

慢性腎臟病患者之血脂異常治療

～ 楊智晶 藥師 ～

前 言

依衛生署統計，民國 98 年台灣十大死亡原因中，心臟、腎臟疾病分別排名為第二位及第十位。其中，許多慢性腎臟病(chronic kidney disease, CKD)患者，在尚未步入洗腎階段即可能先死於心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)，此種關聯讓人不得不正視發生心血管疾病事件對於 CKD 患者之殺傷力。而血脂異常為 CKD 患者常見的併發症，也是造成心血管疾病死亡的危險因子之一；但此特殊族群使用降血脂藥物的安全性及療效是否與一般族群相同，且於不同階段下是否有其差異之處，則是醫療人員在給予患者治療前，必須先瞭解的重要事項。

慢性腎臟疾病

美國腎臟基金會(National Kidney Foundation, NKF)現將 CKD 定義為下列之任一情況，且持續達 3 個月以上者：

1. 腎臟結構或功能異常，無論其腎絲球過濾率(glomerular filtration rate, GFR)是否下降。包括病理異常或腎臟損害表徵(如：血液或尿液之組成異常、影像學異常)。
2. $GFR < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 。(GFR 以血清肌酸酐 creatinine 測定估算)。

基金會並依照 GFR 之受損程度，將 CKD 分為五個階段 (表一)：

表一：CKD 五階段(stage)分類

階段	說明	GFR (mL/min/1.73 m ²)
1	腎臟受損但 GFR 在正常值之上	≥ 90
2	腎臟受損且 GFR 輕微降低	60-89
3	GFR 中度降低	30-59
4	GFR 嚴重降低	15-29
5	腎衰竭	<15 或已接受透析

CKD 患者血脂異常之機轉

CKD 患者的血脂異常是因多種脂蛋白代謝異常所引起。目前由動物實驗中推測，包括高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)的下降，與富含甘油三酯脂蛋白(triglyceride-rich lipoprotein, TRL)的上升，為脂質異常的主要原因。

體內 HDL 功能在移除周邊血管中多餘的膽固醇，傳送回肝臟，形成膽酸，由膽汁排出。其中去輔基脂蛋白 AI (Apoprotein-AI, apoA-I) 及 apoA-II 為 HDL 主要組成蛋白。但 CKD 患者對其基因的表現受抑制，使血中 apoA-I 及 apoA-II 的產生減少，進而降低 HDL 濃度。此外像慢性發炎或營養不良造成的低白蛋白血症(hypoalbuminemia)，亦為 CKD 常見併發症，因 HDL 需藉白蛋白自周邊組織將游離膽固醇攜入後才能轉化成熟，使得低白蛋白血症成為另一個可能引起 HDL 降低的原因。

三酸甘油脂(triglyceride, TG)在 CKD 患者的上升，有部份可用 apoC-III 上升及 apoA-II 降低來解釋。apoC-III 其作用為強效的脂蛋白酶抑制劑，apoA-II 則為活化劑，此兩者的變化造成脂蛋白酶活性降低，使 TG 降解減少，而發生高三酸甘油脂血症。

用藥安全性之考量

(一)、Statin 類藥物：

對 CKD 輕度(第 1-2 期)患者皆可安全使用，但 CKD 中重度(第 3-5 期)患者的安全性則因藥物動力學不同而有差異(表二)。此類藥物的不良反應與劑量及血中濃度相關，又多依賴腎臟排除，其中以 atorvastatin 及 fluvastatin 由腎臟排除比例最少。當用於腎功能不全患者時須作劑量調整，以免因排除降低造成血中濃度上升，引發不良反應。另外 statin 類藥物由肝臟 cytochrome P450-3A4 代謝，使得藥物交

互作用成為另一個易引起不良反應的原因。

Simvastatin	↑ Cmax 2-fold	No effect
-------------	---------------	-----------

表二：Statins 藥物動力學比較

Parameter/ Drugs	Atorva	Fluva	Lova	Prava	Rosuva	Simva
Isoenzyme	3A4	2C9	3A4	None	2C9/2C19	3A4
Active metabolites	Yes	No	Yes	No	Yes	Yes
Elimination half-life (h)	7-14	1.2	3	1.8	13-20	2
Urinary excretion (%)	<2	6	10	20	10	13

