

藥品不良反應簡介

～ 錢柏宇 藥師 ～

前 言

所謂藥品不良反應 (Adverse drug reactions, ADR) 根據美國 FDA 的定義, 係指任何與藥品用於人體所發生的有害事件 (Adverse event)。這些有害事件包括; 因醫療所需之用藥發生者、無論意外或有意地使用藥物過量引起者、藥物濫用及藥物戒斷引起者、藥物使用未達預期藥理作用者, 都屬於藥物不良反應範疇。另外 WHO 世界衛生組織亦針對 ADR 的釋義為藥物在人體上所產生的一種不舒服, 有害性或未預期的反應。通常在正常劑量下, 藥物使用於預防給藥、診斷、疾病治療, 或改變生理功能時所發生的反應。我國衛福部依據 ICH 及 WHO 的定義, 並反應國內國情, 訂出之定義為「基於證據、或是可能的因果關係, 而判定在任何劑量下, 對藥品所產生之有害的、非蓄意的個別反應。」, 足見藥品不良反應是全球性所關注之議題。

藥品不良反應的發生可導致病人需要額外的處置、住院、失能, 甚或死亡。據估計在所有住院病人中, 約有 5% 的機率來自 ADR, 另外在住院治療的病人中, 約有 20% 的病人曾經歷過 ADR。縱使發生 ADR 很少是危及生命的情況, 它仍是增加住院天數, 延長平均約 1.2-3.8 天的時間, 也造成了 0.5%~1% 住院中病人死亡的原因; 在一個統合分析研究報告, 美國 1994 年常見死亡原因中, ADR 事件排名介於第四至第六位。而其所造成的健康損傷與醫療費用的影響當然不貲。以下藉此文來了解 ADR 的相關機轉。

ADR 二分法

就藥理學範疇分野, 絕大部分的 ADR 可分為兩類: Type-A: 可被預測、劑量依存, 以及 Type-B: 無法預測、非絕對劑量依存。後者的發生機率較低, 且通常與免疫反應有關聯。若不在二分法之內的藥品 ADR, 如增加致畸胎風險 (teratogens)、致癌風險 (carcinogens)、長

期給予而產生的成癮反應 (adaptive changes), 以及停止給予後所產生的戒斷作用 (Withdrawal effects); 這種戒斷反應可見於無規劃性停用失眠、焦慮控制的 Benzodiazepines 類, 及驟然停用類固醇藥物 Corticosteroids 發生急性腎上腺功能不全的情況等。

ADR 除了 Type-A 與 Type-B 二分法外, 另有專家學者提出更為容易記憶與區別的分類方式。首先建立劑量相關評估, 接著加入時間相關性, 再依序增加其他的考量因素, 讓大家更方便評估藥物副作用的相關性。(參見表列)

Type A 類 ADR

Type-A 這類 ADR 是可預測的與劑量依存的, 原因來自於因過多的藥理作用; 如注射 Insulin 產生的低血糖、Wafarin 延長凝血酶原時間產生的出血, 或者使同時伴隨有不可避免的副作用; 如給予 Morphine 時可產生呼吸衰竭作用。

這類劑量相關的 Type-A ADR 容易發生於治療視窗狹窄 (Low therapeutic index) 藥品, 例如抗癲癇藥物、降血糖藥物、毛地黃 Digoxin、鋰鹽 Lithium、抗心律不整藥物 Antiarrhythmics、抗生素類的 Aminoglycosides、Xanthines 支氣管抗張劑、具細胞毒性 (Cytotoxic) 化學製劑, 與免疫抑制劑 (Immunosuppressive drugs) 藥物。而這些劑量相關, 治療濃度視窗狹窄藥物引起 ADR 的原因常見於 1. 錯誤的劑量使用 (過高)、2. 藥物動力學改變, 如年紀因素, 使藥物排除在嬰兒及老年人身上會降低, 就可見較高的副作用發生率、基因改變; 如在 pseudo cholinesterase 有缺陷的病人, Succinylcholine 造成的窒息作用會延長、腎臟疾病病患賴以腎臟排除的藥品, 如 Aminoglycosides、Digoxin、Amphotericin B、Captopril 可能因腎功能不佳造成身體累積而產生毒性。

