

# 新型口服抗凝血劑與其磨粉適宜性

～ 黃詠昕 藥師 ～

## 前 言

全民健保資料庫統計台灣心房顫動的盛行率，平均為每年每十萬人 127 人(平均 73.8 歲)，從 86 年至 91 年期間增加了 1.65 倍。<sup>1</sup> 心房顫動會提升 5 倍以上腦血管梗塞的機會，更是老年人 35% 以上造成血栓的原因。

心房顫動與年齡老化最有關連，小於 60 歲者的盛行率僅有 0.5%，依序遞增 60-69 歲 2-3%；70-79 歲 5-6%；大於 80 歲就爬升到 8-10%。更因高血壓、肥胖、老年人口增加，心血管疾病存活率提高，心房顫動的發生率只會增加，不會減少，而 40 歲以上的人終身罹患心房顫動的機會高達 25%。<sup>1</sup> 因此抑制血栓、預防中風等藥物治療，是人口逐漸老化的台灣所需要重視，而本文想探討，即是老人時常遇到的管灌照護、給藥問題，碰上了抗血栓、抗凝血時，我們在照護上有無需要注意以及調整的給藥方式。

新型口服抗凝血劑 NOAC (Novel oral anticoagulants) 有直接血栓抑制劑 IIa：Dabigatran 及直接第 Xa 因子抑制劑：Rivaroxaban、Apixaban、Edoxaban 不同藥理作用類別。(參見表一) 主要的藥品適應症為非瓣膜性心房顫動 (Non-valvular atrial fibrillation) 預防中風<sup>4,5,6,7</sup>，及全身性栓塞 (Embolism)<sup>7</sup>、於靜脈血栓高危險群<sup>4,5,6</sup>。這些新型口服抗凝血藥物藉由抑制 IIa、Xa 凝血因子來達到抗凝血效果<sup>3</sup>，與 Warfarin 不同的是這類藥物與維生素 K 無直接關聯，所以預期 Protamine sulfate 與維生素 K 不會影響抗凝血活性，在飲食上較無限制。一般來說，治療期間服藥頻次與劑量較固定，使用上比起傳統的 Warfarin 較為方便、安全。

## 新型抗凝血劑概述

於此予以介紹目前使用的四種 NOAC 新型口服抗凝血藥品的特性，並來探討其磨粉使用時的適宜性；

### Dabigatran(Pradaxa<sup>®</sup>) 110mg、150mg

※ 用法用量：

建議劑量每天二次，每次口服 110~150 mg，空腹或飯後服用均可。須將膠囊整顆吞服，弄破、咀嚼或取出膠囊內藥粒均可能導致藥物暴露量增加。<sup>7</sup>

※ 藥物動力學：

Dabigatran etexilate 以酯類形式被吸收，進一步水解形成具有活性的 Dabigatran。Dabigatran etexilate 為 P-排除轉運蛋白的受質，需要注意與 Dronedrone、Ketoconazole 等藥品的交互作用。

※ 肝腎功能調整：

重度腎功能受損(肌酸酐清除率 CrCl < 30 mL/min)不建議使用。罹患活躍性肝臟疾病，肝臟酵素持續高於正常值上限 2 倍以上或罹患 A、B 或 C 型肝炎，均未納入臨床試驗，故不建議使用於此類病患。若必須使用於此類病人，應謹慎投予並定期追蹤肝功能。

※ 目前尚無 18 歲以下病患使用的經驗。

※ 藥物過量：

Dabigatran 是新型口服抗凝血藥品中，唯一有中和解毒劑為 Idarucizumab(商品名：Praxbind)，另外也可利用透析方式移除(蛋白質結合率低)，2-3 小時可移除約 60%；但支持此方法的資料不多。

※ 磨粉適當性：

根據 EMA 仿單，打開 Dabigatran 膠囊，在單一劑量研究生體可用率顯著增加 75%，多次給藥生體可用率增加 37%。<sup>8</sup> 因此，服用前不可將膠囊弄破、咀嚼或打開<sup>7</sup>，故不適使用於管灌的病人。

### Rivaroxaban(Xarelto<sup>®</sup>) 10mg、15mg、20mg

※ 用法用量<sup>6</sup>：

1. 用於非瓣膜性心房顫動病患，預防中風及全身性栓塞：每天 1 次，每次 15-20mg。
2. 治療深部靜脈血栓與肺栓塞及預防再發性深部靜脈血栓與肺栓塞：在前三週每日二次 15mg，接著每日一次 20mg，作為持續性以及預防再發性治療。