(二)、Fibrates

Fibrate 類藥物主要經由腎臟排除，可能造成中度可逆性肌酸酐上升的反應，而 gemfibrozil 與 fenofibrate 相比，產生此不良反應的程度較低。有鑑於此類藥物特性，NKF 及 National Lipid Association (NLA) 皆建議 CKD 患者應小心使用 fibrate 類藥物。兩協會皆建議 fenofibrate 應依 GFR 調整劑量(如表三)；而 stage 5 之患者，則應完全避免使用。針對 gemfibrozil，NKF 建議 CKD 患者若須使用 fibrate 類藥物應選用此藥，且不須依 GFR 調整劑量；但 NLA 則建議若為 stage 3-4 時，其劑量就應減低 50% (600 mg/day)，當 stage 5 時應避免使用所有 fibrate 類藥物。

(三)、Statin-fibrate 的合併療法

因 CKD 患者常屬於混合型的血脂異常，而高危險型患者可能須同時併用 Statin 及 fibrate 治療，此時合併療法之安全性亦需一併考量。當併用 fibrate 與 statin 類藥物時，gemfibrozil 因影響 statin 的葡萄糖醛酸反應 (glucuronidation)，使多數 statin 藥物(除 fluvastatin 外)血中濃度上升，而易引起橫紋肌溶解的不良反應；反觀 fenofibrate 則無此交互作用(如表四)。因此，雖然 NKF 建議 CKD 患者使用 fibrate 類藥物時應選用 gemfibrozil，但若須合併 statin 類藥物時，fenofibrate 應為較安全之選擇。然而，因 statin 與 fenofibrate 任一者皆可能引起肌病變及橫紋肌溶解症，合併使用時仍應留意加成不良反應發生機率。

(四)、其他類降血脂藥

表四：Statin-fibrate 藥物交互作用

Statins	Fibrates	
	Gemfibrozil	Fenofibrate
Atorvastatin	↑ Cmax 1.8-fold	No effect
Cerivastatin	↑ Cmax 2-3-fold	No effect
Fluvastatin	No effect	No effect
Lovastatin	↑ Cmax 1.8-fold	Not available
Pravastatin	↑ Cmax 2-fold	No effect
Rosuvastatin	↑ Cmax 2-fold	No effect

膽酸結合劑因無身體系統性的吸收，在 CKD 患者可安全使用，但不可用於 TG ≥ 400 mg/dL 患者(可能增加 TG 值)。另外，目前 ezetimibe 已有小型試驗顯示可安全的使用於嚴重 CKD 患者，且無須依 GFR 調整劑量。Nicotinic acid 可取代 fibrate 治療高三酸甘油脂血症，但對於 CKD 患者的療效及安全性資料有限，且亦有少數試驗顯示此類藥用於 CKD 患者的副作用發生率較一般族群高。

**CKD 患者血脂異常
治療建議**

針對 CKD 患者不同類型的血脂異常有不同的治療建議，請見(表五)。

高LDL-C：

NKF 建議 CKD 患者 LDL-C 目標值設定應 < 100mg/dl，而美國國家膽固醇教育計畫 (National Cholesterol Education Program, NCEP) 成人治療指引第三版 (Adult Treatment Panel III, ATP III) 則建議合併動脈粥樣硬化的 CKD 患者，其 LDL-C 目標值應 < 70mg/dl。與一般族群相同，statin 類藥物與生活型態調整仍為 CKD 患者血脂異常治療的基石，但使用時應注意劑量的調整。若單用 statin 無法達到 LDL 治療目標，可考慮加入膽酸結合劑或 ezetimibe。使用膽酸結合劑時需留意 TG 升高及降低其他藥物吸收率的風險。

混合型：

多數 CKD 患者為混合型的血脂異常，目前已知極低密度脂蛋白 (VLDL) 及中間密度脂蛋白 (IDL) 在此類患者皆會升高，因此可將 non-HDL 作為動脈粥樣硬化程度的指標。NKF 建議其治療目標應為 LDL-C < 100 mg/dl 且 non-HDL-C < 130 mg/dl。混合型血脂異常需合併兩種以上的藥物治療，通常以 statin 為基礎，合併使用 ezetimibe、fibrate 或 niacin。雖

