘉義長庚紀念醫院藥劑科

資料來源：長庚藥物安全簡訊 Vol.12(2)

前言

Carboplatin 的骨髓抑制作用和劑量有相關性，單一藥物使用下通常在 21 天後發生骨髓抑制的作用(包含血小板減少症、嗜中性粒細胞低下和貧血)。本個案為洗腎病人使用三種化學治療藥

物，懷疑造成嗜中性白血球低下的原因有 carboplatin 和 paclitaxel，推估影響程度較大的因素是，未依照參考文獻方式於使用完 carboplatin 一小時後進行血液透析，而導致嗜中性白血球低下。

案例簡述

67歲女性，身高145公分，體重43.5公斤，身高體重指數(BMI)20.7，體表面積(BSA) 1.32 m²。有卵巢癌，末期腎病變血液透析四年以上病史，對diclofenac、磺胺類及pyrin過敏。病人於2000/4月診斷出卵巢癌並開始進行化學治療，2015/11月遠端轉移到腹膜、心肺隔及胸線分期為T3cN0M1。病人於2015/12/24進行轉移後第一次化學治療，醫生治療策略為使用以下三種藥物作為21天為一個週期的緩和療法 bevacizumab 300 mg (7.5mg/kg)Q3W 加上 paclitaxel 100mg (80mg/m²)QW 及 carboplatin 190mg [1] (150mg/m²) (連續使用兩星期，第三禮拜不施打)。2015/12/29再次於門診進行治療，使用 paclitaxel 100 mg (80mg/m²)併用 carboplatin 200 mg (150mg/m²)。2016/1/4因為腹痛、發燒等因素進入急診。急診檢驗發現具有嗜中性白血球低下 (absolute neutrophil count; ANC:24 cells/ μ L)，高血鉀(K:5.1 mEq/L)(附表一)。醫生初步懷疑是化療引起的 neutropenia fever，除給予經驗性抗生素 piperacillin-tazobactam 和 metronidazole 預防伺機性感染外，同時持續性給予 lenograstim 刺激白血球增生[2]，2016/1/8病人大量出血(氣切口出血)，加上嚴重敗血症和呼吸衰竭，導致死亡。經彙整和搜尋相關資料，懷疑此病人可能是 carboplatin 與 paclitaxel 相關的嗜中性白血球低下，以 Naranjo scale(附表二)評估，分數為5分(極有可能)，其中又以 carboplatin 影響程度較大，因此特別針對此藥物的使用進行探討。

嗜中性白血球低下定義

化學治療藥物通常是藉由血液到達癌細胞，進而抑制癌細胞的生成，達到治療目的。化學治療藥物導致嗜中性白血球低下的原因，在於藥物對骨髓祖細胞(progenitor cell)直接毒性產生造成的結果。嗜中性白血球低下定義為ANC小於1500 cells/ μ L，如果低於500 cells/ μ L會增加感染的風險，ANC計算方式為WBC(10^3 /uL) \times (segment(%)+band(%)) [2]。

嗜中性白血球低下發生率

骨髓抑制對粒性白細胞(granulocyte)造成影響大概是7天，於14天後開始恢復，21天後完全復原 [2]。Carboplatin、paclitaxel 和 bevacizumab 單一藥物使用下，產生嗜中性白血

球低下機率分別是16~67%、78~100%、12~30.7% [3]。併用 carboplatin 和 paclitaxel 用在卵巢癌治療上，產生嗜中性白血球低下機率為76% [4]，發生機率與併用項次沒有關聯，主要是與併用藥品本身相關。Carboplatin 和 paclitaxel 兩者都是劑量限制骨髓抑制毒性藥物，前者在腎功能不良，後者在肝功能不良需要進行調整劑量，如果沒有劑量調整，發生率會較高。

化學治療藥品造成嗜中性白血球低下感染的危險因子

造成的危險因子如附表三 [2, 5]，可以清楚了解發生嗜中性球低下風險具有個體差異性，其中包含了病人本身及化學治療藥物造成的危險因子，藉由評估個別嗜中性白血球低下及低下引發感染風險，對於制訂治療計畫能提供更多的幫助；此病人有以下危險因子：化療的類型、年齡>60歲、疾病進程(因不同癌症有不同定義，卵巢癌末期定義為stage III和IV)、先前有接受過化療及同時為腎功能不良病患。

治療

嗜中性白血球低下症發生時，最令人擔心的是感染發生的風險，可以用化療風險指數評估表(Multinational Association For Supportive Cancer Care risk index; MASCC risk index)來判斷感染風險程度，大於21分為低風險群建議門診治療，而小於21分為高風險群則需要入院治療(附表四)[6]。當病人發生嗜中性白血球低下，皆建議暫時停止化學藥物治療，使用經驗性抗生素預防感染產生，且同時予升血球素刺激白血球增生 [2]，此病人為高危險病人進行入院治療，治療策略如同建議。

