



- 本期內容：
- 1. 簡介深層靜脈栓塞 DVT 藥物治療 陳漢庭/阮盈萍 藥師
  - 2. 躁鬱症治療簡述 陳東輝/邱麗瑩 藥師
  - 3. 藥食兩用的真菌類中藥- 北蟲草 涂慶業 藥師

## 簡介深層靜脈栓塞 DVT 藥物治療

～ 陳漢庭/阮盈萍 藥師 ～

### 前 言

深層靜脈栓塞 DVT(Deep Vein Thrombosis) 是一種由於下肢深層靜脈血流無法順利回流的疾病，主因是脛骨靜脈、腘靜脈、股靜脈與髂靜脈產生阻塞所致。可能是下肢長期沒有活動或本身血管型態異常導致血液回流不順暢而形成血管栓塞，進一步產生下肢腫脹、疼痛、發紫的症狀，嚴重者甚至會因腫脹壓力過大，造成動脈血流受阻或橫紋肌壞死。這些病患可能發生，下肢靜脈的血栓掉落進入血液循環系統，經由肺循環阻塞肺部之微小血管則會造成肺栓塞(Pulmonary Embolism, PE)，而有立即性的生命危險。

### 流行病學與發病機制

發生靜脈栓塞的主要因素，由德國病理學者提出的假說 Virchow's triad 可大致分為三種類型：

#### (一) 血管內皮傷害(Vascular endothelial injury)

當血管內皮發生損傷時，其胞外基質會暴露出來，引起血小板的黏附與活化，而產生的 von Willebrand 氏因子則做為內皮下膠原和血小板間的黏附橋，促使凝血作用及血栓形成。

#### (二) 血流的改變 (Alterations in blood flow)

血液滯留是促成靜脈血栓的重要因素。當

血液滯留而延長在大血管內的時間，微循環的抗凝血作用也會受限，進而提高血栓形成的可能性。

#### (三) 高凝血性 (Hypercoagulability)

指血液組成成分的改變，包括多種風險因素(如：基因突變、外傷或手術傷害、罹患惡性腫瘤、懷孕及肥胖等)所致的高凝狀態。此外，常見的靜脈栓塞，亦可分為遺傳性及後天影響因子。(參見如表一)

表一: 血栓發生的危險因子

遺 傳		
Factor V Leiden 突變	Protein S 缺乏	Protein C 缺乏
Prothrombin G20210A 突變	Antithrombin 缺乏	凝血因子過多
後 天		
放置 CVC 中心靜脈導管	惡性腫瘤	創傷
長期臥床	手術	懷孕
抗磷脂質症候群	先天性心臟病	心衰竭
年老(>65 歲)	血小板增多症	嚴重肝病
骨髓增生性腫瘤	真性紅血球增多症	肥胖
陣發性夜間血紅素尿症	發炎性腸道疾病	腎病症候群
口服避孕藥	賀爾蒙補充療法	高半胱胺酸血症
服用特定化療藥 (如：tamoxifen, thalidomide, lenalidomide, asparaginase)		

**診 斷**

根據 DVT 的危險因子，常見的症狀及症候，臨床上可依據 Scarvelis and Wells 設計的臨床預測法則，稱為 Wells' score for DVT，作為判斷是否為 DVT 之參考。但對於低度可能性的病患，DVT 的盛行率不到 5%。故若為低度可能性，會再加測血中 D-dimer，若為正常則可排除 DVT。但是，D-dimer 在一些特殊情況下，比如說：有肝腎疾病、身體發炎狀態 (COVID-19、感染、敗血症)，血管疾病(血管畸形、鐮刀型貧血所致血管阻塞)、受傷、惡性腫瘤、短期內手術，甚至懷孕、施打破卵針後，或是有發生卵巢過度刺激症候群者，都可能造成 D-dimer 數值的上升。因此，若高度懷疑為中度或高度 DVT 的患者，則須進一步安排影像學的檢查加以診斷。

**表二: Wells' score**

臨床特徵*	分數
活動性癌症 (正在接受治療, 6 個月內接受治療或緩解性治療)	1
部分或全部癱瘓, 下肢無法移動	1
最近臥床 3 天以上或 12 週內經歷過需要麻醉的主要手術	1
沿深層靜脈分部走向之區域有壓痛情形	1
患肢腫脹	1
患側比健康側小腿肚(Calf)腫脹超過 3 cm (於 tibial tuberosity 下方 10 公分處測量)	1
患肢有壓迫性水腫	1
形成淺層靜脈側支循環	1
過去有 DVT 病史	1
其他診斷的可能性與 DVT 相同或更高	-2
>2 分: 高度可能性, 1 或 2 分: 中度可能性, <1 分: 低度可能性	
*若病患雙腳都有症狀, 則以症狀較嚴重側為主	

**治療方式**

在診斷確認靜脈栓塞發生時，治療首要目標即是減少栓塞的擴大以及降低肺栓塞發生的

可能性。治療上大致可分為兩類方式：傳統治療給予抗凝血藥，以及物理性的血栓溶解術。

(一)、傳統治療: 抗凝血藥物

1. 抗凝血藥的治療

抗凝血藥品包括注射型與口服藥物，如低分子量肝素 LMWH (Low molecular weight heparin)、肝素 UFH (unfractionated Heparin)、Vitamin K antagonists (Warfarin)、NOACs(Non-vitamin K oral anticoagulant)等。此篇論述針對抗凝血藥使用於 VTE (venous thromboembolism) 之劑量，整理如(表五)和(表六)。