然ezetimibe對HDL及TG不具療效，但其可顯著的降低non-HDL-C。併用fibrate時需留意到

雖然除了脂肪以外，尚有許多因子可能造

表三：降血脂藥物於腎臟功能不全之劑量調整

Statins	Atorvastatin	Fluvastatin	Lovastatin	Pravastatin	Rosuvastatin	Simvastatin
Stage 1-2	No	No	No	No	No	No
Stage 3-4	No	No	↓ 50%	No	5-10mg	No
Stage 5	No	Caution	↓ 50%	No	5-10mg	5mg
Non-Statins	Cholestyramine	Ezetimibe	Fenofibrate	Gemfibrozil		
Stage 1-2	No	No	↓ 50%	No		
Stage 3-4	No	No	↓ 25%	No ^a		
Stage 5	No	No	Avoid	No ^b		

a. NLA recommends a dose of 600 mg/dav b. NLA recommends avoiding use

表五：CKD 患者血脂異常治療建議

異常血脂	目標	起始治療	併用治療	替代治療
TG ≥ 500 mg/dl	TG < 500 mg/dl	生活型態調整	生活型態調整與fibrates或niacin	Fibrates或niacin
LDL 100-129 mg/dl	LDL < 100 mg/dl	生活型態調整	生活型態調整與低劑量statin	膽酸結合劑或niacin
LDL ≥ 130 mg/dl	LDL < 100 mg/dl	生活型態調整與低劑量statin	生活型態調整與高劑量statin	膽酸結合劑或niacin
TG ≥ 200 mg/dl且non-HDL-C ≥ 130 mg/dl	non-HDL-C < 130 mg/dl	生活型態調整與低劑量statin	生活型態調整與高劑量statin	Fibrates或niacin

安全性及交互作用等問題；若選用gemfibrozil時，可考慮合併fluvastatin使用，但因fluvastatin對降低LDL的效力較低，可能須依治療反應，考慮再加上第三種藥物(如ezetimibe)。Niacin類藥物可升高HDL，且同時降低膽固醇及TG，不過因安全性資料有限，又副作用不易耐受，讓其使用備受限制。膽酸結合劑則因有升高TG的特性，一般不用於治療混合型血脂異常。

TG > 500mg/dl：

空腹TG > 500mg/dl時首要預防目標為胰臟炎的發生。Fibrate為首選藥物，與niacin相較有好的耐受性及降低TG效果。依安全性考量，gemfibrozil為較適當之選擇。

重度腎功能不全(stage 5)：

此階段患者在治療的選擇上，因安全性問題而較受限制。高LDL-C患者應選用腎臟排除率低的藥物(atorvastatin或fluvastatin)。若是混合型血脂異常可考慮以omega-3脂肪酸為替代治療。當TG > 500mg/dl時可以omega-3脂肪酸3-4g/天治療；若須使用fibrate類藥物可選用gemfibrozil且調整劑量為600mg/day。

成CKD患者發生心血管事件比例偏高，但血脂異常在其中還是扮演著一個重要的角色。多數CKD患者血脂異常的治療，statin仍為其基石，若是TG>500mg/dl的患者，則應考慮使用gemfibrozil或omega-3脂肪酸。因為在CKD患者中TG異常的比例很高，因此non-HDL應作為其治療的第二級目標。

目前多數證據支持給予治療輕、中度腎功能不全患者的血脂異常，但對於已接受透析的患者，由4D及AURORA試驗結果顯示，針對透析患者的心血管事件發生率，以statin治療血脂異常與對照組比較後，並無明顯差異。但因statin類藥物其相對安全的特性，且未有證據顯示可能的危險性，因此在已知有CVD的透析患者，仍建議將LDL-C的治療目標訂於100 mg/dl以下。一大型RCT(SHARP trial)尚進行中，希望其結果可幫助我們釐清未來對透析患者血脂異常的治療方向。

參考文獻：

1. Harper CR, Jacobson TA. Managing dyslipidemia in chronic kidney disease. J Am Coll Cardiol 2008;51:2375-2384.
2. Vaziri ND. Causes of dysregulation of lipid

結 論

metabolism in chronic renal failure. Semin Dial.2009 Nov-Dec;22(6):644-51.

3. K/DOQI clinical practice guidelines for

managing dyslipidemia in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 2003;41 Suppl 3:S1-237.