討論

卵巢癌治療，院內指引建議 carboplatin AUC 6(第一天施打)加 paclitaxel 80mg/m²(每週打一次)，28天為一個週期。

研究顯示在 carboplatin AUC 6(每三週打一次)治療下，使用高密度劑量 paclitaxel 80mg/m² 每週施打一次效果比 paclitaxel 175mg/m² 每3週施打一次可以有效增加存活率，但相對的有較高的副作用產生 [7]；在高密度劑量的 paclitaxel 和 carboplatin(AUC:5~6)下併用 bevacizumab 可以延緩疾病的進程 [8]，最後醫生選擇在 carboplatin 和 paclitaxel 上再併用 bevacizumab。

Paclitaxel 的使用需依據總膽紅素數值進行

調量，而在 AST 大於正常值 10 倍或總膽紅素大於正常值 5 倍下建議避免使用。

Carboplatin 完全由腎絲球過濾，膽汁排泄低於 2%，因此腎功能異常必須調整使用劑量。可使用 Calvert formula：劑量 (mg) = target AUC(mg×min/ml)×(GFR ml/min + 25)，計算施打劑量。FDA 建議 GFR>125 ml/min 要直接以 125 帶入，以避免高估劑量；血液透析病人 GFR 直接以 0 來帶入，並在化學治療後 12-24 小時內透析 [9]。若以 mg/m² 計算，透析的病人劑量必須減少 50% [10]，或是給予原劑量，但是必須在半小時內透析，持續透析 4 小時以上 [11, 12]。如施打後未進行血液透析，24 小時後 50% 藥物會與蛋白質結合，不易被移除體內，血中濃度會攀升達到原本八倍之多，因此用在血液透析病人要更加注意血液透析時間點 [13]。

此個案醫生採用 21 天為一個治療週期的緩和療法，藥物使用 bevacizumab (7.5mg/kg Q3W) 加上 paclitaxel 100mg (80mg/m² QW) 及 carboplatin (150mg/m² 連續使用兩週，第三週休息) [1]。Carboplatin 使用的劑量並非 ICON7 和 GOG0218 的劑量。依據醫生的引用治療的參考文獻，carboplatin 使用劑量為 300mg/m² 且在用藥完一小時後立刻進行血液透析。但此個案直到隔天才進行血液透析。此時 carboplatin 經由血液透析只會帶走 10% 的藥量，藥物會蓄積在體內，加重對骨髓祖細胞毒性，間接增加嗜中性白血球低下症發生率，提高了副作用的發生。以此個案為例，醫生欲使用 150mg/m²，血液透析在 12-24 小時後進行，使用劑量應再行減半劑量為 99mg(1.32×150×0.5)。

雖然有腎功能劑量調整建議，但若患者為老人且病況較差或是之前有過大劑量的治療案例，即使使用調整後的劑量，仍會產生較高發生副作用的風險，需要更加謹慎小心。有報告指出 87 歲罹患卵巢癌合併血液透析的病患，使用 AUC=6、GFR=0 每四週打一次，治療四到五個療程後，依然產生嚴重的血小板減少及嗜中性白血球低下症 [14]。參考文獻指出使用 paclitaxel 200mg/m² 合併 carboplatin 300mg/m² (使用後 1 小時立刻血液透析連續 4 小時) 三週施打一次，第一次治療後 16 天發生嚴重嗜中性白血球低下的紀錄 (ANC：400cells /μL) [1]。

綜合所有資料我們給予 Naranjo scale(附表二)評估，第五點部分 carboplatin 雖明顯未依照腎功能及血液透析時間做劑量調整，但無法排除 paclitaxel 和 bevacizumab 造成嗜中性白血球低

下的因素，所以給予 -1 分，總分 3 分認為可能是 carboplatin 造成之嗜中性白血球低下。

結論

Carboplatin 衛生署核准用在上皮性卵巢癌、肺部小細胞癌、頭頸部鱗狀細胞癌及子宮頸癌，但腎功能不佳時患者需要做劑量調整，血液透析病患更須注意使用劑量及血液透析時間的關係。若有嗜中性白血球低下發生，病人容易有感染的風險，進而增加病人住院天數及健保支出，嚴重者更可能導致死亡，因此在臨床使用上，應該更加小心謹慎，避免用藥疏失造成病人傷害。

