

細菌性腦膜炎

～ 江羽柔 藥師 ～

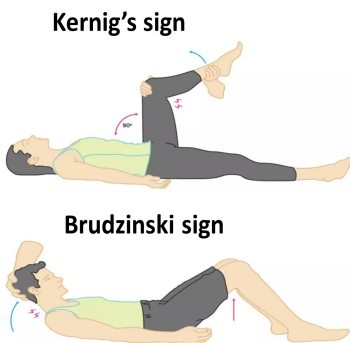
前言

腦膜炎(Meningitis)為軟腦膜的發炎反應，許多原因會造成腦膜炎，例如細菌、病毒、黴菌，以下針對 2004 年細菌性腦膜炎之治療以及 2017 年美國感染症醫學會更新的照護相關之腦室、腦膜炎治療指引進行介紹。

臨床症狀

細菌性腦膜炎分為社區性及照護相關型。臨床上的表徵可能會出現發燒、低體溫、頭痛、頸部僵硬、心智混亂以及神經學改變(癲癇、顱神經麻痺、視乳頭水腫、聽力喪失、畏光、噁心、嘔吐)。病人可能會觀察到兩種症狀：「Kernig's sign」、「Brudzinski sign」。(圖一)⁷

圖一



Kernig's sign
* 正躺時，將膝蓋與臀部 90 度固定，當伸展膝蓋時會覺得受到限制或有疼痛感。

Brudzinski sign
* 平躺時，輔助將下巴往胸的方向抬起，膝蓋會不自覺弓起。

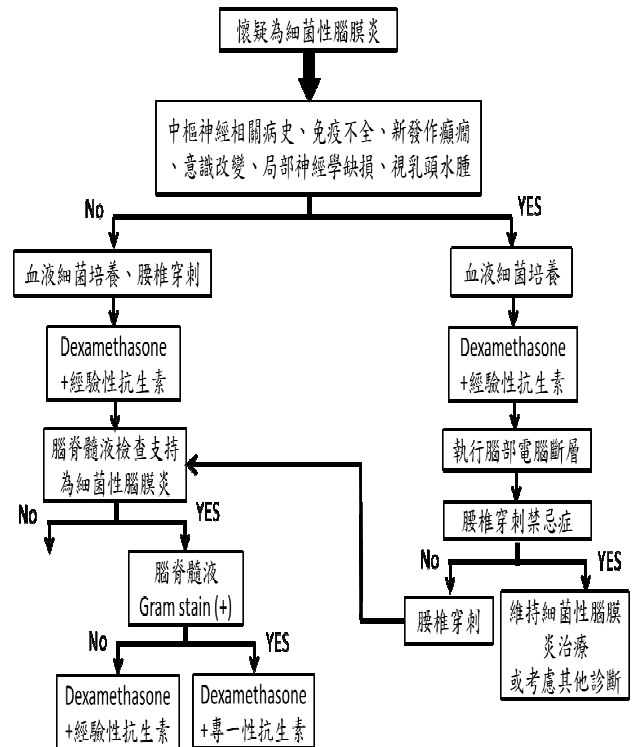
腦膜炎預後不好的定義為住院中死亡及出院後神經學的缺損；預後好、壞依照三個臨床表徵共同評估，包括低血壓、心智改變、癲癇。無上列臨床表徵為低風險，約有 9% 預後不好。有一個臨床表徵為中度風險，約有 33% 預後不好。高度風險者則有二至三個臨床表徵，預後不好可高達約 56%。

診斷

懷疑為細菌性腦膜炎時，依照建議流程進行確診(參見圖二)。

有中樞神經相關病史、免疫不全、新發作

圖二：腦膜炎診斷流程圖



癲癇、意識改變、局部神經學缺損、視乳頭水腫等上述情形，在執行腰椎穿刺收集腦脊髓液前，須先做腦部電腦斷層掃描以排除不適合做腰椎穿刺病人，有嚴重腫塊效應(mass effect)和腦疝(herniation)不適合做腰椎穿刺。腫塊效應為腫塊(血塊、腫瘤等)推動或移動周邊組織。腦疝為顱內某個腔室有佔位性病變，腦組織從高壓區移向低壓區，導致腦組織、血管及神經等重要結構受壓迫和位移。

腦膜炎的相關檢驗檢查主要有收集血液、腦脊髓液細菌培養及血液、腦脊髓液檢體分析。血液細菌培養至少留 2 套，血液檢體分析應包含；全血球分析、反應蛋白 CRP (C-Reactive protein)、前降鈣素 PCT (Procalcitonin)。腦脊髓液檢體分析包含；血球分析、葡萄糖濃度、蛋白質濃度等；腦脊髓液檢體分析代表的意義呈現(表一)。