川崎氏症(Kawasaki Disease)(上)

～ 王春敏 藥師 ～

小於二歲的幼童約佔一半，男孩好發率比女孩

多 1.5 倍，復發率為 4%。發生季節不一定，通常在冬末、春夏季，台灣則多在夏天。台灣民國 67 年發現第一個病例以來，目前已累計超過 5,000 例，死亡率約為千分之一點八。

前 言

川崎氏症首先於 1961 年由日本醫生川崎富作教授(Tomisaku Kawasaki)在日本報告第一位嬰兒病例，病患剛開始因持續高燒、眼結膜充血、嘴唇泛紅、乾裂、舌頭呈草莓狀、頸部淋巴腺腫大、手腳掌紅腫，數天後，從指趾尖端開始呈膜狀脫皮。他於 1974 年再次發表了五十餘病例，症狀多出現在皮膚、結膜及口腔等部位，且常有頸部淋巴結腫大情形，故稱之為黏膜皮膚淋巴腺症候群(mucocutaneous lymph node syndrome)。此後各國學者也陸續提出病例，遂將其稱為「川崎氏症」。

川崎氏症是一種病因未明的急性自限性全身性血管發炎症候群，其中以冠狀動脈血管炎及其合併發生之冠狀動脈異常最為常見，這也是川崎氏症特有的變化(pathognomic)。好發於五歲以下嬰幼兒，小於三個月或大於五歲孩童較少發生，但有較高風險形成冠狀動脈瘤(coronary artery aneurysm)。目前是兒童後天性心臟疾病重要原因之一。

流行病學

川崎氏症主要還是盛行於亞洲，特別是日本；在美國及歐洲，有色人種的發生率都高於白種人。發生率以日本小於五歲的孩童最高，每十萬名孩童中約有 134 個病例；韓國 86.4 個；台灣 66 個；香港 25 個；北京 18.2-30.6 個；澳洲 4 個。近十年來，英國同年齡孩童每年發生率有加倍的趨勢(8.1 個/10 萬病例)。夏威夷是美國發生率最高的地區(17.1 個/10 萬病例)，其中日裔的發生率亦高於其他人種。

全世界近年的發生率，均有上升的趨勢。根據日本所做的調查統計每年有 5000~6000 新增病例，85%好發於五歲以下的幼童，其中

病因學與致病機轉

目前，川崎氏症引起的真正原因尚未被證實。因好發特定季節，致病源很可能是一種常見的病毒或細菌，感染具有特定體質的病童，由超抗原引發免疫發炎反應，進而導致全身性血管發炎。病理學上的改變為單核細胞、原始 T 細胞、單核白血球及巨噬細胞在內皮細胞下層聚集。接著是穿壁的(transural)發炎反應，逐漸影響血管壁上 IgA-secreting plasma cell 的外觀，血管中層被破壞，最後形成血管瘤。

現階段仍缺乏確切的共同感染源及人與人相互傳染的證據。由於亞洲人及亞裔美國人有較高的發生率及家族中較高的再現性可看出有遺傳的傾向。在日本手足的罹病機率是 10%，雙胞胎為 13%。最近報告指出有 67 個不同的基因與川崎氏症有關，且影響內皮細胞功能、脂質代謝、血小板附著及免疫活化。雖然研究專家一直致力於找出其致病因，也有人提出許多不同的致病源，但是許多的證據均顯示出免疫反應的過度激發為其主要機轉。

臨床表現

急性期至恢復期的臨床表現各有不同。

* 急性期：發病開始後約 10 天(1~10 天)

臨床症狀包括，主要的和非特異性的症狀。通常以突然高燒開始，接著陸續出現皮膚疹等，症狀出現的次序依地區而有所不同。

(一)、主要臨床表現特徵，有以下六點，也是

診斷的重要依據：

1. 不明原因持續發燒 5 天以上，未接受治療發燒可達 1-2 週或更久。
2. 雙側眼球結膜充血，但無分泌物。
3. 口腔黏膜變化：嘴唇泛紅、乾裂，草莓舌 (strawberry tongue) 及咽喉黏膜紅腫。
4. 四肢的變化：手腳掌泛紅、腫脹。(亞急性期：手腳指趾甲邊緣開始脫皮)
5. 多形性皮膚紅疹：四肢和軀幹部位出現如蕁麻疹、紅疹、丘疹、多形性紅斑。
6. 頸部淋巴腺腫大，通常直徑大於 1.5 公分。

(二)、非特異性的臨床症狀：

1. 心臟血管病變：心肌炎、心包膜炎、瓣膜逆流、心律不整、心衰竭。
2. 中樞神經系統方面：躁動、無菌性腦膜炎及感覺性神經聽覺喪失。
3. 骨骼肌肉方面：關節炎、關節痛、橫紋肌溶解症 (rhabdomyolysis)。
4. 腸胃道方面：腹痛、嘔吐、腹瀉、肝功能異常、膽囊水腫及假性腸阻塞。
5. 泌尿系統方面：無菌性膿尿。
6. 呼吸道症狀：咳嗽、流鼻水。
7. 其他：BCG 接種部位紅腫或潰瘍、輕微虹彩炎及肛門部位脫皮(台灣尤其常見)。