屬於 Type-A 的 ADR 中據估計有 10~20%

表一：藥物副作用反應的藥理分類

反應型態	助記法	特徵	案例	處置方法
A: 劑量相關	加強性	<ul style="list-style-type: none"> ● 常見 ● 與藥理作用有關 ● 可預期 ● 低死亡率 	<ul style="list-style-type: none"> ● 毒性作用：Digoxin中毒、SSRIs引起血清素症候群 ● 副作用：Tricyclic antidepressants的 ● Anticholinergic作用 	<ul style="list-style-type: none"> ● 降低劑量或停藥 ● 考量附加治療
B: 非劑量相關	特異性	<ul style="list-style-type: none"> ● 不常見 ● 與藥理作用無關 ● 無法預期 ● 高死亡率 	<ul style="list-style-type: none"> ● 免疫反應：Penicillin過敏 ● 特異質反應： ● 急性紫質症、惡性高熱、類過敏反應 pseudoallergy(如 Ampicillin的皮疹反應) 	<ul style="list-style-type: none"> ● 避免或禁止再使用
C: 劑量與時間相關	緩慢性	<ul style="list-style-type: none"> ● 不常見 ● 經常與劑量有關 	<ul style="list-style-type: none"> ● 類固醇抑制下視丘 adrenal axis 	<ul style="list-style-type: none"> ● 降低劑量或避免使用
D: 時間相關	延遲性	<ul style="list-style-type: none"> ● 不常見 ● 經常與劑量有關 ● 用藥一段時間後明顯出現或發生 	<ul style="list-style-type: none"> ● 致畸胎(Teratogenesis) ● 遲發性運動不能 (Tardive dyskinesia) ● 致癌性Carcinogenesis 	<ul style="list-style-type: none"> ● 臨床棘手情形
E: 戒斷	停用時	<ul style="list-style-type: none"> ● 不常見 ● 停藥後即出現 	<ul style="list-style-type: none"> ● Opiate戒斷徵候症 ● β-blocker引起心肌缺血 	<ul style="list-style-type: none"> ● 重新使用或漸進式調停藥物
F: 非預期治療失敗	失效	<ul style="list-style-type: none"> ● 常見 ● 劑量有關 ● 藥物交互作用 	<ul style="list-style-type: none"> ● 肝酵素酶誘導劑導致口服避孕藥控制劑量不足 	<ul style="list-style-type: none"> ● 增加治療劑量 ● 考量附加治療

SSRIs ;selective serotonin reuptake inhibitors

是源自於藥物-藥物間的交互作用(drug-drug interactions, DDI)所致。這類 ADR 較常發生在老年的病人，研究顯示因為年長者較易因多種疾病而需要使用多種藥品(polypharmacy)，約有 50%長期使用五種藥品的老年病人會經歷到藥物交互作用。藥物交互作用產生的原因來自於一種藥品的作用受到另一種藥品而改變，這種改變包括了藥物藥效學(pharmacodynamic)或藥物動力學(pharmacokinetic)上的變化；

※ 藥物藥效學上的改變最常被發現，也通常是機轉最單純的，例如具有類似藥效的藥品，如 Benzodiazepines 與酒精併用時具有加乘效果，可能造成嚴重的中樞神經系統的抑制作用；以及具有反效果的藥品如在氣喘患者身上 β -blocker 可能會減低 β_2 -agonist 或 Theophylline 的效果，而加重氣喘。

※ 藥物動力學上改變的 DDI 包含四種不同的機轉為：

1. 吸收(Absorption)：藥品可以增加胃排空；如 Metoclopramide 或降低胃排空；如 Atropine 時間者，都會影響另一種藥品的吸收。口服避孕藥尤其是低劑量使用時，雌激素(Estrogen)的腸肝循環受到抗生素的影響；抗生素把負責將雌激素從膽汁中還原出來的腸道細菌殺死，因此劑量不足下而導致意外受孕。
2. 分佈(Distribution)：許多藥品會與血液中的白蛋白(Albumin)結合，因為競爭結合關係，可能會被第二種藥品取代，造成第一種藥品游離量增加，而增加藥物作用或副作用；例如 Warfarin、Phenytoin、Tolbutamide
3. 皆是達 90%以上白蛋白結合率的藥品，若有白蛋白競爭的藥物併用時，常見有監測藥物數值變化的副作用產生。

4. 代謝(Metabolism): 誘導肝臟代謝酵素增加的藥品如 Phenytoin、Phenobarbitals、Carbamazepine、Rifampin 會降低依賴此酵素代謝的藥品效果, 如 Warfarin; 而抑制肝臟酵素的藥品如 Cimetidine, 則可能會增加 Warfarin、Phenytoin 或 Theophylline 的藥物毒性。
5. 排除(Excretion): 許多藥物常會因腎功能的下降, 須調整劑量以免副作用的產生。透過影響藥物的腎臟排除作用, 有些藥品會競爭前端腎小管的通道, 例如 Probenecid 降低 Penicillins 的排除。另外 Thiazides 與 Loops 類的利尿劑會降低鈉離子的再吸收, 此結果代償增加了同價離子的再吸收, 如使用鋰鹽(Lithium)治療病患, 給予這些利尿劑時, 會減少鋰鹽的腎臟清除, 可能造成病人的中毒現象, 產生鋰鹽的神經毒性。再者同時併用保鉀利尿劑(Potassium-sparing diuretics)與血管張力素轉換酶抑制劑 ACEIs(Angiotensin converting enzyme inhibitor)時, 則可能造成血鉀的上升, 甚至須注意有沒有發生高血鉀的危險性。