雖然細菌培養、腦脊髓液檢體分析顯示無異常也不一定代表沒有感染，尤其是採集檢體前就有使用過抗生素更有可能培養不出細菌。如果多套細菌培養只長一套也可能是染污菌。

(表一)：腦脊髓液檢體分析

腦脊液	Glucose (mg/dL)		Protein (mg/dL)		Total WBC count (cells/microL)		
	<10	10-40	100-500	50-300	>1000	100-1000	5-100
較常見	細菌性		細菌性	病毒/結核菌 /神經系統萊姆病 /腦炎/梅毒	細菌性	細菌性 /病毒 /結核菌	早期細菌性 /梅毒 /結核菌
較少見	結核菌 /真菌	梅毒 /病毒			腮腺炎/ Lymphocytic choriomeningitis virus		腦炎

治療原則

腦膜炎能夠有效治療，抗生素使用須具備以下條件：1.有效對抗細菌；2.可穿透血腦屏障(blood-brain barrier)；3.透過組合式抗生素達到殺菌效果。藥品能夠穿透過血腦屏障需要具有高脂溶性、低分子量(< 400-600 Dalt)、低蛋白結合率、生理 pH 值下可呈現低解離度。當腦膜發炎時，原本緊密連結的腦細胞間隙變大，可讓藥品穿透度較好。

社區性或照護相關型的腦膜炎因感染菌種不同，經驗性抗生素的選擇就有所差異。(表二)整理為經驗性抗生素；專一性抗生素的藥品選擇可見於(表格三)。因為腦部之藥品穿透度較差，腦膜炎相較於其他感染症使用的抗生素劑量也較高。

抗生素除了靜脈注射，還可以腦室內給藥來克服藥品穿透度不佳的情形。(表格四)腦室內給藥時需先引流出腦脊髓液相等於藥品的體積，再藉由腦室外引流管給藥進入腦室，之後關閉引流管約 15-60 分鐘避免藥品被引流出來。腦脊髓液中抗生素濃度需超過最小抑菌濃度 10-20 倍才能達到殺菌效果。如果腦脊髓引流管有感染需盡快移除，也可放置抗菌型腦室外引流管引流；本院使用的抗菌型腦室外引流

(表四)：抗生素腦室內引流給藥

抗生素	腦室內每日給藥劑量
Amikacin	5 - 50 mg
Amphotericin B deoxycholate	0.01 - 0.5 mg in 2 mL of 5% dextrose in water
Colistin (colistimethate sodium)	10 mg
Daptomycin	2 - 5 mg
Gentamicin	1 - 8 mg
Polymyxin B	5 mg
Quinupristin/dalfopristin	2 - 5 mg
Tobramycin	5 - 20 mg
Vancomycin	5 - 20 mg

(表二)：腦膜炎經驗性抗生素選擇

社區性 - 不知是否有免疫缺乏	
Streptococcus pneumoniae Neisseria meningitidis	Ceftriaxone 2 g IV Q12H OR Cefotaxime 2 g IV Q4-6H + Vancomycin 15-20 mg/kg IV Q8-12H (<i>Trough level</i> 15-20 mcg/mL)
大於 50 歲可能感染： Listeria monocytogenes	+ Ampicillin 2 g IV Q4H
社區性 - 免疫缺乏	
Streptococcus pneumoniae Listeria monocytogenes GNB (P. aeruginosa)	Cefepime 2 g IV Q8H OR Meropenem 2 g IV Q8H + Ampicillin 2 g IV Q4H + Vancomycin 15-20 mg/kg IV Q8-12H (<i>Trough level</i> 15-20 mcg/mL)
照護相關型	
Coagulase-negative staphylococci Staphylococcus aureus GNB (P. aeruginosa)	Cefepime 2 g IV Q8H OR Meropenem 2 g IV Q8H OR Ceftazidime 2 g IV Q8H + Vancomycin 15-20 mg/kg IV Q8-12H (<i>Trough level</i> 15-20 mcg/mL)

管所含之抗生素為 Clindamycin 和 Rifampin。腦膜炎是否合併使用 Dexamethasone 也需要留意，適合併用的族群有 1.懷疑或已證實為急性流行性腦脊髓膜炎 (pneumococcal meningitis)；2.腦脊髓液或血液細菌培養為肺炎鏈球菌(Streptococcus pneumoiae)，其使用機轉為降低腦脊髓液中細胞激素(cytokines)濃度(例如：TNF-alpha、IL-1)、抑制發炎反應，進而減低腦水腫。Dexamethasone 給藥時機應在抗生素給藥前 15-20 分鐘投予或一起給予，若先給抗生素再給 Dexamethasone 對於預後沒有幫助。另外，給 Dexamethasone 後抑制發炎反應效用可能影響 Vancomycin 的穿透度，因此須多加留意治療效果。因 Rifampin 穿透度並不受到腦部發不發炎的影響，當 Ceftriaxone 或 Cefotaxime 的 MIC ≥2 mcg/mL 時，可加上 Rifampin 使用以增加治癒率。除了抗生素的治療，還要適當給予輸液補