* 亞急性期：約發病 10 天後(11~21 天)

1. 手指腳趾周圍呈現膜狀脫皮。
2. 發燒、皮疹、口腔黏膜及淋巴腺病變漸漸消失。
3. 心臟血管病變：冠狀動脈瘤、心包膜積水、心衰竭、冠狀動脈栓塞、心肌梗塞等。
4. 血小板增多。

* 恢復期：大部分的臨床症狀消失，但是冠狀動脈病變可能持續存在。

診 斷

因川崎氏症尚無具體的檢查數據可供於確定診斷。主要仰賴臨床表現症狀，可分為典型 (complete type) 和非典型 (incomplete or atypical type) 二類：

(一)、典型的診斷標準：

排除已知的疾病下，發燒持續五天以上，合併下列至少四個診斷標準要件便可確認；

1. 雙側眼球結膜充血，但無分泌物。
2. 口腔黏膜變化：嘴唇泛紅、乾裂，草莓舌及咽喉黏膜紅腫。

3. 四肢的變化：手腳掌泛紅、腫脹。(亞急性期：手腳指趾甲邊緣開始脫皮)

4. 多形性皮膚紅疹：四肢和軀幹部位出現如蕁麻疹、紅疹、丘疹、多形性紅斑。

5. 頸部淋巴腺腫大：通常直徑大於 1.5 公分。

(二)、非典型的診斷標準：

1. 發燒持續五天以上。

2. 診斷標準少於四項，但至少要有二項符合且必須合併冠狀動脈病變。

3. 缺乏任何適當合理解釋的疾病。

4. 實驗室檢查數據符合嚴重的全身性發炎。

非典型患者約佔全部川崎氏症的 15%。年齡小於六個月的嬰兒或大於五歲的兒童的機率比年齡介於一至四歲的孩童還高。從一個回顧性的研究發現，年齡小於六個月的嬰兒比大於六個月的小孩出現的比率較高 (35% vs.12%)，非典型症狀因不完全符合診斷標準，臨床症狀表現又過於分散，故診斷上更加困難，常因延遲診斷、介入治療而造成心臟血管方面的後遺症較高(30% vs.7%)。

依據美國心臟協會 (American Heart Association : AHA) 及美國兒科學會 (American Academy of Pediatrics : AAP) 對於川崎氏症的診斷、治療及處置指引，針對疑似非典型症的診斷評估：年齡小於 6 個月的嬰兒，若不明原因發燒等於或大於七天，但尚未符合川崎氏症臨床症狀或任何年齡孩童不明原因發燒大於五天且少於三個標準診斷指標時，而且當發炎指數 C 反應蛋白 (C-reactive protein; CRP) $\geq 3.0\text{mg/dL}$ ，紅血球沉降速率 (Erythrocyte sedimentation rate; ESR) $\geq 40\text{ mm/hr}$ 時，可合併一些檢驗數值來輔助判斷是否需要接受治療。這些檢驗值包括 (1) 白血球 $\geq 15,000/\text{microL}$ ，(2) 依年齡血色素達貧血標準，(3) 尿液鏡檢 ≥ 10 個白血球，(4) 血中 alanine aminotransferase $> 50\text{U/L}$ ，(5) 血中白蛋白 $\leq 3.0\text{ g/dL}$ ，(6) 血小板數目 ≥ 45 萬 /microL。

(a) 當 CRP $\geq 3.0\text{mg/dL}$ 或 ESR $\geq 40\text{mm/hr}$ 且輔助性檢驗值少於三項時：心臟超音波正常且發燒緩解，則排除此為川崎氏症；若持續發燒則重做心臟超音波且會診臨床專科醫師。若有 ≥ 3 項符合輔助性檢驗值，必須施予標準治療且安排心臟超音波檢查。