選擇使用抗凝血藥時，須針對不同族群做進一步的考量，其中亦可依照(表三) SAME-TTR2 score 的分數，來預測 DVT 病人選用口服抗凝血藥，可能較適合選用 Warfarin 或 NOAC，如果 SAME-TT2R2 分數超過 2 分，代表使用傳統 Warfarin 不太可能達到治療標準，建議使用 NOAC 預防再度的栓塞。此外亦參考 UpToDate 建議及 ACCP Guideline 整理影響 VTE 患者選用抗凝血藥的考量。(表四)

**表三: SAME-TT2R2 score**

項 目	分 數
◇ 女性	1
◇ 60 歲以下	1
◇ 心血管疾病用藥史	1
◇ (高血壓, T2DM, 冠心病, 心肌梗塞, 周邊血管疾病, 心衰竭, 中風病史, 肺部或肝臟或腎臟疾病)	
◇ 藥物交互作用(ex: amiodarone)	1
◇ 2 年內有抽菸	2
◇ 非白人種族	2
<b>總 分</b>	<b>8</b>

研究指出，病人使用低分子量肝素 LMWH(如：Enoxaparin)治療 VTE，其死亡率及嚴重出血的情況都比使用 UFH 的機率來的低。由於 LMWH 可以經由皮下注射給予，且效果較使用 UFH 來的佳，使其成為門診及住院病人首選的抗凝血用藥。但要注意一點，於腎功能較差的病人傾向使用 Heparin 而非 LMWH，因為 LMWH 80% 是經由腎臟代謝，而使用 UFH 時應監測病人的 aPTT 值。當住院病人有較高出血機率時，也會傾向使用 UFH，因為其半衰期短為 1-2 小時，並且也有解毒劑 Protamine 可供使用。

表四:影響 VTE 患者選用抗凝血藥的考量因素

因素	首選	選用理由
癌症	LMWH	1.對於剛診斷為廣泛 VTE，轉移性癌症，或正在癌症化療者，首選 LMWH。 2.接受外科治療時，建議使用 LMWH 優於使用 UFH 作為預防性治療。 3.除非 Khorana score 高風險的化療病人，才建議使用 Apixaban 或 Rivaroxaban
避免非消化道給藥時	Rivaroxaban Apixaban	使用 Warfarin、Dabigatran、Edoxaban 前，需要非消化道給藥(如：LMWH)當作起始治療
避免磨粉管灌	Dabigatran	破壞膠囊劑型會增加藥品吸收 75%以上，不可弄破或咀嚼。
肝病、凝血疾病	LMWH	因肝病引起 INR 升高禁用 DOACs，INR 無法真實反應凝血效果導致 Warfarin 難以調整劑量。
腎功能低 CrCl < 30 ml/min	Warfarin	DOACs 和 LMWH 禁用於嚴重腎功能不全的病人。DOACs 的劑量須跟著病人的腎功能來做調整。
冠狀動脈疾病	Warfarin Rivaroxaban Apixaban Edoxaban	使用 Dabigatran 相較 Warfarin 更常發生冠狀動脈疾病，其餘 DOACs 則能有效治療冠狀動脈疾病，在使用抗凝劑之下若出血的風險增加，則必須避免使用抗血小板治療。
服藥順從性差	Warfarin	使用 Warfarin 需監測 INR。但由於服藥方便性，某些病人更喜愛使用 DOAC。
消化不良或胃腸道出血	Warfarin, Apixaban	Dabigatran 容易消化不良。Dabigatran、Rivaroxaban 和 Edoxaban 對比 Warfarin 更常發生腸胃道出血。
若過量有解毒劑使用	Warfarin, UFH, DOACs	DOACs 解毒劑可能不易取得

表五: Venous Thromboembolism 治療藥物

	劑量與頻率	半衰期	避免使用
Low-molecular weight heparins			
Enoxaparin (Clexane®)	1 mg/kg sc q12h or 1.5 mg/kg sc qd	3-4 小時	CrCl <30 ml/min : 30 mg SC QD or 1 mg/kg SC QD
Thrombolytics			
Alteplase Actilyse®	For PE: 100 mg IV over 2 h	5 分鐘	須以 Brain CT 排除顱內出血患者
UFH (Unfractionated heparin)			
Heparin	For Thromboembolism: (Intermittent IV injection) 10,000 IU IV bolus then 5000-10,000 IU IV q4-6h, 並依 aPTT 調整劑量 (Continuous IV infusion) 5000 IU IV bolus then 20000-40000 IU/24 hours, 並依 aPTT 調整劑量 (SC.) Initial, 333 IU/kg then 250 IU/kg q12h	1.5 小時	
Vitamin K antagonists (VKA)			
Warfarin	Initial, 2-5 mg qd to maintain INR of 2-3	約 36 小時	懷孕婦女禁用