充、減低腦內壓或使用低溫療法減低腦部傷害，但低溫療法之療效還需更多試驗證明。

需再次採集腦脊髓液檢體的時機為：1.經過 48 小時的適當治療後仍未改善；2.給予起始治療的 2-3 天後仍沒有改善或感染格蘭氏陰性菌的病人，尤其是有合併使用 Dexamethasone 更需注意；3.持續發燒超過 8 天且無法以其他原因解釋。這些病人因可能產生抗藥性或無法達到治療濃度，所以須再次採檢來判斷是否更改治療決策。治療療程則從最後一套腦脊髓細菌培養陽性開始算起，通常使用 10 到 21 天。

(表三)：腦膜炎專一性抗生素選擇

最小抑菌濃度	首選	替代
Streptococcus pneumoniae		
Penicillin MIC		
≤0.06 mcg/mL	Penicillin G or ampicillin	第三代頭孢子素
≥0.12 mcg/mL		
Cefotaxime or ceftriaxone, <1 mcg/mL	第三代頭孢子素	Cefepime, meropenem
Cefotaxime or ceftriaxone, ≥1 mcg/mL	Vancomycin + 第三代頭孢子素	Moxifloxacin
Neisseria meningitidis		
Penicillin MIC		
<0.1 mcg/mL	Penicillin G or ampicillin	第三代頭孢子素
0.1-1.0 mcg/mL	第三代頭孢子素	Fluoroquinolone(FQ), meropenem

最小抑菌濃度	首選	替代
<i>Listeria monocytogenes</i>	Ampicillin or penicillin G	Trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP/SMX)
<i>Streptococcus agalactiae</i> (group B <i>Streptococcus</i>)	Ampicillin or penicillin G	第三代頭孢子素
<i>Escherichia coli</i> and other <i>Enterobacteriaceae</i>	第三代頭孢子素	Meropenem, ciprofloxacin, TMP/SMX
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Cefepime, ceftazidime, meropenem	Ciprofloxacin
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Meropenem	Colistin
<i>Propionibacterium acnes</i>	Penicillin G	第三代頭孢子素, vancomycin, daptomycin, or linezolid

最小抑菌濃度	首選	替代
Haemophilus influenzae		
Beta-lactamase (-)	Ampicillin	第三代頭孢子素, cefepime, FQ
Beta-lactamase (+)	第三代頭孢子素	Cefepime, FQ
Staphylococcus aureus		
Methicillin susceptible	Oxacillin	Vancomycin
Methicillin resistant	Vancomycin	TMP/SMX, linezolid, daptomycin
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Vancomycin	Linezolid
Enterococcus species		
Ampicillin susceptible	Ampicillin + gentamicin	...
Ampicillin resistant	Vancomycin + gentamicin	...
Ampicillin and vancomycin resistant	Linezolid	...

藥效學之抗生素應用

抗生素可分為濃度依賴型、時間依賴型以及考慮 AUC 比上 MIC 的比例。濃度依賴型必須讓藥品濃度超過 10 倍的最小抑菌濃度 MIC (Minimum inhibitory concentration)，常見抗生素為「Aminoglycosides、Fluoroquinolones」；時間依賴型必須讓藥品在血中之濃度超過最小抑菌濃度達一定的比例，常見抗生素為「Beta-Lactams」；有些藥品會定義 AUC 比上 MIC 要達到多少比例才有治療效果，例如：Vancomycin 需 AUC/MIC >400，其他包含 Colistin、Linezolid、Tigecycline、Daptomycin。

時間依賴型的藥品發展出延長給藥時間來延長藥品在血中之濃度超過最小抑菌濃度的時間。適合使用延長給藥時間方式的族群：1.結構性肺疾病；2.經常接受醫療照護；3.之前多次接受抗生素治療；4.嚴重感染的病人(中樞神經系統感染、壞死性筋膜炎、嗜中性白血球低下發燒、燒傷)；5.治療期間容易發展成抗藥性的菌種，如 *Pseudomonas aeruginosa*、*Burkholderia cepacia*、*Acinetobacter baumannii*。採取延長時間給藥可分為「Extended infusion」和「Continuous infusion」兩種；(表格七)所列為本院目前使用的藥品，包含配置及給藥方式。

表七：院內抗生素延長時間給藥

	稀釋	最大濃度	室溫下穩定度(hrs)	用法用量 (正常腎功能)	輸注時間
Tazocin	NS	90 mg/mL	24	LD: 4.5 g IV over 30 mins MD: 18 g/day IV	24 hours
	D5W				
Doripenem	NS	10 mg/mL	12	LD: 1 g IV MD: 1.5 g/day IV	24 hours
Meropenem	NS	20 mg/mL	4	MD: 2 g IV Q8H	3 - 4 hours