TYPE B 類 ADR

Type-B 型的 ADR 因不可預測、且可能在低劑量就發生, 依照過敏反應(Hypersensitivity)機轉又可細分為 1~4 型;

- ※ Type-1 反應為過敏性休克(Anaphylaxis), 是藥物與肥大細胞(Mast cell)上的 IgE 產生作用後, 肥大細胞釋放出組織胺(Histamine)與其他介質(mediators)所致, 而較常引發這型反應的藥品, 例如抗生素 Penicillins、Cephalosporins、Sulfonamides。藥物產生副作用研究報告, 因用藥過敏性休克而死亡的案例中, 經統計約有 75% 是來自於 Penicillin, 其他藥品如顯影劑(Contrast media)也可能在第一次使用時產生似過敏性休克(anaphylaxis-like)的反應。
- ※ Type-2 反應又稱為細胞毒性(cytotoxic)反應, 這類的過敏反應是藥品造成血液惡病質(dyscrasias)的發生。原因來自於在血液循環中的 IgM 及 IgG 與藥品產生反應並與血球的細胞膜結合, 活化補體(complement)後造成細胞溶解。較常見發生此型態 ADR 的藥品如 1. Sulfonamides、Quinidine、

Methyldopa 有引起溶血性(hemolytic)貧血的副作用; 2. 第二代抗精神病藥物 Clozapine 則可引起顆粒性白血球缺乏症(Agranulocytosis); 3. Heparin 注射時產生的血小板低下症(Thrombocytopenia)。

- ※ Type-3 反應為免疫複合物媒介(Immune complex mediated)產生而起, 俗稱血清病(serum sickness), 此類反應會使 IgG 與半抗原半抗原 - 蛋白質抗原(hapten-protein-antigen)結合產生複合物(complex)而導致免疫刺激反應, 此複合物留在循環或進入組織, 造成發炎反應或內皮細胞的受損, 較嚴重的狀況是複合物堵塞住血管; 例如腎絲球血管的阻塞缺血, 引起腎臟損傷。此種抗原複合物的免疫作用, 臨床症狀的表現包括發燒、關節炎或淋巴結病變(lymphadenopathy)等。
- ※ Type-4 反應為 T-細胞媒介(T-cell mediated)而發生, 這類免疫作用表徵為皮疹的皮膚反應, 有些甚至可出現危急性命的史蒂芬斯-強森症候群或毒性表皮溶解症。此種 Type-4 產生的原因與 T-淋巴細胞相關, 容易誘發的藥品為 Carbamazepine、Phenytoin、Allopurinol。

結 論

ADR 一向是醫藥人員執業時所要面對的難題, 然而預防勝於治療, 若我們能在它發生前就做好防範, 或在發生時降低傷害, 想必會給予病人用藥安全與醫療成本很大的益處。

參考資料

1. <http://www.fda.gov.tw/>
2. http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/advdrugreactions/en
3. Lazarou J, Pomeranz B, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. A meta-analysis of prospective studies. JAMA 1998; 279: 1200-1205.
4. Medical Pharmacology at a Glance, Seven Edition, Michael J. Neal. 2012 John Wiley & Sons, Ltd
5. I Ralph Edwards, Jeffrey K Aronson. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. The LANCET 2000; 356:1255-1259

自體幹細胞移植輔助劑—Plerixafor

～ 葉穎芳 藥師 ～

前 言

惡性淋巴瘤(Malignant Lymphoma)依據衛生福利部統計，佔居癌症死因的第9位，發生率則約為第11位。近年來，台灣淋巴瘤的發生率有逐漸增加的趨勢，淋巴瘤已經約占所有癌症的2%。

惡性淋巴瘤，又稱為淋巴癌，是源自於淋巴細胞的異常惡化增生，即淋巴組織所發生的癌病。它可大致區分兩種型態為非何杰金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma，簡稱NHL)及何杰金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)；兩者的差別在於病理型態學的不同以及臨床表現的差異。在台灣最常見的是瀰漫性大B細胞淋巴瘤與週邊T細胞淋巴瘤。