表六:DOAC 用於 PE、DVT 之藥物劑量調整

	Dabigatran	Edoxaban	Apixaban	Rivaroxaban
作用機轉	Direct factor IIa inhibitors	Direct factor Xa inhibitors		
Enoxaparin 給予 7-10 天	○	○		
起始劑量			10mg BID 7 天	15mg BID 21 天
維持劑量	150mg BID >75 y/o:150mg QD	60mg QD	5mg BID	20mg QD (須隨餐服用)
半衰期 (hr)	14-17	6-11	8-12	7-11
腎排除比例	> 80%	35% #	27%	66% #
腎劑量調整 CrCl (min/ml)	< 30 不建議使用 < 50 且並用 P-gp inh. 不建議使用	15-50 30mg QD # < 15 不建議使用	不需調整劑量	< 15 不建議使用
手術前建議停藥天數	3 - 5 天	2 - 3 天		
管灌給藥方式	不宜磨粉管灌、不可破壞或咀嚼	可磨碎與 60-90 mL 開水混合管灌	可與水或 5%葡萄糖液 60mL 混合管灌	可磨碎與水或流質食物混合管灌
出血處置	PCC、透析、專一性反解劑 Idaricizumab	PCC、專一性反解劑 (Andexanet alfa：結構與 factor Xa 類似，FDA 核准用於 Rivaroxaban 與 Apixaban; Edoxaban 則為 off-label use，台灣未上市)		
	Ciraparantag：尚在臨床試驗中，屬於小分子反轉劑，可與 DOACs、Heparin 結合。			
藥物動力學影響	P-gp	CYP-450、P-gp		
註：PCC:Prothrombin complex concentrates 凝血酶複合濃縮物，#：Micromedex				

當診斷出 VTE 時，並不建議單獨使用 Warfarin 治療，會建議搭配 Enoxaparin 或是 UFH 持續治療至少 5 天直到 INR 值達到治療範圍。若是病人服用 Warfarin 順從性不佳，還有其他考量因素，包括飲食、接受藥物治療、使用中草藥、CYP2C9 和 VKORC1 酵素之基因多型性等，單獨或合併會影響病人對 warfarin 成分藥品之代謝。就可以考慮給予 NOACs 來治療，因為其口服使用方便也不須時常監測血液數值，交互作用也較 Warfarin 來的少，但有腎功能不佳的病人須謹慎使用。

2. 基因醫學及分子生物學相關研究已証實，基因型的變異會影響藥物的吸收、代謝及療效。Genome Wide Association Studies 整理出帶有特定基因病人使用 VKAs (vitamin K antagonists) 或 DOACs (direct oral anticoagulants)時，其藥物的表現也會有所不同。近年來，更隨著精準醫學的興起，抗凝血製劑 Warfarin 的使用，除了正確的病患衛教及密集的血液監測之外，針對帶有特定基因的病人，在選擇抗凝血藥物時，須進一步考量藥物基因體學的影響，例如主要影響 Warfarin 的基因包括 VKORC1、CYP4F2 和 CYP2C19。

如有 CYP2C9 及 VKORC1 的基因變異會影響 Warfarin 起始治療，其中，CYP2C9 負責 Warfarin 之代謝清除。VKORC1 則負責將 Vitamin K-epoxide 還原為具有活性的 Vitamin K，進而協助合成凝血因子 II、VII、IX 及 X，其基因變異型為 A 及 B (non-A)。Schwarz 等學者發現具有不同 VKORC1 對偶基因型的病患達到 INR > 2 及 > 4 的治療時間有顯著差異。而 CYP2C9 的基因型只對 INR > 4 所需時間有統計學上的意義(P=0.03)；對於 INR > 2 所需時間並無明顯差異(P=0.57)。VKORC1 對偶基因 A 對病患所需之 Warfarin 維持劑量也有顯著影響。且研究指出，在開始治療的初期，VKORC1 對偶基因的影響是大於 CYP2C9 的基因型。亞洲人(包括華人)大多帶有 VKORC1 AA 基因型，會降低 Warfarin 的代謝，建議起始治療劑量從較低劑量開始使用。CYP4F2 是主要的肝臟 vitamin K oxidase，將 vitamin K 代謝成 hydroxy-vitamin K1，使 vitamin K1 從 vitamin K1 循環中移除。CYP4F2\*3 (c.1297G>A; rs2108622)則在白種人族群中顯示會影響 CYP4F2 酵素的活性，而與 Warfarin 的使用劑量有關。另外，Pharmacogenomics of

Novel Direct Oral Anticoagulants : Newly Identified Genes and Genetic Variants 論述中提及 Dabigatran 血液中藥物的波峰及波谷濃度會受到基因 CES1 和 ABCB1 的 SNPs(single-nucleotide polymorphism) 單核苷酸多型性影響,而 Rivaroxaban 和 Apixaban 的血中濃度會受到基因 ABCB1 的 SNPs 影響, Edoxaban 則不受 factor Xa、ABCB1、SLCOB1、CYP2C9 及 VKORC1 基因改變所影響。更有研究報告指出,帶有基因 CES1 rs2244613 的人,在 Dabigatran 的活性代謝物會比較少,出血風險也較少。近年來的研究則指出 Apixaban 為合併癌症或腎功能不佳之 DVT 病患可優先考量的用藥。

(二)、血栓溶解術

血栓溶解術主要是將導管置入有血栓阻塞的靜脈裡面,並緩慢滴注血栓溶解劑(Urokinase、Alteplase),將血塊溶解掉;若有殘餘血塊及斑塊,再行抽吸法或金屬支架將之除去。此治療方法較傳統藥物考量其發生腫脹、疼痛、色素沉著、水腫、靜脈擴張等的栓塞後症候群(post-thrombotic syndrome)情況較低。例如:院內的 EKOS (Ekosonic Endovascular System)即是此類。特別的是, EKOS 會用到 tPA/Alteplase,與傳統缺血性中風或傳統肺栓塞或傳統冠狀動脈栓塞時使用 tPA 的劑量用法不同, EKOS 通常經由藥物輸注端給予 0.5~1mg/h 的 tPA,同時經由冷凝端輸注給予生理食鹽水 35 ml/hr,以 10mL/hr 慢慢增加直到溫度達到要求(最大值 120 ml/hr),一旦移除 EKOS,則接著使用 Heparin 接續的注射深層靜脈栓塞治療。