NS: normal saline ; D5W: 5% Glucose ; LD: loading dose ; MD: maintenance dose

結 語

藥物動力學及藥效學的運用能讓藥品達到更好的治療效果，尤其如腦膜炎的中樞神經系統感染，多數抗生素無法穿過腦血腦屏障，所以可用的抗生素有限，但若能有足夠的藥品劑量及延長給藥時間即可提高感染的治癒率！藥師可以發揮藥學專長適時提供醫療團隊藥物建議，讓感染病情控制，病人受到更好的照護。

參考資料

1. 2017 IDSA Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis
2. 2004 IDSA Practice Guidelines for the Management of Bacterial Meningitis
3. Uptodate – Clinical features and diagnosis of acute bacterial meningitis in adults
4. Uptodate – Initial therapy and prognosis of bacterial meningitis in adults
5. Uptodate – Dexamethasone to prevent neurologic complications of bacterial meningitis in adults
6. Uptodate – Prolonged infusions of beta-lactam antibiotics
7. Healthline - How to Recognize Kernig's Sign
8. The Sanford guide to antimicrobial therapy 2018
9. Pharmacodynamics of Antimicrobial Agents: Time-Dependent vs. Concentration-Dependent Killing
10. 臺大醫院 臨床藥事照護手冊 第一版

肺囊蟲肺炎案例藥物治療探討

～ 李俐慧 藥師 ～

前 言

卡式肺囊蟲肺炎(Pneumocystis (carinii) jiroveci pneumonia, PCP ; PJP)首件案例發生於第二次世界大戰後，歐洲早產兒和營養不良兒童診斷因卡式肺囊蟲感染而成肺炎。在 1960 年代和 1970 年代，主要於血液惡性腫瘤患者中被診斷出來。之後隨著愛滋病感染流行於 1980 年代，其流行率急劇增加。儘管在愛滋病患者中使用經驗性預防抗生素，有降低卡式肺囊蟲肺炎的感染率，但仍然是其他免疫不全病人發生肺炎的主要原因之一。

分類學

1909 年 Carlos Chagas 在研究錐蟲時發現肺囊蟲；另 Dr. Carini 也約同時在受感染的老鼠身上發現這個病原，並以生物的命名法，將其分成感染大鼠的 Pneumocystis carinii 和感染人類的 Pneumocystis jirovecii (P. jirovecii) 區別開來，且於 2001 年命名為 P. carinii。目前 P. jirovecii 已被正式指定用於描述人類感染肺炎的肺囊蟲，藉以區分感染人類與感染動物的不同種類。

Pneumocystis jirovecii 早先因型態學上的類似被歸類於原蟲(protozoan)類，現在則由於其核酸 RNA、基因型及細胞壁成分，P. jirovecii 已被確認為黴菌(fungi)的一種。肺囊蟲肺炎 PJP (Pneumocystis jiroveci pneumonia)就是由 P. jirovecii 引起的肺部感染，它是一種潛在性威脅生命的感染，最常見為愛滋感染患者的

肺部伺機性感染之一，免疫功能低下為其他非愛滋病人的感染危險族群，常見於接受類固醇併用其他免疫抑制劑、癌症化療、器官移植、幹細胞移植、排斥治療、發炎性疾病治療、嚴重營養缺乏、早產兒等。

臨床症狀與表現

肺囊蟲肺炎 PJP 常見臨床感染症狀主要以發燒、乾咳、呼吸困難、胸悶等。出現於愛滋感染病人為漸進式的呼吸困難、發燒、乾咳及胸悶不適表現，進展速度較緩慢於數天至數週內後進展至嚴重狀況；而其他免疫功能低下疾病，感染肺囊蟲肺炎 PJP 的進展速度較快，約幾天即到缺氧狀態，嚴重時會出現發紺、呼吸急促、心搏加快。極少數的病人(<3%)可能產生肺外感染產生淋巴結、脾臟、肝臟、腎臟、骨髓、腸胃道、眼睛、甲狀腺腫大和腎上腺點狀鈣化的病灶。

診 斷

當臨床症狀及影像學檢查疑似 PJP 時，可藉由痰液檢體的染色鏡檢診斷，若痰液為陰性，複檢支氣管灌洗液，或需肺部組織切片。

1. 目前無法培養此病原體，以檢體顯微鏡檢查為主。採取病人的痰液、支氣管沖洗液、甚至肺組織切片可檢具不同的敏感度。
2. 免疫螢光法：應用直接螢光抗體染色，將抗體或抗原標記上螢光化合物，然後與相對應的抗原或抗體發生反應。