(b) 當 CRP $< 3.0\text{mg/dL}$ 且 ESR $< 40\text{mm/hr}$ 時：若退燒且指甲邊緣脫皮，則安排心臟超音

波檢查，如果心臟超音波檢查正常，就不可能是川崎氏症。

有些感染疾病如：猩紅熱、藥物過敏反應、毒性休克症候群、發熱性的病毒疹、幼年性風濕性關節炎、麻疹等，臨床上的表現會有類似川崎氏症的情形，所以要小心作鑑別診斷。

實驗室檢查

急性期抽血檢查可發現 ESR、CRP 在發燒開始即上升，白血球增多(特別是中性球)，低血鈉(<135 mEq/L)，正常血色素的貧血，肝臟酵素、三酸甘油酯及低密度脂蛋白(LDL)上升、高密度脂蛋白(HDL)下降。2 個星期後可看到血小板增多。尿液檢查可發現尿中白血球增多即膿尿現象。

病人免疫學上的檢查常有多種植株 B 淋巴球被激活的現象。有人嘗試去分析 IgG、IgA、IgM、C3、C4 卻沒有發現特定的形式。另外，常被提到的還包括細胞激素(Cytokine)增加和血中循環的 Vβ2+/CD8+T 淋巴球增多，特別是以 TCRVβ2+ 為主。有些研究指出偵測血中 TCRVβ2+ 淋巴球的增加似乎是一可行的診斷工具。另外，急性期血中的 MMP9 (matrix metalloproteinase-9) 濃度增加也可以作為一種可能的診斷方法。

心臟血管併發症

川崎氏症主要的併發症是心臟血管病變，也常是造成患者死亡的主要原因。心血管變化依不同病程而有所不同；急性期可能引起心肌炎、心包膜炎、心包液滲出、僧帽瓣炎，導致心臟衰竭或心律不整；亞急性期約 20~25% 未經治療的病患，可能產生冠狀動脈瘤，且約 0.5-1% 病患因動脈瘤破裂或冠狀動脈栓塞引起心肌梗塞而死亡。

治療

川崎氏症的治療有其特殊性與須要特別注意的事項。

(一)、標準治療方法：

治療方法以靜脈注射單一高劑量(2g/Kg) 免疫球蛋白(Intravenous immunoglobulin；

IVIG)，並合併投與 Aspirin 為標準。IVIG 是主要治療藥物，研究已證實開始發燒 10 天內早期合併使用 Aspirin 可縮短臨床症狀時間，減少冠狀動脈異常的機率。最近回溯性研究證實，診斷若延誤超過 8 天會減少 IVIG 治療成功的機率，發燒第 7 天即給予治療比發燒後第 8-10 天才治療其產生動脈瘤的機率較低(6% vs. 27%)。但也有其他報告指出，發病第 10 天後給予 IVIG 仍有益處，而早期治療也可能沒有助益。

雖然 IVIG 注射方法有低劑量 400 mg/kg/day 連續五天或單一高劑量 2g/kg/day 超過 10-12 小時輸注給予，但依據 Newburger JW 等人分析發現這兩者對預防冠狀動脈瘤有幾乎相同的效果，但後者能使體溫下降較快，發炎症狀更快恢復，也較經濟。依據川崎氏症診斷標準及健保局給付條件，必須發燒≥五天且合併五項臨床症狀中至少四項的規定才給予 IVIG 治療。若發燒未滿五天且出現符合川崎氏症診斷標準就提早給予 IVIG 治療，依據 Wanitkun S. 所提出的報告發現在第 4 天之前提早給予 IVIG 治療不一定有預防冠狀動脈病變的效果，反而有更多的病童對第一次 IVIG 治療效果不好而需要給予第二次的 IVIG 治療或使用其他治療方式。因此 IVIG 建議應發燒五天後且給予單一高劑量 2g/kg/day 的效果較好。

IVIG 的作用機轉仍然未知，多種理論表示與抑制活化的單核白血球與巨噬細胞、嗜中性白血球壞死樣的型態改變、刺激免疫抑制受體、阻止內皮細胞與 natural killer cells 之間的作用等有關。副作用取決於使用的產品與輸注速率，包括頭痛、臉部潮紅、背部劇痛、發燒、寒顫、低血壓，甚至血液黏性增加，有血栓性栓塞症危險。高劑量(>0.4g/kg)，長時間(>6 小時)給藥，注射處可能引起血栓性靜脈炎。