預 防

口服抗凝血藥治療能夠預防血栓的再復發,其療程長短會根據病人不同的危險因子而改變,一般建議療程至少持續治療 3 個月,並監測出血狀況。由於 Aspirin 對於靜脈栓塞 VTE 的預防效用相當有限,且常引起腸胃道併發症,因此目前臨床上就以其他類型的口服抗凝血藥物

為治療優先考量方式。

結 語

現今隨著醫療科技進步,針對深層靜脈栓塞已有多種治療模式和選擇。尤其抗凝血藥使用時,總會伴隨著出血的風險,因此在訂定病人治療策略前,必須考慮其病因、風險、成本和患者的偏好等因素,以便做出理想的醫病共享治療決策。

參考資料

1. American College of Chest Physicians (ACCP) Guideline and Expert Panel Report on Antithrombotic Therapy for VTE Disease
2. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism
3. Uptodate : Overview of the causes of venous thrombosis
4. uptodate: Venous thromboembolism Anticoagulation after initial management
5. Guidance for the treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. J Thromb Thrombolysis. 2016 Jan;41(1):32-67.
6. Pharmacogenomics of Novel Direct Oral Anticoagulants: Newly Identified Genes and Genetic Variants. J Pers Med. 2019 Mar; 9(1): 7
7. Treatment of venous thromboembolism. JAMA 2014; 311: 717-28.
8. Management of Pulmonary Embolism: An Update. J Am Coll Cardiol. 2016 Mar 1;67(8):976-990.
9. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. Blood Adv. 2021 Feb 23;5(4):927-974
10. Pharmacogenetic studies with oral anticoagulants. Genome-wide association studies in vitamin K antagonist and direct oral anticoagulants. Oncotarget. 2018 Jun 26;9(49):29238-29258.
11. Reversal of Anticoagulation: Therapeutic Advances and Clinical Guidelines. Am J Ther 2018;25(1):e44-e52
12. Schwarz, Ute I et al. "Genetic determinants of response to warfarin during initial anticoagulation." The New England journal of medicine vol. 358,10 (2008): 999-1008.

# 躁鬱症治療簡述

～ 陳東輝/邱麗瑩 藥師 ～

## 前 言

躁鬱症(Bipolar disorder)，又稱為雙極性疾患或雙相情緒障礙症，是一嚴重的情緒障礙症。依躁期(Manic episode)、鬱期(Depressive episode)的週期變化及表現強度可分為7種型態，臨床上以第一型躁鬱症(Bipolar I disorder; BP-I)、第二型躁鬱症(Bipolar II disorder; BP-II)和循環性情感障礙症(Cyclothymia)最為常見。本文就上述三種躁鬱症類型，概略介紹成因、症狀、相關評估及治療。

## 躁鬱症簡述

### (1) 成因

躁鬱症的造成原因至今學界仍未有明確解答，目前的共識認為躁鬱症可能是因為個體生理、心理、環境及社會層面交互影響下所形成的複雜結果。就生理層面而言，遺傳因素與腦內神經傳導物質失衡是公認的諸多原因之一。已知血清素(Serotonin)、正腎上腺素(Norepinephrine)及多巴胺(Dopamine)這三種神經傳導物質在神經突觸前不正常的濃度變化、突觸受體數目與受體對這些神經傳導物質敏感度的改變，皆可能造成躁鬱症。遺傳因素則有研究顯示若雙親之一患有躁鬱症，子女有10-25%的發病機率；若雙親皆有病史，子女發病的機率則提高至50-75%。在心理、環境及社會層面上，巨大的生活壓力也是導火線之一，觸發壓力的情境五花八門，諸如非心理層面的身體病痛、人際關係、工作、金錢或足以改變個人生活的重大事件，都可能讓個體在任何時間發病。

### (2) 評估方式

判斷是否罹患躁鬱症及評量症狀的嚴重程度，可透過經認證的自我評量表、醫病訪談及診斷手冊來加以評估。於2000年正式採用的MDQ (Mood Disorder Questionnaire)是目前廣用於評估個體是否患有第一型躁鬱症之自我評量問卷，但MDQ問卷不適合評估躁鬱症分類

中的第二型躁鬱症及其他未註明型躁鬱症。

正式診斷上，依據美國精神醫學學會2013年版的精神疾病診斷與統計手冊第五版(DSM-5)；

※ 第一型躁鬱症符合的診斷標準：

1. 躁期症狀至少持續一週並且幾乎每天出現
2. 躁期前後可能緊接發生輕躁狂或重度鬱症
3. 情緒障礙表現足以導致社會或職業功能受損，或需要住院治療以防止對自身或他人造成傷害

4. 躁期的發生非來自藥物或其他醫療狀況。

※ 第二型躁鬱症符合的診斷標準：

1. 至少發生1次輕躁狂(Hypomanic episode)和重度鬱症

2. 從未有過躁期發作

3. 輕躁狂和重度鬱症的發生非歸類於分裂情感障礙、精神分裂症、精神分裂樣障礙、妄想症或其他特定或未特定的精神分裂症和其他精神障礙

4. 因鬱症或因輕躁狂和鬱症頻繁交替引起的症狀導致病人臨床上有明顯的痛苦或損害到社交、職業或其重要領域功能。

※ 循環性情感障礙症符合的診斷標準：

1. 輕躁狂和鬱症發作時的症狀從未達到重鬱、躁狂或輕躁狂的診斷標準，且症狀持續至少兩年(兒童或青少年至少一年)