表一：新型抗凝血藥物作用機轉

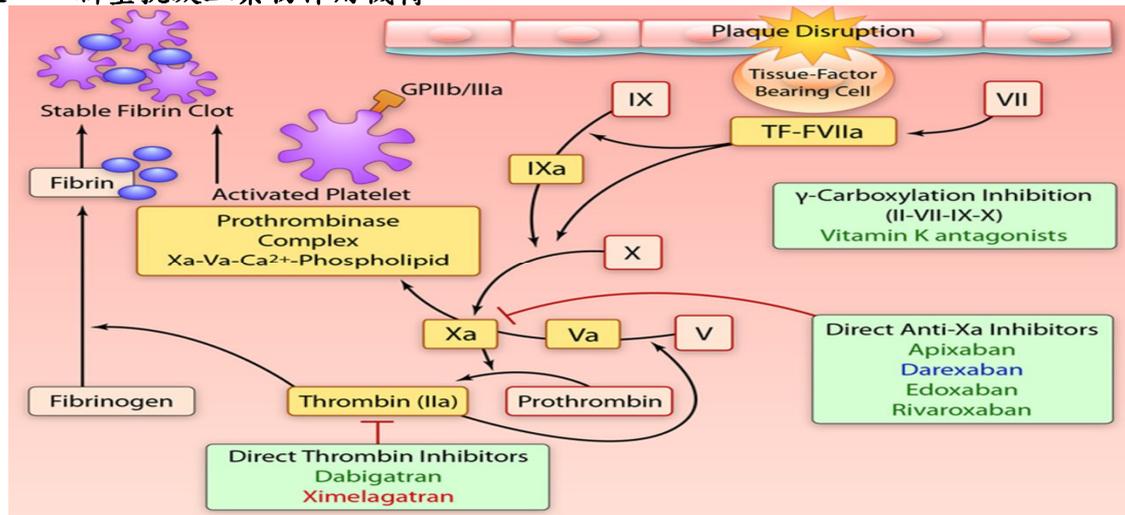


Illustration credit: Ben Smith<sup>3</sup>

3. 用於靜脈血栓高危險群(曾發生有症狀之靜脈血栓症)病患，以預防其於接受下肢重大骨科手術後之靜脈血栓栓塞症(VTE)：每日服用一錠 10mg。

※ 藥物動力學<sup>6</sup>：

Rivaroxaban 錠劑口服 2-4 小時後，可被迅速吸收而達到最高血中濃度 Cmax。口服後幾乎完全吸收，10mg 錠劑口服生體可用率達 80-100%，不受禁食/進食狀態的影響；AUC 和 Cmax 均不會受食物影響。<sup>6</sup> 研究中由於 20mg 膜衣錠於禁食服藥下會減少藥物的吸收，使口服生體可用率減至 66%；在與食物共同服用時，觀察發現其平均 AUC 比禁食服藥之 AUC 增加 39%，顯示幾乎可完全吸收且口服生體可用率高。因此 15mg、20mg 錠劑，應隨餐服用。目前使用的四種 NOAC 新型口服抗凝劑，僅 Rivaroxaban 高濃度劑型會受到食物影響生體可用率。

※ 肝腎功能調整：

建議劑量 CrCl > 50 mL/min 每日口服 20mg；15~50 mL/min 每日口服 15mg；< 30~15 mL/min，應謹慎使用，並與食物一起服用。< 15 mL/min 者，禁止使用。<sup>9</sup>

禁止使用在與凝血異常有關和會導致相關出血風險的肝病患者。輕度肝功能不全者幾乎與健康對照組相近。中度、重度肝功能不全者，目前沒有可供參考資料。

※ 不建議使用在小於 18 歲以下的族群。<sup>6</sup>

※ 藥物過量：

Rivaroxaban 目前沒有拮抗藥理作用的解毒劑。服用過量可考慮使用活性炭減少吸

收，因具高血漿蛋白結合的特性，預期無法由透析排除。<sup>6</sup>

※ 磨粉適當性<sup>6</sup>：

Rivaroxaban 藥錠無法吞服整粒時，可磨碎與水或流質食物(如蘋果泥)混合後立即服用，亦可磨碎後經由鼻胃管給藥，給藥時應搭配少量水，給藥後再用水沖洗鼻胃管。服用磨碎後之 15mg、20mg 藥錠，應再立即給予食物或管灌食物。

**Apixaban(Eliquis®) 5mg**

※ 用法用量<sup>5</sup>：

1. 非瓣膜性心房纖維顫動者預防中風：建議劑量為每日二次 5mg。
2. 治療深靜脈血栓與肺栓塞：開始治療 7 天內為每日二次每次 10mg，治療 7 天後調整為每日二次每次 5mg。
3. 預防深部靜脈血栓與肺栓塞復發：經過至少 6 個月的深部靜脈血栓或肺栓塞治療後，每日二次每次 2.5mg。