* IVIG 用藥注意事項：

本院常備人體免疫球蛋白靜脈注射劑(IVIG)成份含 3g 人血蛋白質和 5g 麥芽糖(maltose)/50ml/BT 及少量 IgA，溶液 pH 值 4.25，添加麥芽糖用來達成溶液的等滲透壓性。給藥方式可不經稀釋施打，也可用兩倍量的 0.9% 生理食鹽水或 5% 葡萄糖水稀釋後再輸注。開始輸注速率 1ml/min，持續 15 分鐘以上，再慢慢增加輸注速率，直到最高速率 3-4 ml/min。貯存方式為 2-8°C 冷藏，切勿冷凍。注射劑不含任何抗微生物劑，開瓶後立即使

用，與其他靜脈輸注液或用藥必須分開使用。 ((未完待續))

淺談中藥多醣的藥理作用

～ 張美玲 藥師 ～

為均多醣，如葡聚糖、甘露聚糖、木聚糖等。

由兩種以上單糖組成的為雜多醣，如魔芋葡甘聚糖。但是要測定出這些多醣的完整結構是有其困難性。

前 言

常見媒體、電視廣告聲稱說：靈芝的功效要看多醣體的含量多少而定。什麼是多醣體？

中藥多醣體的簡介

中藥所含的成分，有生物鹼、甙類、有機酸、樹脂、揮發油、糖類、氨基酸蛋白質和酶、鞣酸、植物色素、油脂和蠟、無機成分等，而多醣體為其中一項。

醣類分為單糖類、多聚糖類及其衍生物。低聚糖通常是由2~10分子單糖以甙鍵連接而成的化合物。多醣類主要有澱粉、菊糖、粘液質、果膠、樹膠、纖維素和甲殼質等。果膠有乳化劑的性質，且內服不被消化，有殺菌作用，能治療腹瀉、痢疾等症，併有止血作用。多醣沒有甜味，大都不溶於水。

多醣在高、低等動、植物體內廣泛存在。研究最多是從細菌中得到各種莢膜多醣，主要用于免疫治療的疫苗。近年，研究發現多醣可作為生命活動中起核心作用的遺傳物質。它能控制細胞分裂和分化，調節細胞的生長與衰老。

多醣類的理化性質

多醣多數為無定形粉末、無甜味，鏈端有自由還原基，多數不具還原性。有旋光活性，多醣經酶或酸作用，可水解生成寡糖或單糖、各種單糖的衍生物。在水中溶解度通常隨分子量的增大而降低，不溶于有機溶劑中。

多醣一般區分為二大類，一類為水不溶性，多形成動、植物的支持組織，如纖維素、甲殼素等，分子呈直糖鏈型。另一類為動、植物的貯存養料，可溶于熱水成膠體溶液，經酶催化水解時，釋放單糖以供應能量，如澱粉、肝醣元等，多數為支糖鏈型分子。

醣類組成上亦區別為，由一種單糖組成的

多醣的藥理作用

多醣類的藥理作用繁多，使用後可調節機體免疫功能，在抗腫瘤、肝炎、衰老，降血脂、血糖等，均有獨特的生物活性，且毒性極低。

1. 免疫調節作用

A. 對巨噬細胞 (Mφ) 的影響：

* 對網狀內皮系統吞噬功能的影響—銀耳深層發酵液提取的多醣，給小鼠靜注 12.5~25 mg/kg，每日 1 次，連續 4 日，對小鼠網狀內皮系統有明顯的激活作用。

* 對巨噬細胞吞噬功能的影響—小鼠注射猴頭菌多糖 2mg/只×7D 可提高巨噬細胞的吞噬能力增加 4.5 倍。

B. 對自然殺傷細胞的影響 (NK natural killer cell)：

給小鼠注射枸杞多糖 5mg/kg，增強 NK 細胞的殺傷率由 12.4% 提高到 18%。

C. 對 T、B 淋巴細胞轉化的影響：

靈芝多醣給 0.5~2mg/ml 可促進小鼠脾腔 T 細胞增生，強度較對照組高 1 倍。當歸多醣，能顯著促進淋巴細胞的有絲分裂，是 B 細胞激活劑。

D. 對抗體的影響：

給小鼠腹腔注射紫菜多醣 150mg/kg 可增加抗體含量，為對照組的 3.64 倍。

E. 對補體的影響：

人參、牛膝、香菇、茯苓、酵母多醣，均能活化補體系統。另外表現為抗補體活性，如當歸、柴胡、葛根等，都是酸性雜多醣。

F. 對細胞因子的影響：

* 對集落刺激因子的影響 (colony-stimulating factor, CSF)—商陸多醣使細

胞合成 CSF 的速度加快，能增強免疫和造血功能。

- * 對白細胞介素的影響 (IL interleukin) 枸杞多糖，誘導脾細胞 IL-3 的培養液中加入多糖 50、250、500 μ g/ml 所製備的含 IL-2 上清液，使成年小鼠(2 月齡)胸腺細胞在体外增殖活性升高。
- * 對干擾素的影響 (IFN interferon) — 銀耳和刺五加多醣，具有促誘生干擾素作用。
- * 對腫瘤壞死因子的影響 (TNF tumor necrosis factor) — 牛膝多醣腹腔給藥後明顯提高小鼠血清中的 TNF- α 含量。大棗多醣與巨噬細胞培養 6 小時能促進 TNF 的分泌。