目前血液淋巴腫瘤的治療是以化學藥物治療為主，放射線治療為輔。但是因為化學藥物治療或放射線治療會傷害人體的骨髓，影響造血機能，所以必須限制藥物的劑量，也因此減低了療效。在化學治療中搭配針對B細胞CD20抗原發展出來的標靶藥物Rituximab，已可有效治療何杰金氏症及瀰漫性大B細胞淋巴瘤，因此；大部分的病人不需要第一線就考慮做移植。但若經過化學治療後淋巴瘤又復發時，則一定要做自體移植，因為若只做化學治療，幾乎都會再復發。至於週邊T細胞淋巴瘤，化學治療效果相對比較差，有部分的醫院可在化療後直接做自體移植來降低未來淋巴瘤復發的機率，至於成效如何目前還沒有定論。

自體幹細胞移植

近些年，自體造血幹細胞移植進步發展為血液淋巴腫瘤的治療選擇之一。自體幹細胞移植包括：骨髓移植(Bone marrow Transplantation)和周邊血液幹細胞移植(Peripheral Blood Stem Cell Transplantation)，其中周邊血液幹細胞移植是將病人造血幹細胞先收集並保存起來，在高劑量化療或全身放射線治療，完全消滅腫瘤細胞

或病源細胞後，骨髓功能被抑制的時候，回輸至體內以達重建造血及免疫系統，取代骨髓細胞移植的治療。依據研究顯示，周邊血液幹細胞移植相較於傳統的骨髓移植，有更快恢復造血的能力，疼痛不適恢復也較快，在某些疾病上周邊血液受到癌細胞侵犯的程度更少，而且移植時安全性較高，不需全身麻醉，無麻醉相關危險，病人的恢復期較短等優點。

週邊幹細胞集取

造血幹細胞主要是生存在骨髓內不成熟的造血母細胞(hematopoietic stem cell)，紅血球、白血球及血小板都是從這些細胞生長分化成，周邊血液僅存在微量的造血幹細胞。自體移植的造血幹細胞可從骨髓、周邊血液或是臍帶血收集取得；但周邊血所含數量不足以提供移植所需的細胞數量。幾經專家學者研究發展出，可以用人為的方式刺激驅動(mobilization)骨髓內的造血幹細胞進入週邊血液中再集取。

臨床上，為達更佳驅動效果會使用前導性化學治療合併白血球生長素(G-CSF；Granulocyte-colony stimulating factor)、GM-CSF (Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor)，或單用白血球生長素，透過連續3-5天，每日一次皮下注射，來刺激驅動骨髓內造血幹細胞移動至周邊血液中，再經由一般類似捐血的血液分離技術收集起來，就可以取得足夠造血幹細胞數量，提供移植之需。

白血球生長激素 G-CSF 是人體內可自行產生的一種促進骨髓細胞(myeloid cells)增生的細胞生長激素，結構為醣蛋白，由單核細胞、巨噬細胞、纖維母細胞以及內皮細胞所分泌。已普遍應用於癌症病患接受化學治療，或造血幹細胞移植後，注射使用以增加白血球數目。G-CSF 白血球生長激素已在許多先進國家廣泛用於健康捐贈者，以驅趕造血幹細胞至周邊血，我國衛生主管機關則已核定為常規使用。全球約20年中短期資料顯示，G-CSF的注射對健康人未發現有不良影響，這包括是否會增加捐贈者癌症發生率或早期骨髓再生衰竭。

Plerixafor 在美國 FDA 及歐盟 EMA COMP 以罕病藥品申請上市。對於幹細胞收集比較 Plerixafor 與安慰劑驅動幹細胞效果的 RCT 研究顯示，主要療效指標 CD34+ cells 達到目標的人數比例較高，達到主要療效指標。對於驅動之 CD34+細胞數 不足無法進行移植病患，進入投予 Plerixafor + G-CSF 之開放性救援療程結果顯示，病人群有較高比例的 CD34/kg 的之細胞數。以下介紹 Plerixafor 藥物相關資訊。