- 目前最新的檢測是用 PCR 方法，Real-time PCR 具高敏感及高特异性，可從痰液或支氣管沖洗液提供快速而正確的診斷。但無法區別是否為移生或致病菌
- 胸部 X 光檢查：肺部可能有毛玻璃狀斑塊 (Ground glass opacity)，胸部 X 光典型上，會呈現雙側肺門對稱性瀰漫浸潤 (butterfly pattern) 的表現 (見圖一)。早期時 X 光可能出現正常，也可以不對稱性浸潤、上肺葉浸潤、肺部結節或囊腫、有時甚至會出現氣胸。此外約 15%-18% 的病人在診斷為 PJP 時，合併有其它肺部感染。在感染者 X 光上有氣胸產生時，會把 PJP 列入鑑別診斷。電腦斷層檢查 (CT) 可見到 Ground-glass attenuation 或囊狀變化。Gallium scan 則會見到 uptake 增加。
- 肺囊蟲肺炎檢查常以低血氧濃度 (hypoxemia) 最常見，也會有血中乳酸去氫上升，嚴重時往往 PaO₂ < 70 mmHg。

圖一：雙側瀰漫性浸潤胸部 x 光



卡式肺囊蟲肺炎治療

由於肺囊蟲肺炎 PJP 的高死亡率，因此對於高危險群的患者進行預防給藥是相當重要的初級防預策略，而感染治療期需達 21 天的時間。肺囊蟲肺炎治療藥物，參見表一。

臨床案例

個案是羅女士 58 歲，身高 161cm，體重 88.8kg。過去病史有子宮乳頭狀漿液性癌，曾接受過放射治療合併化學治療，之後復發轉移骨癌，惡性乳癌，便秘。此次代訴因發燒、呼吸短促，至急診求治。經醫師診斷出肺炎、子宮惡性腫瘤、發燒、憂鬱、高血壓收入院治療。

表一：肺囊蟲肺炎治療用藥

藥物	治療劑量
建議治療	
TMP-SMX	TMP-SMX (15 - 20mg/kg/天, Trimethoprim component) 口服或注射分成 3 或 4 次劑量 *非重症者(動脈血氧>70mmHg) 口服 q8h TMP-SMX(320-160mg) *重症者(動脈血氧<70mmHg) 注射 TMP-SMX(15-75mg/kg/天)分成 q6-8h 給予；搭配口服 Prednisolone 40mg bid x5 天；40mg qd x5 天；20mg qd x11 天 *腎功能不佳須調整劑量 *Check G6PD deficiency
替代治療	
TMP 與 Dapsone	TMP: 5mg/kg TID 口服 Dapsone: 100mg QD 口服 *Check G6PD deficiency
Primaquine 與 Clindamycin	Primaquine: 30mg QD 口服 *Check G6PD deficiency Clindamycin: 注射 900mg q8h、600mg q6h 或口服 600mg TID、450mg QID
Atovaquone suspension	750mg BID 口服(與食物一起吃)
Pentamidine	4 mg/kg QD 注射 *Used severe disease *Toxicity : ↓ dose to 3 mg/kg QD

TMP-SMX, Trimethoprim/sulfamethoxazole

羅女士住院期間除了呼吸較為急促，體溫也都處於偏高的情形，以 Ipratropium 500mcg Q4H INHL 來緩解病人很喘之外，並給予 Levofloxacin 750mg QD IVD 治療肺炎，但是病人還是持續發燒、喘的臨床表現，醫師開始懷疑是 PJP 感染，將其治療藥品加入 Sevotrim[®] 3 Amp (TMP-SMX:1200/240mg) Q8H 的經驗性治療，因病人惡性乳癌治療，還在進行化療療程，而免疫低下容易感染 PJP，直到檢驗數據 PCR 出來確定為 PJP 陽性反應。

當病人使用 Sevotrim[®] 時，意識開始轉變為混亂且有被害妄想產生，醫師懷疑是藥物的相關副作用，因此將 Sevotrim[®] 劑量降低成 1 amp (TMP-SMX:400/80mg) Q6H；近年來觀察到 TMP/SMX 會導致急性精神病，其發生機率和 TMP 使用的劑量相關 (≤12mg/kg/day 0%；≥18mg/kg/day 23.5%)，因此改以低劑量 TMP-SMX，並且再增加 Caspofungin 50mg QD，採取併用 Caspofungin 的救援性治療

(salvage therapy)。

Caspofungin 是一個半合成的脂肽 (lipopeptide)，它是全新一類的抗黴菌藥物，屬於 Echinocandins 的衍生物，作用於黴菌細胞壁上抑制 β -1,3- glucan 的合成。Cyst form 的細胞壁組成 β -1,3-glucan，可見肺囊蟲生活史，如圖二。

而在使用 Echinocandin 可抑制其合成而有效清除 *P. jirovecii*，但對於 trophic form 效果有限；相對的 TMP-SMZ 則主要對 trophic form 有療效，因此這兩種藥加在一起具有協同作用，使作用於 PJP 不同的形態。