※ 藥物動力學<sup>5</sup>：

Apixaban 的生體可用率不受食物影響，口服後半衰期約 12 小時，主要透過 CYP3A4 作用代謝，少部份會經由 CYP1A2、2C8、2C9、2C19 及 2J2 代謝。口服後約有 25%劑量會以代謝物的形式出現於尿液與糞便中。

※ 肝腎功能調整<sup>5</sup>：

輕度或中度腎功能不全並不須調整劑量。重度腎功能不全 CrCL 15-29 mL/min：非瓣膜性心房纖維顫動，預防中風和全身性栓塞時，應調降劑量為每日二次 2.5mg。CrCL < 15 mL/min 或正在接受透析治療，目

表: NOAC 磨粉適宜性

藥品名稱	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
劑型	膠囊	膜衣錠	膜衣錠	膜衣錠
藥理機轉	直接抑制 Thrombin(IIa)	選擇性抑制 Xa	可逆性的選擇抑制 Free 與 clot-bound Factor Xa	選擇性抑制 Xa
食物影響	不影響	10mg 劑型不影響	不影響	不影響
磨粉適當性	不建議破壞劑型	可 1 顆加水 50ml 給藥後加腸道營養	可 1 顆加水、D5W 60ml	可 1 顆加少量水 60-90ml, 立即口服
安定性	無	調配後 4 小時	調配後 4 小時	無
備註	忘記服藥時, 至少於下次給藥前 6 小時才補服	15mg、20mg 藥錠磨粉管灌後立即與搭配食物服用, 生物可用率↑	—	—

Form credit: based on mocromedex<sup>9</sup>

前無臨床使用經驗，因此不建議使用。此藥不建議用於重度肝功能不全的患者。

※ 藥物過量<sup>5</sup>：

目前無專一解毒劑，使用過量會增加發生出血風險。健康受試者服用一劑 20mg 於 2 及 6 小時後，投予活性碳後，平均 AUC 各降低為 50% 及 27%。因此，過量或意外服用時的處置，投予活性碳可能會有幫助。

※ 磨粉適當性<sup>5,9</sup>：

Apixaban 錠劑壓碎溶於 60ml D5W 經由鼻胃管投藥，其曝藥量與口服單劑 5mg 的健康受試者相近。錠劑壓碎溶於 60ml D5W、蘋果汁、蘋果醬中可維持安定性達 4 小時。

**Edoxaban(Lixiana<sup>®</sup>) 30mg、60mg**

※ 用法用量<sup>4</sup>：

1. 預防中風及全身性栓塞：建議劑量為每日一次 60mg。
2. 治療深部靜脈栓塞、肺栓塞：接受至少 5 日非經腸道抗凝血劑注射治療後，開始每日一次 60mg。

※ 藥物動力學<sup>4</sup>：

人體吸收達到 Cmax 約在 1-2 小時內。絕對生體可用率約為 62%。各種食物提高 Cmax 的程度不一，但對總曝露量的影響不大。在 pH 值 ≥ 6.0 的條件下，Edoxaban 的溶解度甚低，然而併用質子幫浦抑制劑，不會對 Edoxaban 的曝露量造成顯著影響。

※ 肝腎功能調整<sup>4</sup>：

腎功能不全建議劑量 CrCL > 50~80 mL/min 每日一次 60mg; 15~50 mL/min 每日

一次 30mg; < 15 mL/min 或接受透析病患，不建議使用。重度肝功能不全不建議使用；輕度至中度肝功能不全，建議劑量每日一次 60mg。開始治療前應進行肝功能檢測。

※ 藥物過量<sup>4</sup>：

目前並無可拮抗藥效作用的解毒劑，可考慮早期給予活性碳以減少吸收，或輸血。

※ 磨粉適當性<sup>9</sup>：

無法吞嚥或管灌，可將藥錠磨碎與 60-90ml 開水混合，並立即服用或管灌給予。

**管灌注意事項**

NOAC 管灌使用，需特別提醒注意，腸胃道營養經胃及小腸管灌兩種方式，將均質的液態食物輸送到胃部或小腸前段<sup>10</sup>，因此在評估藥品吸收以及藥品磨粉適宜性時也要納入考慮。管灌時，考量點有藥粉與管壁的吸附問題，如果藥粉都吸附在管壁上，將降低抗凝血效果，管壁材質是否會吸附有效成分也需考量。另外，灌食管路常因管灌配方接觸到酸性的腸胃道環境或特定藥物造成凝結而導致阻塞，胃殘餘量的回抽也會增加管路阻塞的機率，因此必須定時以開水沖洗管路以維持管路的通暢。<sup>10</sup>