2. 上述兩年間，至少一半的時間存在輕躁狂或鬱期症狀，無症狀的時間不超過2個月

3. 症狀的發生非由其他精神障礙、藥物或其他醫療狀況引起

4. 發生的症狀導致病人臨床上有明顯的痛苦或損害到社交、職業或其重要領域功能。

## 治療策略

躁鬱症是目前尚無法根治的精神疾病，若未積極尋求醫療協助，隨著時間的推移，躁鬱症發作的頻率與程度會更加惡化，甚至可能會影響到大腦認知功能，如記憶、專注能力和組織執行功能。據統計未治療的患者其躁症發作期可能持續3到6個月；鬱症發作期時程更長，

可長達半年至一年，而有醫療介入下躁鬱症患者，三個月內就能有效控制其發作。所以躁鬱症治療的首要目標在減少躁期和鬱期的嚴重程度和發作次數，使個體生活盡可能恢復正常。治療選擇上，除了使用藥物緩解及預防主要症狀，亦可結合心理治療或改變生活方式，讓個體處在可能觸發鬱症或躁症的壓力情境下，仍能自我調整及保持穩定的精神狀態。

美國精神科醫學會 APA (American Psychiatric Association)、加拿大情緒和焦慮治療網站 CANMAT (Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments)及世界生物精神病學會聯合會 WFSBP (World Federation of Societies of Biological Psychiatry)分別出版躁鬱症的臨床診療指引。臺灣的生物精神醫學暨神經精神藥理學學會參考 WFSBP 及 CANMAT 治療指引，綜合臺灣的臨床經驗及分析健保資料庫資料，於 2012 年發表臺灣本地雙極性疾患藥物治療共識，編撰時除了寫入療效與研究證據等級，亦將副作用與病人安全納入考慮，並將躁鬱症治療分為躁期、鬱期和維持期治療三個部分。表 1、表 2、表 3 分別列出 APA、CANMAT 及 WFSBP 的治療建議。

### 躁鬱症治療藥物

躁鬱症藥物治療上，應選用能幫助穩定情緒波動的鋰鹽 (Lithium)、抗癲癇藥 (Anticonvulsants) 和抗精神病藥 (Antipsychotics)，而通稱為情緒穩定劑。

表 1: APA 治療指引

藥物	急性發作期			維持期
	狂躁	憂鬱	混合型	
<b>情緒穩定劑</b>				
Lithium	M, C		X	M, C
Divalproex	M, C		X	X
Carbamazepine	M, C		M, C	
Lamotrigine		X		M, C
<b>非典型抗精神病藥</b>				
Aripiprazole	M, A		M, A	M, A
Olanzapine	M, A	C	M, A	M <sup>±</sup>
Quetiapine IR, XR	M, A	M (BP I and II)	M, A (only XR)	A
Risperidone	M, A		M, A	M, A (only RLAI)
Ziprasidone	M <sup>±</sup>		M <sup>±</sup>	A

A：輔助情緒穩定劑；C：與另一種情緒穩定劑、抗精神病藥物或抗抑鬱藥合併治療；M：單一療法；RLAI：risperidone 長效注射劑；X：指引中推薦，但 FDA 未指明。

Ref. Diagnosis and treatment of patients with bipolar disorder. J Am Assoc Nurse Pract. 2015

鋰鹽用於躁鬱症治療約有 70 年以上的歷史，可單獨或搭配其他抗精神病藥作為第一線治療用藥。但並非所有患者皆適用鋰鹽的治療，最新研究顯示約 60% 的躁鬱症患者對鋰鹽治療無效，其原因與第 21 對染色體的長鏈非編碼轉錄體基因的數個位點是否突變有關。

抗癲癇藥使用於躁鬱症治療的有 Valproate、Carbamazepine 與 Lamotrigine 作為對鋰鹽無效的替代用藥，可單獨或搭配其他抗精神病藥使用。

抗精神病藥物依開發上市時間不同分為第一代、第二代及第三代。第一代抗精神病藥，又稱為典型抗精神病藥，治療效果來自多巴胺受體的拮抗作用，院內藥品 Chlorpromazine、Haloperidol、Prochlorperazine、Flupentixol 屬之。第二代抗精神病藥，又稱為新型或非典型抗精神病藥 (Atypical antipsychotics)，其機制來自血清素及多巴胺抗體之拮抗作用，院內藥品有 Amisulpride、Sulpiride、Clothiapine、Clozapine、Olanzapine、Quetiapine、Paliperidone、Risperidone、Ziprasidone、Zotepine。第三代抗精神病藥，作為多巴胺系統穩定劑，Aripiprazole 為此類代表。