2. 多糖的抗腫瘤作用

人參多醣有明顯的抗腫瘤機制，可能是誘生了腫瘤壞死因子。

3. 降糖作用

人參多醣類，即 Panaxans A、B、C、D、E 等共 21 種，以 10、30、100mg/kg 的劑量給小鼠腹腔注射，對小鼠均有降血糖作用。其中降血糖活性最高者是 Panaxans A，以 10mg/kg 劑量給藥 7 小時後，對正常小鼠的降糖率可達 71%。

黃耆多醣類，具有雙向調節血糖作用。另外山藥、刺五加、靈芝、茶葉、黑木耳、猴頭菇、紫菜、褐藻、銀耳等的多醣，均有降血糖作用。

4. 保肝作用

六種冬蟲夏草多醣，均有抗肝臟脂質過氧化作用，使肝勻漿丙二醛含量下降。超氧化物歧化酶 (SOD) 活力升高。香菇多醣可促進 T-cell 活性，具有抗病毒及誘生干擾素的保護肝臟作用。

5. 抗感染作用

甘草多醣對 RNA 及 DNA 類共七種病毒，有明顯的抗水泡性口炎病毒、腺病毒 3 型、單純疱疹病毒 I 型、牛痘病毒的活性，能顯著抑制細胞病變的發生。從甘蔗渣或竹中分離得的多醣也能抗流感病毒。

6. 抗消化性潰瘍作用

多醣的抗潰瘍作用可能與其降低胃酸和抑制胃蛋白酶活性有關。如紅藻類、鹿茸、牛蒡菊糖等。

7. 抗衰老作用

黑木耳、銀耳、枸杞多醣等，能提高小鼠和果蠅的平均壽命，有效地對抗自由基過氧

化，使受損傷膜電學功能發生逆轉效應等。

8. 降血脂作用

海帶、茶葉、木耳、銀耳、紫菜多醣，有明顯的抗凝血，降低血液粘滯度和降血脂作用，有預防高膽固醇血症的形成。

9. 抗凝血作用

刺參的酸性粘多醣，有類似肝素的抗凝血酶作用，其抗凝血酶活性較肝素弱。

不同來源多醣的藥理作用

從動物、植物不同來源的多醣，各具有不同的藥理作用。

1. 植物多醣的藥理作用

- * 免疫調節作用：防風雜多醣、牛膝多醣
- * 抗病毒作用：紅藻多醣
- * 抗腫瘤作用：刺五加多醣
- * 延緩衰老作用：如何首烏、人參、黃耆、女貞子多醣等。
- * 抗輻射作用：如柴胡多醣

2. 動物多醣的藥理作用

- * 抗癌與提高免疫力：文蛤、鮑魚、鹿茸多醣等。
- * 抗凝血、血栓作用：刺參酸性粘多醣、肝素、玉足海參粘多醣等。

3. 菌多醣的藥理作用

- * 主要為抗腫瘤作用，有良好的免疫調節作用。如豬苓、香菇多醣等

結 語

煎煮中藥時，若把粘液質過濾，實在可惜。如人參飲片沖服後，建議藥渣咬碎吞服，因藥渣中多醣的含量尚有不少，以下實驗證實。

- * 人參多醣粗品的抽提研究：人參 (500g) 以 30% EtoH 滲漉，滲漉液含人參皂苷等。剩餘人參殘渣以沸水煮 2 次，每次 6 小時並過濾，濾液濃縮至容積的 10%，加 85% EtoH，靜置過濾，離心後仍得人參多醣粗品有 50g 含量。
- * 藥廠大多使用高科技方法，抽提出含量高的多醣，如牛蒡的健康食品，第一次煎煮後，其牛蒡殘渣再以低溫淬取菊糖、綠原酸等，

經過造粒狀後，混合充填成膠囊，即可大量

提供市售。