參考資料

1. Miura, S., et al., Advanced thymic cancer treated with carboplatin and paclitaxel in a patient undergoing hemodialysis. *Intern Med*, 2015. **54**(1): p. 55-8.
2. Rosenberg, S.A., DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer: principles & practice of oncology. 2015. **133**: p. 1960-7.
3. Matsuda, M., et al., Seronegative Sjogren syndrome with asymptomatic autoimmune sclerosing pancreatitis. *Clin Rheumatol*, 2007. **26**(1): p. 117-9.
4. Tisdale, J.E. and D.A. Miller, Drug-induced diseases: prevention, detection, and management. 1 ed. 2005, University of Michigan: ASHP. 671-81.
5. Lyman, G.H., et al., Predicting individual risk of neutropenic complications in patients receiving cancer chemotherapy. *Cancer*, 2011. **117**(9): p. 1917-1927.
6. de Souza Viana, L., et al., Performance of a modified MASCC index score for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *Support Care Cancer*, 2008. **16**(7): p. 841-6.
7. Katsumata, N., et al., Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*, 2009. **374**(9698): p. 1331-8.
8. Aravantinos, G. and D. Pectasides, Bevacizumab in combination with chemotherapy for the treatment of advanced ovarian cancer: a systematic review. *Journal of ovarian research*, 2014. **7**(1): p. 1.
9. Janus, N., et al., Proposal for dosage adjustment and timing of chemotherapy in hemodialyzed patients. *Annals of oncology*, 2010: p. mdp598.
10. Aronoff, G.R., et al., Drug prescribing in renal failure. Dosing guidelines for adults, 1999. **4**: p. 97, 169.
11. Suzuki, S., et al., Pharmacokinetics of carboplatin and etoposide in a haemodialysis patient with Merkel-cell carcinoma. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 1997. **12**(1): p. 137-140.
12. Yanagawa H, T.Y., Bando H, et al, Carboplatin-based chemotherapy in patients undergoing hemodialysis. *Anticancer Res*, 1996. **16**: p. 533-6.
13. Guddati, A.K., P.S. Joy, and C.P. Marak, Dose adjustment of carboplatin in patients on hemodialysis. *Med Oncol*,

2014. 31(3): p. 848.

14. Chatelut, E., et al., Pharmacokinetics of carboplatin in a patient suffering from advanced ovarian carcinoma with

hemodialysis-dependent renal insufficiency. Nephron, 1994. 66(2): p. 157-61.

附表一、病人檢驗數值

	12/14	12/29	1/4	1/5	1/6	1/8 0632	1/8 2035
ANC(cells / μ L)	8734	5181	24		110	150	10
WBC(1000/uL)	11	6.8	0.4		0.5	0.4	0.2
RBC(million/uL)	4.26	4.2	5.43		5.0	3.98	2.3
Hb(g/dL)	9.1	9.0	11.5		10.5	8.1	4.8
Hct(%)	30.1	29.3	35.9		31.8	24.6	14.5
band(%)			2.0				
seg(%)	79.4	76.2	4.0		22.0	37.5	5.0
PLT(1000/uL)	312	227	43		11	15	81
Lym(%)	13.8	22.3	90		74	52.5	85
Scr(mg/dL)	3.99						
ALT(U/L)	9						
K(mEq/L)			5.1	4.3	5.4	3.2	2.7
BT($^{\circ}$ C)			36.2	38.4	35.8	34	

附表二、藥物不良反應之相關性與嚴重度評估 (Naranjo Scale)

	是	否	不知
1.以前是否有關於此種不良反應確定的研究報告?	■+1	□0	□0
2.此種不良反應是否發生於服藥之後?	■+2	□-1	□0
3.當停藥或服用此藥之解藥,不良反應是否減輕	□+1	□0	■0
4.停藥一段時間再重新服用此藥,同樣的不良反應是否再度發生	□+2	□-1	■0
5.有沒有其他原因(此藥物除外)可以引起同樣之不良反應	■-1	□+2	□0
6.當給予安慰劑時,此項不良反應是否會再度發生	□-1	□+1	■0
7.此藥物的血中濃度是否達到中毒劑量	□+1	□0	■0
8.對此病人而言,藥物劑量與不良反應的程度是否正向關係	□+1	□0	■0
9.病人過去對同樣或類似藥物是否也產生同樣的不良反應	□+1	□0	■0
10.此項不良反應是否有客觀的證據證明是藥物引起的	■+1	□0	□0

總分 5; 判斷屬於下列何者:

□ ≤ 0 分, 存疑 ■, 1-4 分, 可能 □ 5-8 分, 極有可能 □ ≥ 9 分, 確定

附表三、增加嗜中性白血球低下感染的危險因子

1. 化療的類型 (使用免疫抑制劑、RDI ≥ 85%, 或是使用以下化學治療藥物: 蔥環類、鉑類、紫杉烷類、烷基化劑、位置異構酶抑制劑、健 擇和溫諾平)	2. 肝功能異常
3. 年齡 > 60~65 歲	4. 腎功能不良
5. 疾病進程	6. 打藥前 ANC 數值就低下
7. 化療反應不佳	8. 淋巴細胞低下
9. 先前接受過化療	10. 血色素過低, 造血功能低下
11. 之前曾經因為 neutropenia 造成感染	12. 感染進行中
13. 骨髓萎縮	14. 多重併發症

附表四、MASCC risk index

病人特性	分數
疾病負擔	
沒有或是輕度症狀	5
中度症狀	3
沒有低血壓(收縮壓 > 90 mmHg)	5
沒有慢性肺阻塞性疾病*	4
固體腫瘤或是 lymphoma 並且先前沒有過黴菌感染	4
沒有脫水	3
非住院病人	3
年齡少於 60 歲	2

*指活性慢性支氣管炎, 肺氣腫, FEVs 降低。需要使用氧氣治療和/或類固醇和/或支氣管擴張劑