幹細胞移植輔助劑 Plerixafor

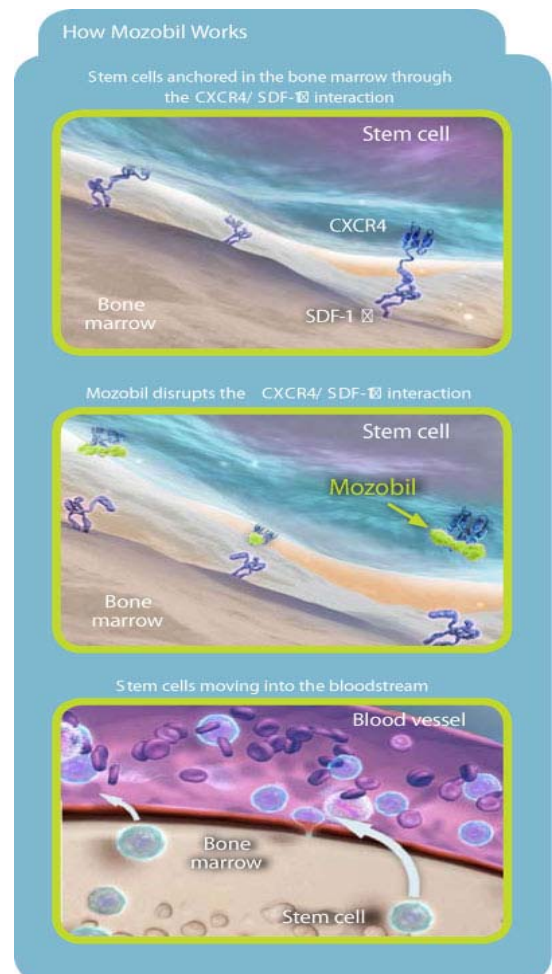
Plerixafor (Mozobil®) 24mg/Vial，中文商品名：總動原注射劑是一種免疫刺激藥物，國內核准之適應症：與顆粒球群落形成刺激因子(通稱 G-CSF 白血球生長激素)併用，驅動造血幹細胞至周邊血液供收集以施行自體移植；適用於須施行自體移植之非何杰金氏淋巴瘤 (Non-Hodgkin lymphoma, NHL)或多發性骨髓瘤的病患(Multiple myeloma, MM)，但驅動不佳者。

Plerixafor 作用機轉

Plerixafor 是一種 bicyclam 衍生物，選擇性的 CXCR4(CXC chemokine receptor 4)趨化激素受體的選擇性可逆性拮抗劑，可以阻斷其同源配體-基質細胞衍生因子 1α (SDF-1α; stromal cell-derived factor 1)與 CXCR4 受體的結合作用，SDF-1α 也被稱為 CXCL12a。Plerixafor 造成的白血球增多以及循環中造血先驅細胞增加現象，被認為是干擾 CXCR4 與其同源配體結合的結果，造成全身循環中成熟細胞跟複效性細胞的出現。(參見圖)。被 Plerixafor 驅動的 CD34+細胞具有功能且有長期再群聚的移植能力。經驅動的造血幹細胞表面帶有 CD34+抗原，因此可利用標誌 CD34+作為定量及確認造血幹細胞數量的方法。

Plerixafor 注射劑使用的建議劑量是 0.24 mg/Kg/day，每日不可超過 40 mg；第一劑注射劑量應以使用 Plerixafor 前一周內的體重做為劑量計算依據。治療前先投與顆粒球群落形成刺激因子(G-CSF)療法共 4 天，在分離術開

圖: Plerixafor 總動原注射劑作用機轉



圖片來源：http://www.mozobil.com/patient/why_mozobil

始前 6 - 11 小時皮下注射投與 Plerixafor。在臨床試驗中，Plerixafor 通常連續使用 2 - 4 天，最多給到 7 天的時間。使用 Plerixafor 以及進行分離術期間，應監測白血球和血小板數目。若同時併用 G-CSF 的樞紐試驗中，所有病人在投予 Plerixafor 第一次劑量前，連續 4 天以及在接受分離術前的每天早上，使用 G-CSF 的劑量為 10 mcg/公斤。

臨床療效

Plerixafor 臨床療效研究中，非何杰金氏淋巴瘤與多發性骨髓瘤在幹細胞分離術 CD34+細胞數目指標值的研究結果如下列者。

Plerixafor 與 G-CSF 合併治療與 G-CSF 比較表一：AMD3100-3101 試驗- 非何杰金氏淋巴瘤病患依分離術天數累計，CD34+細胞數目達到每公斤 $\geq 5 \times 10^6$ 的病患比率較高的結果。表二：AMD3100-3102 試驗- 多發性骨髓

表一：非何杰金氏淋巴瘤療的效結果

天數	Plerixafor 併用 G-CSF組 病人數 147例	安慰劑 併用 G-CSF組 病人數 142例
第1天	27.9%	4.2%
第2天	49.1%	14.2%
第3天	57.7%	21.6%
第4天	65.6%	24.2%

表二：多發性骨髓瘤的療效結果

天數	Plerixafor 併用 G-CSF組 病人數 144例	安慰劑 併用 G-CSF組 病人數 150例
第1天	54.2%	17.3%
第2天	77.9%	35.3%
第3天	86.8%	48.9%
第4天	86.8%	55.9%

瘤病患依分離術天數累計，達到 CD34+細胞數目每公斤 $\geq 6 \times 10^6$ 的病患比率亦較高。Plerixafor 併用 G-CSF 組在 ≤ 4 天之分離術後得到每公斤 $\geq 2 \times 10^6$ 細胞數目的病患數，比安慰劑併用 G-CSF 組多。