**結 論**

新型口服抗凝血劑 NOAC 用藥選擇，除

了適應症、劑量、療程外，給予的途徑也是非常重要的一環。正確的給藥途徑，可達到預期的治療效果，亦能減低副作用及住院天數，讓藥品不僅對症，更安全、有效。Dabigatran 會因破壞劑型大幅增加生體可用率，增加出血風險，不建議管灌給藥；Rivaroxaban、Apixaban、Edoxaban 皆可磨碎藥品給予；但 Rivaroxaban 需注意食物對不同劑型規格的生體可用率影響。NOAC 藥品中，除 Dabigatran 外，沒有特定拮抗的解毒劑，也沒有專一的監測方法，因此預防藥物過量出血危險的發生，當是藥師與醫療人員共同為用藥安全把關的重要課題。

### 參考資料

1. 內科學誌 2012：23：77-97 新型口服抗凝血

劑 - 心房顫動中風預防的新曙光

2. 探討臺灣人 1999 至 2008 年靜脈栓塞之發生率、臨床特性、死亡率之變化趨勢並探討靜脈栓塞之危險因子國科會研究報告 > Item 987654321/121913
3. Circulation Research , June 6, 2014, Volume 114, Issue 12  
Antiplatelet and Anticoagulation Therapy for Acute Coronary Syndromes
4. 里先安® 膜衣錠 藥品仿單
5. 艾必克凝® 膜衣錠 藥品仿單
6. 拜瑞妥® 膜衣錠 藥品仿單
7. 普栓達®膠囊 藥品仿單
8. EMA Dabigatran Product Information (\*EMA: European Medicines Agency)
9. Micromedex 2016
10. 護理雜誌;重症病人腸胃道管灌常見合併症之預防 59 卷 4 期 (2012/08/01)

## 疑似 Ertapenem 造成癲癇發作之案例分享

～ 施靜好 藥師 ～

### 前 言

Carbapenem 類抗生素院內現有 Doripenem、Ertapenem、Imipenem 以及 Meropenem 四種藥品，是屬於廣效性  $\beta$ -lactam 類抗生素，它們被視為治療多重抗藥性細菌的最後防線。其中 Ertapenem 是 Carbapenem 類抗生素中唯一對 *P. aeruginosa* 和 *A. baumannii* 缺乏抗菌力之藥品，經由腎臟代謝，半衰期長，嚴重腎功能不全者須調整劑量。Carbapenem 類抗生素誘發癲癇發作之案例雖然少見，但具有臨床意義，藉由此次疑似 Ertapenem 引起癲癇發作之案例來探討此類用藥的危險因子。

### 案例分享

此案例發生於 106 年 8 月 4 日，女性病患，年齡 82 歲，體重 39.5 公斤，過去病史有高血壓、腦血管病變伴隨右側偏癱以及扁桃腺癌，扁桃腺癌在 1999 年已接受過手術和放射治療。近日因右側無力長達一個月至門診尋求協助，於 C-spinal X-ray 報告中發現 C4/5 脊椎

盤突出 HIVD (Herniated Intervertebral Disc) 而入院手術治療。後因發燒、寒顫、呼吸喘促、血氧低且痰液黏稠難以抽取，追蹤胸部 X 光報告為雙下肺浸潤，疑似吸入性肺炎，給予抗生素 Tazocin 2vial Q6H 處置。經會診胸腔科，醫師評估後懷疑有肺結核感染的可能，醫囑追蹤黴菌培養，有結核病抗酸菌染色檢驗 AFB (Acid Fast Stain) 與痰液結核菌培養 (Sputum TB Culture) 各三套，此時用藥給予 Ertapenem 1g QD、EryTHromycin 250mg BID，以及 Acetylcysteine 600mg BID，並停用 Tazocin。

Ertapenem 用藥後第 15 天 9 月 11 日，病患體溫 38.6°C，出現左右兩側肢體癲癇發作，先後給予抗癲癇藥物注射 Lorazepam、Valproate sodium、Levetiracetam、Midazolam pump 控制。安排腦部電腦斷層檢查報告為正常，已排除腦部出血或腫瘤情形，並停用可能導致癲癇發作之藥物 Ertapenem，後續安排腦波 EEG 檢查。

此病患停用 Ertapenem 後的臨床表現與處置情形為；停藥第 1 天，病患血壓 125/78 mmHg、呼吸 16 次/分、體溫 38.3°C，右側肢體癲癇發作約 1 分鐘，雙眼呈現上吊狀態。因腦波 EEG 追蹤檢查無明顯異常，予以停用