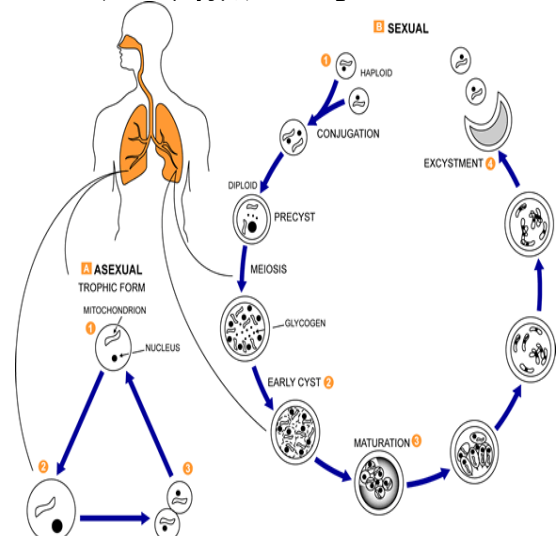
國外文獻也有相關的治療資料，用於腎臟移植的病人，以 Caspofungin 加低劑量的 TMP-SMZ 有助於治療 PJP 且減少 TMP-SMZ 相關副作用的發生率。也有另一篇文獻指出，用於器官移植病人感染 PJP，TMP-SMZ 單一使用治療失敗後，合併 Caspofungin 救援性治療，療程 14 天，比單一使用 TMP-SMZ 的療程來得更短，且更能完整的治療肺炎。而且救援性療法為 Caspofungin 加 TMP-SMZ 使用下沒有明顯的交互作用與副作用發生。

文獻報告中的病人與本案例的病人，同樣都屬於免疫力低下的病人。醫師在懷疑羅女士使用 TMP-SMZ 所造成意識變混亂的副作用，甚至病人認為醫師想害自己，在 Sevotrim[®] 仿單也提到可能產生幻覺、憂鬱、冷漠、緊張等精神相關不良反應，但其實病人本身就有憂鬱的病史，所以比較難判定是不是因為此藥品的副作用引起意識不佳。除了懷疑 Sevotrim[®] 外，也有考慮其他藥品是否也會產生意識混亂或是憂鬱的副作用，例如：Acetaminophen 可能產生情緒激動，但是因為從入院就開始服用、Alprazolam 可能情緒會易怒，但是只開始服用第一天，合理推測此兩個藥品都不可能，所以排除其他藥品造成的意識混亂的可能性。後續因病人惡性乳癌且其子宮惡性腫瘤已復發轉移，家屬最後決定選擇安寧治療，其後都以支持性療法為主直到出院。

結 語

由於台灣治療 PJP 的藥品不多，很多都還未申請引進，例如：Primaquine、Atovaquone、Pentamidine，臨床醫師能夠治療 PJP 的藥品武器其實寥寥無幾，而新一代的 Echinocandin-

圖二:肺囊蟲生活史



Pneumocystis stages were reproduced from a drawing by Dr. John J. Ruffolo, South Dakota State University, USA published in Cushion M. *Pneumocystis carinii*

Caspofungin 抗黴菌藥正好提供了新的元素來治療 PJP，與 TMP-SMZ 組合治療，除了有協同作用，可以全面性抑制 *P. jirovecii* 生長，還可以降低 TMP-SMZ 所帶來的副作用，能更快速恢復與治療好免疫低下病人的 PJP 感染。

參考資料

1. 衛生福利部疾病管制署-肺囊蟲肺炎
2. VANEK J, JIROVEC O. [Parasitic pneumonia. Interstitial plasma cell pneumonia of premature, caused by pneumocystis Carinii]. Zentralbl Bakteriol Parasitenkd Infektionskr Hyg 1952; 158:120..
3. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. October 2014
4. Wazir JF, Ansari NA. Pneumocystis carinii infection. Update and review. Arch Pathol Lab Med 2004; 128:1023.
5. Riccardo U, Emanuele DM, Cristina B, et al. Efficacy of Caspofungin Addition to Trimethoprim- Sulfamethoxazole Treatment for Severe Pneumocystis Pneumonia in Solid Organ Transplant Recipients. Transplantation 2007; 84(6): 685-688.
6. Combination of caspofungin and low-dose trimethoprim/sulfamethoxazole for the treatment of severe *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in renal transplant recipients. Nephrology (Carlton). 2013 Nov;18(11):736-42. doi: 10.1111/nep.12133.