注意事項

Plerixafor 主要經由尿液排泄，約有 70% 的劑量在投藥後最初的 24 小時內經由尿液以原型排出。因此，腎功能不全患者需要調整藥品劑量；肌酸酐廓清率 Clcr 20-50 ml/min、老年人 ≤ 50 ml/min 應將劑量減少 1/3 至 0.16 mg/kg/day，且每日用量不可超過 27 mg。Clcr < 20 ml/min 以及血液透析患者，該如何調整建議劑量的臨床經驗尚不足。

Plerixafor 使用時最常見的不良事件為胃腸道功能障礙(腹瀉，噁心)及注射部位反應(紅斑，搔癢)，皮膚感覺異常，過敏，頭暈，姿勢性低血壓或昏倒。造血幹細胞收集過程中因合併注射白血球生長素 G-CSF，也需注意到 G-CSF 引起骨頭、肌肉酸痛、頭痛、疲倦、噁心、嘔吐、發燒、失眠等，類似感冒症狀的副作用，若有相關不適症狀出現時，可配合止痛藥來緩解改善。兒童病患的臨床經驗很少，對照臨床研究尚未建立兒科病患使用的療效與安全性。未有足夠的資料說明孕婦使用 Plerixafor

的安全性。依據藥效學的作用機轉，懷孕時使用 Plerixafor 可能引起先天性畸形。動物實驗顯示有致畸性。除非臨床上一定需要治療，不然懷孕期間不應使用，而具生育能力的婦女於治療期間應採用有效的避孕措施。目前未知人類乳汁中是否會分泌 Plerixafor，無法排除對哺乳中嬰兒的危險性，治療期間需停止哺餵母乳。

結語

健保署已於 2013 年 12 月核准新機轉造血幹細胞驅動劑 Plerixafor 之健保給付，患者符合條件，即可事前申請審查核准後使用：

1. 限用於須施行自體移植之非何杰金氏淋巴瘤或多發性骨髓瘤的病患，但驅動不佳者。為至少使用一療程之 G-CSF 合併化學治療的幹細胞驅動治療，收集數量每公斤體重造血幹細胞 CD34+細胞少於 2 百萬個才可申請使用。
2. 須經事前審查核准後使用，原則上使用不超過 2 天。
3. 使用第 2 天應確實計算療程中已收集之 CD34+細胞總數，若仍未達每公斤體重 2 百萬個造血幹細胞 CD34+細胞，方得再使用 1 天。

Plerixafor 為 NHL 及 MM 血液惡性疾病，重要治療選擇自體幹細胞移植中，增加驅動造血幹細胞效果，使周邊血造血幹細胞數量增加的輔助劑，在健保用藥給付下，提供了更進一步的醫療保險的利益。

參考資料

1. 台灣癌症防治網. 台灣癌症臨床研究發展基金會
2. 血液惡性疾病何時該做骨髓移植. 癌症新探 65 期 . 葉士 芄 醫師 <http://cisc.twbbs.org/lib/addon.php?act=post&id=3326>
3. 注射白血球生長激素 G-CSF 會影響化學治療的效果嗎? 癌症新探 51 期. 白禮源醫師 <http://cisc.twbbs.org/lifetype/index.php?op=ViewArticle&articleId=2321&blogId=1>
4. 財團法人醫藥品查驗中心歐總動原注射劑 (Mozobil® solution for injection) 醫療科技評估報告
5. Mozobil® 藥品仿單
6. 賽諾菲藥品網站 www.mozobil.com

常用動物性藥材—地蠶蟲

～涂慶業 藥師～

前言

地蠶蟲為常用中藥，藥用歷史悠久，以蠨蟲之名首載于《神農本草經》列為中品，又名土蠶蟲(中國藥典)、蠨蟲(中藥大辭典、中華本草)、土元等。明代李時珍的《本草綱目》、東漢著名醫學家張仲景的《金匱要略》等，均有記載；《名醫別錄》載：“蠨蟲，生河東川澤及沙中，人家牆壁下土中濕處。”《新修本草》載：“狀似鼠婦，而大者寸餘，形小似蠶無甲，但有鱗也。為昆蟲綱(Hexapoda)蜚蠊目(Blattaria)蠶蠨科(Corydiidae)昆蟲；入藥的地蠶蟲有真地蠶屬的地蠶(*Eupolyphaga sinensis* Walker)及地蠶屬的冀地蠶(*Steleophaga plancyi* Boleny)，用雌蟲的乾燥體入藥，為《中華人民共和國藥典》記載的正品藥材。地蠶蟲為傳統中藥材，據歷代醫藥著作中記述，其性寒、味鹹，有小毒，能入肝經，專理血症，具有散血瘀、消堅結、解凝活血、接骨續筋、消腫止痛、下乳通經等功效。婦科常用於逐瘀通結，內科常用於散結消癥，傷科常用于續骨療傷。《金匱要略》即以地蠶蟲之通經破血、化滯消瘀功效製成“大黃蠨蟲丸”，主治血瘀引起的癥瘕結塊、肌膚乾燥如鱗、潮熱、消瘦及婦女血滯經閉等症；其性中和，破而不峻，能行能和，年老體虛的人均可用之，是中醫臨床中血瘀證的常用藥。