Midazolam pump, 維持 Levetiracetam 500mg Q12H、Valproate sodium 400mg Q12H 的劑量繼續使用。停藥第 2 天, 病患嘴角及雙眼抽搐約有 1-2 分鐘, 當科醫師及專科護理師追蹤患者腦波時, 患者右側癲癇發作約 1 分鐘。依醫囑再度給予 Midazolam pump 維持輸注速率 2ml/hr, 並監測 Valproate sodium 血中濃度為 25.5 ug/ml, 因此調整劑量為 400mg Q8H。停藥第 3 天, 病患全身癲癇發作時間減少約為 30 秒, Midazolam pump 續維持 2ml/hr 輸注, 並加上 CloNazepam 0.5mg BID 使用, 再次監測 Valproate sodium 血中濃度為 35.0 ug/ml。Ertapenem 停藥第 4 天, 病患僅出現局部癲癇發作, 右側眼角、嘴角和右手抖動。停藥至第 5 天時, 病患已無癲癇發作情形。

9 月 18 日追蹤腦波 EEG 檢查結果, 已無異常, 將抗癲癇藥物由針劑轉口服劑型。10 月 11 日再次追蹤患者, 多種抗癲癇藥物已停止使用, 只保留口服液劑 Levetiracetam 5ml(500mg) Q12H 使用。彙整病人相關資料(參見表一), 且以 WHO Causality 和 Naranjo scale(參見表二)評估後, 懷疑極有可能是 Ertapenem 引起之顛癇發作案例。

## 討 論

Ertapenem 是一個高蛋白結合的藥物, 它經由腎臟排泄, 80% 會從透析中移除, 一般健康成年人排除半衰期約 4 小時, 腎功能不全者可能延長至 6 小時以上, 甚至更久。腹痛、腹瀉、便秘、噁心以及注射部位併發症(4%-7%) 為 Ertapenem 常見副作用, 神經學副作用則

是以頭痛表現居多。癲癇發作為 Ertapenem 罕見且嚴重之藥物不良反應, 發生率為 0.5%。臨床上需要注意到 Carbapenem 類抗生素與抗癲癇藥 Valproate sodium 有明顯藥物交互作用, 屬嚴重性(major)交互作用。兩者同時併用時, Carbapenem 類抗生素會降低 Valproate sodium 血中濃度, 進而降低 Valproate 的抗癲癇效果。此外, Valproate sodium 作用於中樞神經系統, 提昇腦內的  $\gamma$ -aminobutyric acid 的濃度, 降低中樞神經的異常放電。Carbapenem 類抗生素中的  $\beta$ -lactam 環與抑制性神經遞質  $\gamma$ -aminobutyric acid 結構相似, 易有同時競爭抑制性神經遞質  $\gamma$ -aminobutyric acid 的可能。

2015 藥物安全案例報導 (Drug-safety case reports) 中曾探討一位 85 歲女性, 無癲癇病史, 患有慢性腎臟疾病、低血清白蛋白 (2~3g/dL), 有服用降血壓、降血脂、頭暈等藥物。因泌尿道感染治療使用 Ertapenem 500mg 而出現癲癇發作, 該作者回溯此患者的用藥史, 發現患者曾於他院兩次接受 Ertapenem 治療時引起癲癇發作。

2006 Clinical Infection Disease 期刊也有針對患有腦血管疾病使用 Ertapenem 治療之案例報告。71 歲男性, 有糖尿病、高血壓、慢性缺血性心臟疾病以及腦血管病變病史, 肌酐酸(Creatine) 1.95 mg/dL, 由於泌尿道感染使用 Ertapenem 500mg/day 治療, 治療第五天出現四次癲癇發作, 且伴隨意識喪失。

2010 藥學雜誌案例報告曾分享一個 81 歲女性, 因呼吸衰竭入院, 有癲癇、糖尿病、貧血、氣喘、中風等過去病史。癲癇以口服 Phenytoin 控制中, 且控制良好。依細菌培養

表一 相關檢查報告

報告日	BUN	CRE	GFR	Na	K	hCRP	ALB	AST	ALT	細菌培養報告：
1060804	18	0.54	108	132*	3.4*			37*	23	08/29,30,31
1060810	10	0.80	69*	130*	3.4*	19.47*		34	17	AFB<Acid Fast Stain>: Not found
1060813	12	0.64	89*	139	2.4*	26.44*				09/07
1060814	11	0.67	84*	142	2.9*	36.01*				Skin Fungus Culture: Gram's stain: Mold
1060817	34*	0.61	94	150*	2.7*	11.30*				09/14
1060821	18	0.54	108	142	3.0*	3.55*	3.1*			Sptum Culture: Pseudomonas aeruginosa
1060823	12	0.54	108	139	3.3*					
1060828	17	0.62	92	138	3.5	2.84*	4.6			
1060904	28*	0.58	100	151*	2.8*	1.04*	4.0	93*	83*	報告日 Valproic acid 監測值
1060911	18	0.56	103	147	3.6	1.43*	3.0*			1060911 26.2
1060912	19	0.62	92	148*	3.3*					1060913 25.5
1060918	18	0.46	130	147	2.7*	4.19*	3.5*	60*	51*	1060914 35.0
1060925	13	0.61	94	143	2.5*	6.78*		63*	45*	