### 藥物不良反應

鋰鹽由於治療濃度範圍狹小，過量可能引發中毒反應，服用鋰鹽的患者應衛教不可自行更改劑量或停用藥物。初期服用鋰鹽的患者應每周抽血測定血中濃度，待服藥劑量穩定後可

**(表 2) CANMAT 治療指引**

第一線治療	Lithium, divalproex, olanzapine, risperidone, quetiapine, quetiapine XR, aripiprazole, ziprasidone, lithium or divalproex + risperidone, lithium or divalproex + quetiapine, lithium or divalproex + olanzapine, lithium or divalproex + aripiprazole
第二線治療	Carbamazepine, ECT(電痙攣療法), lithium + divalproex, asenapine, lithium or divalproex + asenapine, paliperidone 單一療法
第三線治療	Haloperidol, chlorpromazine, lithium or divalproex + haloperidol, lithium + carbamazepine, clozapine, oxcarbazepine, tamoxifen
不推薦治療	單一療法藥物使用 gabapentin, topiramate, lamotrigine, verapamil, tiagabine, risperidone + carbamazepine, olanzapine + carbamazepine

Ref. CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2009

**表 3: WFSBP 治療指引**

躁期單一療法					
	藥物或治療	證據類別	台灣專家共識建議級數	台灣衛生署適應症	建議劑量(範圍僅供參考，仍需依照患者反應做調整)
1	Lithium	A	1	V	600~1200 mg (血中治療濃度 0.8~1.3 mg/L)
2	Valproate	A	1	V	1200~3000 mg; 負載劑量 20-30 mg/kg (血中治療濃度 75~100 mg/L)
3	Quetiapine	A	1	V	400~800mg
4	Carbamazepine	A	2	V	600~1200mg (血中治療濃度 4~15 mg/L)
5	Haloperidol	A	2	V	5~20 mg
躁期併用或輔助療法					
1	Lithium + Valproate				
2	Lithium + Aripiprazole/ Olanzapine/ Quetiapine/ Risperidone/ Ziprasidone				
3	Valproate + Aripiprazole/ Olanzapine/ Quetiapine/ Risperidone/ Ziprasidone				

**表 4: 藥物的不良反應表**

藥物	鎮靜	錐體外症候群	抗膽鹼	姿態性低血壓	癲癇發作	泌乳激素升高	體重增加
Chlorpromazine	++++	+++	+++	++++	+++	0	++
Haloperidol	+	+++++	+	+	++	0~++++	++
Clozapine	++++	+a	++++	++++	++++c	0	++++
Risperidone	+++	+b	++	+++	++	0~++++ c	++
Olanzapine	+++	+	+++	++	++	+	+++
Quetiapine	+++	+	++	++	++	0	++

a：劑量非常低<8mg/d，b：劑量<20mg/d，c：劑量有關，0：沒有作用。+：非常低，++：低，+++：中等，++++：高，+++++：非常高。

Ref. Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach,

改為每月、甚至每三到六個月再測定一次。鋰鹽的急性不良反應以急性腎損傷、神經症狀為主，症狀可能有手抖、腹瀉、口乾或口中有金屬味。長期服用鋰鹽可能會出現甲狀腺功能低下或是腎功能損傷，定期接受甲狀腺功能檢查可預防甲狀腺功能異常，對於腎功能不全的躁鬱症患者應密切監視病人的腎功能變化。

抗癲癇藥物同鋰鹽，副作用與劑量相關，若過量則有中毒的風險。以抗癲癇藥作治療的

病人需定期接受抽血檢查，預防可能發生的肝、腎功能損傷或血液毒性。

第一代抗精神病藥物主要為控制正性精神病症狀，但容易造成錐體外徑症候群 EPS (Extrapyramidal symptoms)，包括肌肉張力異常、靜坐不能、類巴金森氏症(肌肉僵硬、行動緩慢、手抖等)。第二代抗精神病藥與第一代藥物最大的區別在於引發 EPS 的機率較少，卻提高代謝異常的機率，其中又以體重增加、血糖

代謝異常及血脂代謝異常較為常見。表 4 整理出抗精神病藥物副作用的發生機率。

結 語

躁鬱症是容易慢性化且反覆復發的精神障礙疾病，能夠穩定的服藥及定期追蹤是控制病情的要件。除了藥物治療，良好的醫病合作、提供病人家屬正確的疾病知識、必要時透過心理治療、認知行為治療也能幫助病人恢復社交、職業功能，幫助病人走出躁鬱症的循環。

參考資料

1. Smith DJ, Whitham EA, Ghaemi SN. Bipolar disorder. Handb Clin Neurol. 2012
2. Bipolar Disorder. National Institute of Mental Health. January 2020
3. Iria Grande ,et al. Bipolar disorder.Lancet. 2016
4. McCormick U,et al.Diagnosis and treatment of patients with bipolar disorder: A review for

advanced practice nurses. Pract. 2015

5. Lakshmi N Yatham,et al. CANMAT and ISBD collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2009
6. Yatham LN, Kennedy SH,et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. Bipolar Disord. 2009
7. 台灣雙極性疾患治療共識. 2012
8. Wendy S.et al.Psychiatric aspects of systemic lupus erythematosus.(Fourth Edition) ,2004
9. Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 8th Edition
10. Post RM.Treatment of Bipolar Depression : Evolving Recommendations. Psychiatr Clin North Am. 2016
11. Khazaal Y, Tapparel S,et al.Quetiapine dosage in bipolar disorder episodes and mixed states.Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2007 Apr
12. Sifafis S, Tzachanis D, Samara M, Papazisis G.Antipsychotic Drugs: From Receptor-binding Profiles to Metabolic Side Effects. Curr Neuropharmacol. 2018