性狀鑒別

地蠶蟲為蠶蠨科昆蟲地蠶或冀地蠶的雌蟲乾燥體。捕捉後，置沸水中燙死，曬乾或烘乾，性狀鑒別如下：

- (1) 地蠶：呈扁平卵形，長1.3-3.0 cm，寬1.2-2.4 cm。前端較窄，後端較寬，背部紫褐色，具光澤，無翅。前胸背板較發達，蓋住頭部，腹背板9節，呈覆瓦狀排列。腹面紅棕色，頭部較小，有絲狀觸角1對，常脫落，胸部有足3對，具細毛和刺。腹部有橫環節。質鬆脆，易碎。氣腥臭，味微鹹。
- (2) 冀地蠶：2.2-3.7 cm，寬1.4-2.5 cm。背部黑棕色，通常在邊緣帶有淡黃褐色斑塊及黑色小點。以整齊不碎，顯油潤，有光澤者為佳。

主要成分

地蠶蟲的主要含量成份，包括有：

- ※ 氨基酸與蛋白質：蛋白質含量高達60 %以上，可謂是高蛋白昆蟲。其游離和水解氨基酸包含了構成蛋白質的18種主要氨基酸(以甘氨酸含量為最高，其次為谷氨酸、天門冬氨酸、酪氨酸等)；分離純化得到三種纖維溶活性成分，經纖維蛋白平板法檢測EFF-1具有纖維溶酶激酶活性，EFF-2和EFF-3兼有纖維溶酶活性和纖維溶酶活性作用。
- ※ 脂肪酸：脂肪酸成份如棕櫚酸、硬脂酸、油酸、亞油酸，其中不飽和脂肪酸占總量的75 %，亞油酸含量占28.5 %。
- ※ 生物鹼類：一種固醇類生物鹼，3種氨基酸衍生物類生物鹼，二種呱啶類生物鹼，以及8種其他類生物鹼。
- ※ 維生素與無機鹽類：脂溶性維生素A、D、K、E，其中維生素E的含量較高，達到12.5mg/100g及鉀、鎂、鈣、鋅、磷等28種微量元素。

藥理作用

地蠶蟲具有破血逐瘀、消堅結、解凝活血、續筋接骨、消腫止痛、癥瘕痞塊的功效，用於閉經、不孕不育、產後瘀阻、癥瘕等症，亦可用於骨折損傷、瘀滯疼痛、腰部扭傷等症，是傳統的活血化瘀類動物藥材。現代研究證明地蠶蟲具有溶解血栓、抗凝血、抗腫瘤抗癌、促進骨折癒合、調節血脂、抗突變、耐缺氧等十分廣泛的藥理作用：

一、抗腫瘤作用

我國現存最早的中藥學專著《神農本草經》中已有地蠶蟲治療腫瘤的相關論述。地蠶蟲主“血積癥瘕，破堅，下血閉”。這裡所謂的血積癥瘕，即包括現代某些腫瘤病症，故現代在臨床上，地蠶蟲被廣泛應用於腫瘤治療；例如：其水提物具有抑制腫瘤的作用，抑瘤率為38.76 %；蛋白質成份在體外能抑制人舌癌細胞Tea-8113的增殖，並呈現明顯的藥物劑量依賴關係；醇提物可抑制人肝癌細胞株(HepG2)和人胃癌細胞株(SGC-7901)細胞的增殖並誘導

HepG2腫瘤細胞凋亡，具有較強的體外抗腫瘤活性；其纖溶活性蛋白對人食管癌細胞株Ecal09和子宮頸癌細胞株He-La的增殖抑制率與劑量和時間密切相關，亦具有體外抑制腫瘤細胞的作用；地蠶蟲纖溶活性蛋白(FVX)對S180和H22實體瘤有一定的抑瘤作用，對S180和H22腹水瘤細胞端粒酶活性有降低作用；地蠶蟲乳劑有抑制腫瘤生長的作用，並呈劑量相關性；地蠶蟲含藥血清具有抑制CPG血管生成的作用，且大劑量效果更佳。