表二 藥物不良反應之相關性與嚴重性評估

不良反應之評估：						
WHO Causality :	確定	■ 極有可能	可能	存疑	資料不全	無法評估
Naranjo Score :	確定(≥9 分)	■ 極有可能(5-8 分)	可能(1-4 分)	存疑(≤0 分)		
	<b>問 題</b>	<b>是</b>	<b>否</b>	<b>不知道</b>	<b>分數</b>	
1.	關於此不良反應，以前是否曾有報告？	+ 1	0	0	+ 1	
2.	此不良反應是否發生在投予該懷疑藥物之後？	+ 2	-1	0	+ 2	
3.	此不良反應是否在停用該藥後或投予拮抗劑後改善？	+ 1	0	0	+ 1	
4.	停藥後再度投予該藥，不良反應是否又發生？	+2	-1	0	0	
5.	是否有其他因素可能引起此不良反應？	-1	+ 2	0	+ 2	
6.	給予安慰劑後，此不良反應是否也會再發生？	-1	+1	0	0	
7.	該藥物血中濃度是否已達中毒濃度？	+1	0	0	0	
8.	藥物劑量與不良反應程度是否成正比？	+1	0	0	0	
9.	病人是否曾對此藥或類似藥物產生過相同之不良反應？	+1	0	0	0	
10.	是否有客觀事實證明此反應？	+ 1	0	0	+ 1	
			總 分		7	

結果使用 Ertapenem 1g QD 治療，施打第二天，癲癇發作復發，疑似 Ertapenem 引起之不良反應，故停用 Ertapenem，在停藥第五天後，患者已無癲癇發作。

### 結 語

我們的個案病患為 82 歲女性，體重 39.5 公斤，過去病史有腦血管病變伴隨右側偏癱，腎功能檢驗值、每日尿量皆在正常範圍內。癲癇發作時，立刻停掉可能引發癲癇發作藥物 Ertapenem，雖然患者腎功能正常，但患者年紀大，仿單上顯示老年人相較於健康成年人 AUC 與清除率分別呈現不顯著的輕微增加與減少，並未針對老年人有劑量調整的建議。但藉由幾個案例分享後，不難發現，年齡與中樞神經系統損傷可能為 Ertapenem 誘發癲癇發作的主要危險因子。

監測 Valproate 血中濃度，發現濃度皆落在 20~40ug/mL 左右，經劑量調整後，仍未達到治療濃度。Valproate sodium 是屬於高蛋白結合藥物，老年人的蛋白結合力會降低，且患者於住院期間因低血清白蛋白多次給予白蛋白 (Albumin) 補充，故推測患者可能是因低血清白蛋白，導致藥物濃度偏低。

停止施打 Ertapenem，給予抗癲癇藥物，

電解質校正，監測腎功能以及每日排尿量，腦波 EEG 檢查結果無異常後，患者於停藥後第五天終於無癲癇發作。

綜合文獻記載，以及案例報告分享，我們探討出 Ertapenem 引起神經毒性，導致癲癇發作之危險因子：1. 腎功能不佳(尿排出量 < 20 mL/min)、2. 體重輕(< 56 公斤)、3. 年紀大(> 65 歲)、4. 低血清白蛋白(Albumin < 3.0)、5. 具有中樞神經系統病史。臨床上若有病人使用 Ertapenem，我們需要更審慎的審視這些用藥危險因子，以免免相關不良反應的發生，為病人用藥安全把關。

### 參考資料

- Huimin Lin1 • Samuel T. H., Chew Status Epilepticus and Delirium Associated with Ertapenem in a Very Elderly Patient with Chronic Kidney Disease and Silent Ischaemic Cerebrovascular Disease Drug Saf - Case Rep (2015) 2:19
- Lisa Saidel-Odes et al., History of Cerebrovascular Events: A Relative Contraindication to Ertapenem Treatment Clinical Infectious Diseases, Volume 43, Issue 2, 15 July 2006, Pages 262–263
- 曾俊銓、郭俊良 疑似使用 Ertapenem 引發癲癇復發案例報告 藥學雜誌第 26 卷第 20 期 Jun. 30 2010
- Ertapenem 藥品仿單

# 炮製不同功效各異-槐花

～ 溫悅如 藥師 ～

## 前言

槐花的基原據《中藥大辭典》記載為豆科植物槐(*Sophora japonica* L.)的花及花蕾，槐花的藥性苦微寒，歸肝、大腸經，功效能涼血止血，清肝明目；主治腸風便血，痔瘡下血，赤白痢，血淋，崩漏，吐血、衄血，瘡瘍腫毒，並可預防中風；一般將開放的花朵稱為「槐花」，花蕾則稱為「槐米」，主要產區分佈於中國北部，臺灣於1936年由日本引進，栽植於臺北植物園。