# 藥食兩用的真菌類中藥-北蟲草

~ 涂慶業 藥師 ~

前 言

冬蟲夏草是極為名貴的一種中藥材，具有良好的藥用及食用價值，但自然來源少，且難以人工栽培，故價格極昂貴，近年來又因自然資源過度採摘而瀕臨匱乏。與冬蟲夏草同屬不同種的北蟲草又名北冬蟲夏草、蛹蟲草，兩者均為麥角菌科蟲草屬真菌，都是藥、食兩用價值很高的藥食用菌。北蟲草由於生長環境的要求較冬蟲夏草低，生長週期短，且可以人工培養和規模化生產；從現代研究也證實北蟲草與冬蟲夏草具有相似的化學成分和藥理作用，甚至北蟲草的某些生物活性成分含量更高於冬蟲夏草，因此近來北蟲草已成為野生冬蟲夏草的理想替代物。

北蟲草於 1958 年在中國吉林首次發現，其他如山東、江蘇、廣東、河北、四川、內蒙、湖南、湖北等區均有生長和栽培。其所含的核苷類化合物、蟲草多糖、蟲草酸、蛋白質氨基

酸、維生素等多種生物活性成分，具有抗腫瘤、免疫調節、抗炎、抑菌、抑病毒複製及抗氧化等多種同理作用。

藥材基原

北冬蟲夏草(北蟲草)：為麥角菌科(Clavicipiraceae)真菌蛹蟲草 *Cordyceps militaris*( L.ex Fr.) Link的菌核及子座。生長在半埋於林地土壤中的鱗翅目昆蟲的死蛹上，藥材由蟲體及其頭部長出的子座組成。蟲體長橢圓形，黃棕色，有5-7條環紋。子座單生，有時數個，從寄主頭部發出，有時生於節間縫上，長2-5cm，極少分枝，紫紅色或橘紅色；頭部棒形，長1-1.5cm，直徑1.5-5mm，柄圓柱形，長2.5-3cm，直徑2-3mm，質脆，易折斷，子座斷面淡黃色，蛹體斷面灰白色；氣腥，味淡。

## 性味歸經、功效主治

據《中華本草》記載，蛹蟲草味甘，性溫。歸腎、肺經。功效：補肺益腎。主治肺癆，痰血，盜汗，貧血，腰痛。

## 生物活性成分

蛹蟲草含有的生物活性成分包含：

### 1. 核苷類化合物：

蛹蟲草中含有多種核苷類化合物，包括蟲草素(3'-去氧腺苷)、腺苷、腺嘌呤、尿苷、鳥嘌呤類等化合物。其中，蟲草素是其主要活性成分之一，是從蛹蟲草中提取的一種天然生物活性物質。現代研究顯示，蟲草素具有抑制炎症的功效，可用於治療人類乳腺癌、肝癌、肺癌等疾病，且可提高機體免疫功能，抑制RNA病毒繁殖，在急性肺炎中有抗炎、保護臟器損傷等作用。蟲草素還具備保護機體腎臟的功效與抗氧化的效用。

### 2. 蟲草多糖：

蟲草多糖亦為蛹蟲草中的主要活性成分之一，因培養基差異、蛹蟲草發育階段及取材部位的差異，多糖的含量波動較大，其最高含量可達68.3mg/g。蟲草多糖除廣為所知的免疫調節作用外，還具有抗腫瘤、抗菌及抗氧化等多種重要的功效。

### 3. 蟲草酸：

蟲草酸是北蟲草及冬蟲夏草中共同的主要活性成分之一，其化學分子式 $C_6H_{12}O_6$ (即D-甘露醇)，兩者蟲草酸含量十分相近。蟲草酸含量同時也可作為衡量蟲草品質的標準，含量高即品質好，所以一般藥用價值較高的北蟲草其蟲草酸含量也相對較高。研究發現，蟲草中D-甘露糖醇的含量與其產地、寄主及生長週期等多種內、外因素有關。不同培養方法的蛹蟲草，其蟲草酸含量不盡相同。蟲草酸不僅可以抑制多種病菌的生長，且具有抗氧化、促代謝等多種功效，在臨床上常用於預防與治療腦血栓、心肌梗死，以及腎功能衰竭等多種疾病。

### 4. 蛋白質、氨基酸：

蛹蟲草中蛋白質含量26%左右，為冬蟲夏草的2倍多，其蛋白質含量高而脂肪含量低，是一種優良的保健品；總氨基酸含量豐富達22%含有蘇氨酸、脯氨酸、甘氨酸、纈氨酸、天門

冬酰胺、酪氨酸、賴氨酸、谷氨酸、異亮氨酸、亮氨酸、精氨酸、丙氨酸、半胱氨酸、苯丙氨酸、色氨酸、甲硫氨酸、組氨酸等18種氨基酸，其中包括人體所必需的8種氨基酸。

### 5. 其他成分：

除上述各類活性成分外，蛹蟲草還含有多種對機體有利的物質，如過氧化物歧化酶 SOD、硒 Se、礦物質元素以及人體必需的維生素等。SOD 是廣泛存在於各生物體內的一種金屬酶，不但能延緩生物體內過氧化脂的生成，清除體內的超氧陰離子自由基，而且具備消炎等功效。蛹蟲草富含硒 Se，含量可達 11.41 mg/kg，硒 Se 是人體必需的微量元素之一，可刺激免疫球蛋白及抗體的產生，以此達到增強機體的免疫效能及抗氧化的效果，且可維持細胞膜的通透性與穩定性，還可抑制癌細胞的生長。蛹蟲草中含有 20 多種礦物質元素，其中鈣、鉀的含量高於冬蟲夏草；另含多種維生素，包括維生素 A、維生素 B12、B1、B2、B6、維生素 C、維生素 D、維生素 E 及胡蘿蔔素等，具有重要營養價值。