二、對心腦血管系統的作用：

地蠶蟲總生物鹼可直接擴張血管，水提物可使家兔耐缺氧功能明顯增強，對心、腦血管有保護作用並能提高心腦對缺血的耐受力。

三、抗凝血和抗血栓作用

※ 地蠶蟲多肽F2-2具有延長家兔血漿APTT/PT/TT、降低FIB、降低血小板聚集率、延長凝血啟動時間並降低最大凝固程度以及增加大鼠離體血管環張力的作用。

※ 提取液在家兔體內、外均能使凝血酶時間、凝血酶原時間延長，其作用隨地蠶蟲提取液濃度的增加而增強。

※ 地蠶蟲溶栓酶(即纖溶活性成分)能延長小鼠凝血時間、大鼠凝血酶原時間，降低大鼠血纖維蛋白原含量，增加血凝塊溶解率，延長大鼠頸動脈血栓形成的時間，縮短大鼠體外血栓長度，減輕血栓的濕重及乾重(即具有抗凝血和溶栓作用)。

※ 對血液流變性各參數的改善作用最強，可降低各切速下全血粘度，降低體外血栓的長度、濕重、乾重，縮短血栓彈力圖、最大凝固時間，減少血小板聚集數，改善血小板聚集性。降低血小板粘附性，改善紅細胞變形能力，加快紅細胞電泳速度，改善紅細胞聚集性，並可降低血漿中纖維蛋白酶元含量。

四、調節血脂、抗缺血缺氧、抗自由基及保護血管內皮細胞的作用：

地蠶蟲可降低小鼠血液中TC、TG、LDLC含量，提高血液HDL-C水準，降低動脈硬化指數，具有防治延緩動脈粥樣硬化和降脂調脂的作用；可使小鼠增加耗氧致缺氧的存活時間延長，並可明顯對抗垂體後葉素引起的大鼠急性心肌缺血的心電圖ST-T的改變，使心肌缺血得以糾正；其水提液能延遲心臟輕、中、重度缺氧發生的時間，推遲缺氧後呼吸停止時間，能夠增強心、腦組織耐缺氧能力；能有效抑制細

胞脂質過氧化反應，提高損傷血管內皮細胞分泌NO的能力，對血管內皮細胞具保護作用。

五、治療骨折創傷作用：

地蠶蟲可促進骨折家兔血管的形成，改善局部血液迴圈，增加成骨細胞的活性和數量，促進破骨細胞數量的增加，加速鈣鹽沉積和骨痂增長，從而促進骨損傷的癒合；地蠶蟲在其手術治療脛骨中下段骨折中，骨折癒合快，副作用小，骨折延遲癒合或者不癒合發生率低。

六、鎮痛作用：

在醋酸致小鼠扭體反應實驗中的結果，地蠶蟲在短效鎮痛效果中療效較好強於地龍，地蠶蟲鎮痛作用與尿囊素allantoin和氯氮卓chlordiazepoxide的含有量成正比關係，可能是因為兩者具有鎮痛、促進皮膚潰瘍面和傷口癒合以及生肌等生物活性。

結語

由於動物藥的特性，地蠶蟲的功效非一般植物藥所能比擬。近年來探索藥用昆蟲的藥理作用及醫學用途，尋找高效、低毒性抗腫瘤藥物已成為中草藥學研究的重要領域，自明代《本草經疏》提出“蟪蟲治跌打損傷、續筋骨有奇效”，沿用至今已成為破血祛瘀，治療跌打的要藥，且現代醫學也證實地蠶蟲藥用具有逐瘀、破血積、通絡、理傷、消腫止痛和抑制白血病的白細胞作用及抑制癌細胞等功能，是中醫治療癥瘕積聚、血滯經閉、產後瘀血腹痛、跌打損傷等症的主藥，因此有需要更加深入的研究其生物活性成分及藥理藥效的作用機制，以作為抗癌、溶血栓等新藥研發，提供理論依據。

參考文獻

1. 南京中醫藥大學 中藥大辭典 上海科學技術出版社；2006；3。
2. 中華本草編輯委員會 中華本草 上海科學技術出版社；1999；9。
3. 中國國家藥典委員會 中華人民共和國藥典 中國醫藥科技出版社；2010；1。
4. 張葉 土蠶蟲及其偽品的鑒別 中國臨床研究 2011年6月第24卷第6期。
5. 羅情 巫秀美 郭娜娜 地蠶蟲的化學成分和藥理活性研究進展 中國醫藥科學 2015年9月第5卷第17期。
6. 李紅甯 康哲 劉萍 地蠶蟲藥用價值研究進展 貴州科學 33(4)：22-25，2015。
7. 田軍鵬 黃文 雷朝亮 地蠶蟲藥理作用研究概況 時珍國醫國藥2006年第17卷第3