## 炮製不同功效各異用

槐花最早載於《日華子本草》“治五痔、心痛眼赤，殺腹藏虫及熱，治皮膚風并腸風瀉血、赤白痢”。功效上生槐花清肝瀉火、清熱涼血；炒槐花清熱涼血作用弱於生品，止血作用小於槐花炭但強於生品；槐花炭清熱涼血作用極弱，具澀性，以止血力勝，故臨床用於止血常炒用，清熱降火常生用；趙偉康等通過研究認為炒槐花的成分基本上與生槐花相同，但炒炭後蘆丁含量却減少，鞣質的含量則為生槐花的4倍，並由此認為中醫關於槐花炒炭後能增強止血作用可能與此有關。

## 臨床常用炮製方法

歷代文獻記載的槐花炮製方法有炒焦、新瓦上炒香熟、地黃汁炒、炒黃黑色、微炒、麩炒、燒、焙、蒸、酒浸微炒、米醋煮等方法。明代《本草原始》中記載“腸風瀉血赤白痢並炒研服，涼大腸炒香”；《炮炙大法》中記載“若止血、炒黑”。說明當時已經認知炒槐花的止血、止瀉、清熱作用，槐花炭的止血作用。《中藥大辭典》記載，臨床常用的三種炮製方法：  
1. 生槐花：取原藥材，除去硬梗及雜質，篩去灰屑。  
2. 炒槐花：取淨槐花置鍋內，用文火炒至表面微黃色，取出放涼。  
3. 槐花炭：取淨槐花置鍋內，用中火炒至表面焦褐色，內呈老黃色時，噴淋清水少許，滅盡火星，取出，涼透。

## 化學成分

槐花的化學成分主要為蘆丁(Rutin)和槲皮素(Quercetin)，蘆丁含量以花蕾最高，成熟果實最低，花中又以花皮蘆丁含量最高。

## 1. 黃酮及皂苷：

蘆丁為槐米的主要有效成分，目前已從花及花蕾中分離到黃酮苷元有槲皮素、山柰酚、異黃酮苷元染料木素、槐花米甲素等。槐花乾花蕾中含皂苷類物質，經酸水解後分離出樺皮醇及槐二醇。

## 2. 脂肪酸類：

槐花含脂肪酸19種，槐米中有14種，主要有棕櫚酸、14-甲基15烷酸、亞油酸、亞麻酸、花生酸。槐花和槐米含有15烷酸、珠光脂酸、23酸、蠟酸、21酸、25酸等奇數碳脂肪酸，奇數碳脂肪酸在天然產物中較少見，具有很強的生理活性，其是否與槐花和槐米所具有的藥理活性相關，值得深入研究。

## 3. 其它成分：

槐花含有豐富的蛋白質、多種維生素和礦物質，具有較高的食用價值。槐花精油中含有丁香酚、苯甲醇、乙酸香葉酯、芳樟醇等物質。

## 藥理作用

槐花研究出的相關藥理作用包含有：

- ※ 心血管系統：Rutin、三萜皂苷等成分，可增加血管韌性、防止冠狀動脈硬化、降血壓，改善心肌循環；槲皮素有降低血壓、增強毛細血管抵抗力、減少毛細血管脆性、擴張冠狀動脈、增加冠狀動脈血流量等作用。
- ※ 降血脂：槐花內含槲皮素有降血脂效果。
- ※ 抗菌作用：Rutin和槐花多糖的抑菌效果，對金黃葡萄球菌效果最佳；丁香酚、苯甲醇、乙酸香葉酯、芳樟醇物質可能是槐花精油中主要的抑菌成分。
- ※ 抗氧化：槐花提取物能清除自由基，對於超氧陽離子自由基和DPPH自由基的清除能力較強。
- ※ 止血作用：生槐花、炒槐花、槐花炭及其提取物蘆丁、槲皮素、鞣質均具有止血作用。槐花製炭後能顯著縮短正常大鼠出血時間和血漿複鈣時間，作用強於生品，顯示槐花製炭後止血作用顯著增加。槐花還可用於治療便血、痔出血、尿血、功能性子宮出血、衄血不止等病症，且對治療潰瘍性結腸炎大出血也有一定的療效。