## 藥理作用

蛹蟲草經研究具有不同的藥理效用：

### 1. 抗腫瘤作用：

因抗腫瘤作用顯著，被用於抗癌藥物的開發。小鼠動物試驗研究，用炮製中藥法製備蛹蟲草湯劑注入小鼠體內，觀察腫瘤細胞的變化，結果該湯劑可有效抑制小鼠癌細胞的增殖與生長。其對喉癌細胞的增殖與生長抑制作用顯著，並對比同條件下冬蟲夏草的試驗資料，蛹蟲草可在一定程度上代替冬蟲夏草；蛹蟲草提取物可抑制人卵巢癌細胞的增殖。此外，有研究表明若要達到抑制腫瘤細胞的生長與增殖的效果，還可間接通過抑制生物體內核酸、蛋白質的合成或葡萄糖的跨膜轉運而實現，且蟲草多糖能促進機體免疫系統內免疫細胞的增殖與分泌，以此增強免疫細胞功能，並通過宿主細胞的介導從而有效發揮抗腫瘤作用。蛹蟲草的抗腫瘤作用主要基於蟲草素與蟲草多糖，這兩者發揮了重要作用。

### 2. 免疫調節作用：

蟲草多糖具有促進免疫調節的功效，對體液與細胞免疫及特异性與非特异性免疫提升效用較大，同時核酸和蛋白質含量也呈現增長的

趨勢。蟲草素對大鼠的肝肺有保護作用，並可提升其免疫調節效用。蟲草多糖可提高機體免疫調節能力，間接抑制腫瘤細胞的增殖與生長。

### 3. 抗炎、抑菌作用：

抗炎、抑菌功效主要與蟲草素相關。蟲草素對鏈球菌和炭疽桿菌等均有良好的抑制作用。蛹蟲草菌絲體的水提液使用於小鼠體內，具有良好的抗炎作用。水提液中含有耐熱的抗菌物質，可與革蘭氏菌(陰性、陽性)、芽孢菌以及非芽孢菌等產生拮抗作用，從而達到抑制細菌生長與增殖的作用。

### 4. 抗氧化作用：

蛹蟲草提取物含有蟲草多糖、氨基酸、過氧化物歧化酶SOD和維生素E等多種活性物質。其抗氧化能力源於蟲草多糖、多酚、類黃酮等物質對機體內自由基的清除，但與其蟲草素、腺苷的含量之間的關係並不是十分密切。蛹蟲草及其相關製品的提取物可以延緩因自由基引起的生長抑制，從而達到促進機體生長的效果。

## 結 語

自然界食用菌的功效成分，包括多糖類、核苷類、多肽氨基酸類、三萜類和脂肪類等；其中多糖類和腺苷類物質是多數食用菌都具有的重要成分，而蟲草屬的真菌還另含有一種獨特的核苷類功效成分-蟲草素。蟲草素僅存在於冬蟲夏草和北冬蟲夏草中，為蟲草屬真菌的有效成分，為其它食用真菌所沒有的。

冬蟲夏草與北蟲草中的真菌多糖含量相當，但是腺苷及蟲草素含量北蟲草高於野生蟲草，野生北蟲草中的蟲草素含量是冬蟲夏草的 10 倍左右，而北蟲草子實體中的蟲草素含量為

1.92%，是野生北冬蟲夏草的 15 倍，超過冬蟲夏草 150 倍之多。

由於野生冬蟲夏草的宿主蝙蝠蛾幼蟲對於生長環境要求很苛刻，並且用人工替代培育野生冬蟲夏草效果不佳，因此冬蟲夏草藥材稀缺，並且難以人工培養，而北蟲草人工培育技術成熟，培育週期短，可以大規模生產，且北蟲草主要營養和生物活性成分十分豐富，具有極高的藥用價值和營養價值，媲美天然的冬蟲夏草，亦包括抗腫瘤、免疫調節、抗炎、抑菌與抗氧化等諸多作用上都有較強的醫學療效，已獲得廣泛認可，因其功效與冬蟲夏草相當，又較冬蟲夏草易獲取，價格低，因此北蟲草在食品、保健品、藥品等方面均具巨大的開發潛力和廣闊的市場應用前景。現今不斷有更多的科學研究傾向於性價比更高的蛹蟲草，其實是野生冬蟲夏草運用人工化培育的最佳替代品。

## 參考資料

1. 中華本草編輯委員會 中華本草 上海科學技術出版社；1999；9。
2. 塗俊銘等，蛹蟲草生物活性成分及藥理作用研究進展，食用菌，第 42 卷，第 16 期，2020 年。
3. 盛瑜等，北蟲草化學成分及藥理作用研究進展，中國食用菌，第 40 卷第 2 期，2021 年。
4. 王環等，培養北蟲草子實體與野生冬蟲夏草子實體主要活性成分比較，中醫藥導報，25 卷，第 1 期，2019 年。
5. 呂金朋等，蛹蟲草的化學成分及藥理作用，杏林中醫藥，38 卷，第 3 期，2018 年。
6. 陸巍傑等，北冬蟲夏草、冬蟲夏草及食用菌中核苷類功效成分的比較研究，中國科技產業，2012 年 9 月。