大黃炮製與煎煮法對功效的影響

～ 劉孟璇 藥師 ～

前言

大黃屬中藥的瀉下藥，始載於《神農本草經》，其炮製歷史久遠，在漢代已有酒洗大黃、蒸大黃。其炮製方法也不斷增加，如南朝劉宋的《雷公炮製論》有「薄蜜水蒸」等，唐代開始有醋製、蜜製大黃等，宋代後的炮製方式更多，如大黃製炭、石灰炒等。而大黃不同的炮製方法在臨床上也有不同的應用。

基源及性狀

大黃的基原為蓼科多年生草本植物掌葉大黃 *Rheum Palmatum* L.、唐古特大黃 *Rheum tanguticum* Maxim. ex Balf. 或藥用大黃 *Rheum officinale* Baill. 的根及根莖。掌葉大黃和唐古特大黃藥材稱北大黃，主產於青海、甘肅等地。藥用大黃藥材稱南大黃，主產於四川。秋末莖葉枯萎或次春發芽前採挖，除去泥沙、細根或刮去外皮，切瓣或段，或加工成卵圓形或圓柱狀，繩穿成串或直接乾燥。

大黃外觀呈類圓柱形、圓錐形、卵圓形、馬蹄形、不規則塊或片狀，長或厚 0.5-40 cm，直徑 6-200 mm。除盡外皮者表面黃棕色至紅棕色，有的可見類白色網狀紋理及星點(異型維管束)散在，殘留的外皮棕褐色，多具粗皺紋。質堅實，有的中心稍鬆軟。斷面淡紅棕色至黃棕色，顯顆粒性。根莖髓部寬廣，有星點環列或散在。根形成層環明顯，木質部發達，具放射狀紋理，無星點。氣清香，味苦而微澀，嚼之黏牙，有砂粒感。

化學成份

大黃含有蒽類衍生物、苷類化合物、鞣質類、有機酸類、揮發油類等。

蒽類衍生物為大黃主成份分為：1.遊離蒽醌衍生物，如蘆薈大黃素(aloe emodin)、土大黃素(chrysaron)、大黃酚(chrysophanol)、大黃素(emodin)、異大黃素(isoernodin)、蟲漆酸 D(laccaic acid D)、大黃素甲醚(phycion)大黃酸(rhein)；2.結合蒽醌化合物，有大黃酸、蘆薈大黃素、大黃酚的單和雙葡萄糖甙；大黃素、大黃素甲醚的單糖甙；蒽酚和蒽酮化合物：大黃二蒽酮(rheidin)、掌葉二蒽酮(palmidin)以及

與糖結合的甙如番瀉甙(sennoside)A、B、C、D、E、F等。

苷類化合物：土大黃甙(rhaponticin)。

茶衍生物：torachryson-8-O-β-D-glucopyranoside，決明松(torachryson)。

鞣質類：沒食子醯葡萄糖、d-兒茶素、沒食子酸、大黃四聚素等。大黃四聚素經水解，得沒食子酸、肉桂酸及大黃明(rheosmin)。

此外尚含有有機酸：蘋果酸、琥珀酸、草酸、乳酸、桂皮酸、異丁烯二酸、檸檬酸、延胡索酸等。還含揮發油、脂肪酸及植物甾醇等。

藥理作用

大黃性苦、寒。歸脾、胃、大腸、肝、心經。有瀉下攻積、清熱、活血祛瘀、止血等功效。用於實熱便秘，譫語發狂，食積痞滿，裡急後重，濕熱黃疸，血瘀經閉，癰腫。外用於燒燙傷等。

瀉下作用的主要成分被認為是番瀉甙類，番瀉甙在腸道細菌酶的作用下分解產生大黃酸蒽酮，大黃酸蒽酮刺激大腸粘膜，增加腸蠕動而瀉下。另外還可抑制腸細胞膜上 $\text{Na}^+/\text{K}^+ - \text{ATPase}$ ，阻礙 Na^+ 轉運，使腸內滲透壓升高，保留大量水分，促進腸蠕動而瀉下。

止血有效成分為 α-兒茶素、沒食子酸。促進血小板的粘附和聚集功能；增加血小板數和纖維蛋白原含量；降低抗凝血酶 III 活性；使受傷局部的血管收縮

活血作用研究指出，大黃本身引起血液滲透壓變化，調節機體自身的體液向血管轉移來達到解除循環障礙，恢復組織和細胞的代謝及正常血液供應。也是大黃治療胃及十二指腸急性出血的作用機制之一。此外有研究指出從波葉大黃中得到的多醣具有明顯的抗凝血及降血脂作用，這可能是大黃中存在的活血成分。

炮製

大黃炮製工藝繁多，在同名炮製品中類型也不盡相同，如酒拌、酒炒、酒蒸等都可稱為酒大黃；加酒、不加酒蒸後都可稱為熟大黃，本篇收入中華藥典所載的常用大黃炮製方法：
1. 生大黃：取原藥材除去雜質，大小個分開洗