**臨床常用方劑**

據《中藥大辭典》記載，臨床應用方劑：

1. 治大腸下血：槐花、荊芥穗等分為末，酒服一錢匕。《經驗方》
2. 治諸痔出血：槐花二兩，地榆、蒼朮各一兩五錢，甘草一兩。俱微炒，研為細末，每早、晚各食前服二錢。氣痔，人參湯調服；酒痔，陳皮、乾葛湯調服；蟲痔，烏梅湯調服；脈痔，阿膠湯調服。《本草匯言》引《杜氏家抄方》
3. 治赤白痢疾：槐花(微炒)三錢，白芍藥(炒)二錢，枳殼(麩炒)一錢，甘草五分。水煎服。《本草匯言》
4. 治血淋：槐花燒過，去火毒，柞為末。每服一錢，水酒送下。《滇南本草》
5. 治血崩：陳槐花一兩，百草霜半兩。為末，每服三四錢，溫酒調下；若昏饋不省人事，則燒紅秤錘淬酒下。《良朋彙集》槐花散
6. 治吐血不止：槐花不拘多少。火燒存性，研細，入麝香少許。每服三錢匕，溫糯米飲調下。《聖濟總錄》槐香散
7. 治衄血：烏賊骨、槐花等末入鼻，一方，槐花半生半炒，末入鼻。《直指方》
8. 治瘡瘍槐花三合，金銀花五錢。酒二碗煎服之，取汗。《醫學啟蒙》槐花金銀花酒
9. 治療瘡腫毒，一切癰疽發背，不問已成未成，但焮痛者槐花(微炒)、核桃仁二兩，無灰酒一鐘。煎千餘沸，熱服。《綱目》引《醫方摘要》
10. 治中風失音：槐花一味炒香熟，三更後床上仰臥，隨意服。《世醫得效方》獨行散
11. 治臟毒、酒病、便血：槐花(半兩炒，半兩生)，山梔子一兩(去皮，炒)。上為末，每服二錢，新汲水調下，食前服。《經驗良方》槐花散
12. 治牙宣出血或痛：槐花、荊芥穗各等分。為末，擦牙，仍煎點服。《直指方》荊槐散

**其他用途**

現代醫學研究認為皮膚色素沉著皮膚病的發生主要與酪氨酸酶活性上調，導致黑素顆粒和黑色合成增多，以及紫外線照射、氧自由基生成和釋放增加等密切相關，近年來一些天然植物或中草藥因能防曬、祛斑、抑制色素沉著，同時副作用小且不易復發而備受關注。槐花具有抗紫外線作用或吸收紫外線性能的藥物；槐

花乙醇提取物在高低不同濃度下，對酪氨酸酶活性呈劑量依賴抑制作用，由於黑素形成又與氧化自由基有關，已有報導證實槐米具有較強的抗氧化及自由基清除作用，故槐花不僅抗紫外線作用強還具有抑制酪氨酸酶活性和自由基清除作用，具多效防曬祛色素之效能。

近年來，抗衰老活性物質的研究學說認為，老化過程體內抗氧化機能不斷減弱、自由基過量積累，從而導致多種機體功能衰退是人體衰老的主要原因；抗衰老活性物質的功效主要在於其清除自由基的能力，槐花提取物中總酚和總黃酮在抗氧化能力和DPPH自由基清除能力方面能夠發揮顯著作用。

**結語**

槐花是一味常用中藥，生品長於清肝瀉火、清熱涼血，槐花炭以止血為主，對消化道及多種出血症有效。此品取以豆科植物槐(*Sophora japonica* L.)的乾燥花蕾或花入藥，而且傳統經驗和現代研究均認為花蕾質優、效佳。關於槐花炭的炮製，製炭的條件以“存性”為要。另外，中醫臨床認為炒槐花可緩和其苦寒之性，避免苦寒傷中的副作用，多用於脾胃虛弱的槐花適應症患者。

**參考資料**

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. 李嬌嬌、原思通。中藥槐花炮製歷史沿革研究。中國中藥雜誌 2004；29：11。
3. 周本傑。中藥槐花的研究概況。時珍國藥研究 1996；7：5-333。
4. 賈佼佼，苗明三。槐花的化學、藥理及臨床應用。中醫學報 2014；29(5)：716-745
5. 馬利華，賀菊萍，秦衛東，等。槐花提取物抗氧化性能研究。食品科學。2007；28(9)：75-77。
6. 徐皓，劉娟，劉向萍，等。清熱涼血湯聯合光量子血氧療法治療尋常型銀屑病 168 例 [J]。陝西中醫，2011，32(5)：559-560。
7. 鐘建橋、先德海、廖勇梅、熊霞。具有防曬祛色素作用的天然中草藥篩選初探瀘州醫學院學報 2014 年第 37 卷第 1 期。
8. 朱昱燕、王友升、趙茜、郭曉敏、李麗萍。槐花中抗氧化及清除自由基活性物質的提取條件研究。食品工業科技 2009 年 12 期。