淨、潤透、厚片或小方塊，晾乾或低溫乾燥。

2. 酒大黃：取大黃片用黃酒拌勻，悶潤至透，置鍋內文火加熱，炒幹，取出放涼。每大黃 100 公斤用黃酒 10 公斤。酒炒後其力稍緩，並能引藥上行，可清上焦實熱。
3. 熟大黃：取大黃片或塊 100 公斤，用黃酒 30 公斤拌勻稍悶，裝入燉藥罐或適宜容器內，燉或蒸至內外均呈黑色為度，取出乾燥。酒燉後瀉下作用緩和，能減輕或消除腹痛等副作用，並能引要上行，下達小腸膀胱，更好發揮清熱解毒作用。
4. 大黃炭：取大黃片置鍋內，用武火加熱炒至表面焦黑色，內部焦褐色，噴淋清水少許，滅盡火星取出透涼。炒炭後瀉下作用極弱，並有涼血化瘀止血之功，多用於血熱有瘀出血症。

炮製可以改變藥材特性及成分，經由不同炮製方式處理過後可作不同應用。一般而言大黃生用瀉下作用較強，熟用則瀉下作用較緩而長於瀉火解毒、清熱利濕；酒製功擅活血，擅清上焦血分之熱；炒炭常用於涼血止血。

臨床運用

古代醫家已認識到不同炮製方式有不同的應用，如：元代《湯液本草》中提到「大黃須煨，恐寒則損胃氣」「酒浸入太陽經，酒洗入陽明經，餘經不用酒」。明代《本草蒙荃》：「欲使上行，須資酒制。酒浸達巔頂上，酒洗至胃脘中。如欲不行，務分緩速，欲速生使，投滾湯一泡便吞；欲緩熟宜，同諸藥久煎方服。」《奇效良方》：「大黃苦寒，酒煨引苦性上行至巔，驅熱而下，以為使也。」清代《本草備要》裡有「有酒浸酒蒸，生熟之不同，生用更峻」《藥品辨義》「生用則能速通腸胃，制熟用則性味俱減僅能緩以潤腸。」這些都說明古代就已認知生用大黃較為峻烈，可損胃氣，熟大黃較之力緩；酒制大黃則可以借酒力而引藥上行等特性。

現代藥理研究也發現大黃瀉下有效成分易受高溫破壞所含蒽苷類衍生物被水解成苷元，瀉下作用即減弱。不同炮製方式均對其瀉下作用有影響，因其加熱時間不同又對其瀉下作用有不同影響，一般而言生大黃瀉下作用最強，炒製還保留一部份瀉下作用，而蒸製及製炭幾乎不保留瀉下作用了。

生大黃久煎所含蒽苷被水解成苷元，瀉下作用即減弱。也因煎煮的時間越長，溶出的鞣質越多，對胃腸運動的抑制作用就越強。所以

瀉下的作用也就越弱。

也有實驗研究大黃各炮製品對大鼠的全血黏度、血漿黏度、血比容、血漿纖維蛋白、PT、APTT 等活血化瘀機轉進行了探討，研究結果顯示生大黃、酒大黃和熟大黃均對多個指標表現出明顯的活血作用，也在某些指標上表現出顯著差異；表明不同的炮製方法造成的藥性差異，顯示出不同的生物活性。在實驗中經黃酒炮製後的酒大黃大大緩解了藥物的收斂作用，而活血化瘀和宣通經絡之力並未發生明顯改變，表現出很強的抗凝血作用；熟大黃經酒蒸後在本實驗中仍表現出一定的抗凝血作用，但比生大黃的活血作用強度稍弱；大黃飲片炒炭後可改變其性味，能收斂、止血、止瀉，而抗凝作用則明顯減弱。

故臨床如欲取瀉下功效用生大黃，宜後下，不可久煎；或用開水泡取汁用。若不希望產生瀉下作用，欲取其清熱或活血功效則用熟大黃或酒大黃，用於涼血止血則選用大黃炭。

結語

本院大黃品項有生大黃及酒大黃，皆為臨床上常用的藥材，兩者使用時注意比較區別：生大黃苦寒、瀉下作用較強，若是想取其瀉下作用，煎煮時宜用後下，避免久煎破壞瀉下成分；酒大黃瀉下作用則較弱，擅於活血及清上焦熱，煎煮時不須後下，與其他藥材同煎，避免腹痛、瀉下的副作用。大黃雖為同種藥物，但採不同炮製方法就能改變藥物的功效，臨床上應分辨清楚，避免混用，致使影響治療效益。

參考資料

1. 中藥臨床應用
2. 中藥炮製學
3. 中華本草 精選版(上、下冊)，國家中醫藥管理局中華本草編委會，上海科學技術出版社出版，1999.9
4. 大黃研究，焦東海、杜上鑒，上海科學技術出版社出版，2000.8
5. 中藥炮製中不同炮製品的功效研究，呂繼紅，2011
6. 不同炮製法對大黃活血化瘀作用影響的比對研究，隋峰、閔美娟、李燕、林娜、肖永慶、李麗，中藥藥理與臨床，2012；28(6)
7. 生大黃與酒大黃臨床功效芻議，陳麗，遼寧中醫雜誌 2005 年 32 卷第 2 期