

計畫編號：CCMP97-RD-045

臺灣外科手術病人服用中草藥對外科麻醉 相關藥物交互作用之調查與臨床實證醫學 探討 (子計畫一)

何善台

三軍總醫院/國防醫學院

摘 要

前言：

本計畫是為瞭解國人接受外科手術麻醉中服用中草藥的情形，以及中草藥手術麻醉及住院用藥之間的相互影響。研究目的主要是在探討外科手術病人服用中草藥的情形及人口社會學特徵。瞭解外科手術病患常服用之中草藥的情形並收集其手術前、術中及術後相關資料。本計畫將從流行病學的調查，完整的將中草藥使用情形做資料分析，以期能在中醫的衛生政策等提供建議及遵守規範。

研究方法：

本研究採用橫斷（Cross-sectional study）問卷調查方式進行，問卷中人口基本特徵部份使用了 Andersen 醫療服務利用行為模式中傾向求因素（Predisposing factors）、能力因素（Enabling factor）、需求因素（Need factor）來使用探討醫療服務利用的情形（中草藥及保健食品使用狀況）。利用資料的蒐集與分析，參考國內外最常使用中草藥的品項，將其分成中藥複方、單方及保健食品三大項。並經三軍總醫院人體試驗委員會（IRB）核准通過執行問卷訪視。訪視員實地到病房收案（Face-to-face interview）並由訪視員回收。

結果與討論：

研究期間發放了 1020 份問卷，已完成資料登錄與分析 550 份。有效問卷比例 72.7%。在人口社會學特徵方面使用中草藥及保健食品，唯一有顯著差異的是性別，性別在服用中草藥及保健食品呈現顯著差異且都是女性使用比例大於男性

(54.4% vs.68.7%;69.0% vs.82.1%)， $P<0.05$ 。教育程度部分，教育程度越高使用
中草藥治療有越低的趨勢但在使用保健食品確有越高的趨勢，雖本文未呈現顯著
差異，但國外文獻已經有相關研究證實。

關鍵詞：中草藥醫學、輔助及替代醫學、外科併發症、凝血、免疫、藥理交互作用

計畫編號：CCMP97-RD-045

臺灣外科手術病人服用中草藥對外科麻醉 相關藥物交互作用之調查與臨床實證醫學 探討 (子計畫二)

何善台

三軍總醫院/國防醫學院

摘要

研究目的：

口服 Nalbuphine 併用龍膽瀉肝湯後，nalbuphine 在健康受試者體內的藥動學變化，以確認 Nalbuphine 併用龍膽瀉肝湯的中西藥交互作用。

研究方法：

受試者分三階段進行實驗，第一階段先給予受試者單一劑量之 Nalbuphine (66mg)，經過至少一星期的 washout period 後繼續進行第二階段試驗，第二階段再同時給予單一劑量 Nalbuphine (66mg) 及單一劑量龍膽瀉肝湯 (3g)；後再經過至少一星期的 washout period 後繼續進行第三階段試驗，第三階段則先給予多劑量之龍膽瀉肝湯，每天四次，每次 4 克，連續給予七天，在第七天最後一次給予給龍膽瀉肝湯後再立刻給予單一劑量之 Nalbuphine (66mg)。參與試驗者共 8 人；24 人次(今年為計畫第一年已執行完第一及第二階段共 16 人次)。所有受試者在篩選體檢時，除一般項目外，另需給予半乳糖並抽血以檢測肝剩餘功能。試驗開始時受試者在給藥前先抽一次血，約 24 毫升，之後服藥一次，從早上 8 點起，受試者固定時間間隔抽血(0.25、0.5、1、1.25、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12 及 24 小時)，所有血液檢體將以高效液相層析質譜儀(LC/MS/MS)分析其中 nalbuphine 之濃度，並以獲得數據計算相對生體可用率、濃度時間曲線下面積、最高血中濃度、達到最高濃度的時間以及排除半衰期等藥動學參數。

結果與討論：

第一年進行單一劑量(3 克)併服單一劑量(66mg)西藥 nalbuphine 之臨床藥動學試驗，結果發現當受試者給予龍膽瀉肝湯(3g/人)併服 Nalbuphine(66mg/人)後，受試者體內血漿之 Nalbuphine 濃度會在吸收相顯著升高，而由 Nalbuphine 動力學參數來看，Nalbuphine 體內最高濃度 (Cmax) 由控制組的 28.59 ± 10.69 ng/mL，升高至 44.96 ± 16.55 ($p < 0.05$)。代表體內吸收藥物的總量的 AUCt，則由控制組的 122.21 ± 60.90 hr*ng/mL，升高至 151.99 ± 50.2 hr*ng/mL ($p < 0.05$)，增加吸收達 1.24 倍；而代表藥物清除速率的 Cl/F，由控制組的 622.45 ± 356.20 L/hr，減緩至 467.99 ± 214.53 ($p < 0.05$)；由此可知，龍膽瀉肝湯與 Nalbuphine 併服會造成藥物交互作用。依據目前試驗資料有以下之結論：

1. 單一劑量(3 克)龍膽瀉肝湯併服 nalbuphine 結果即發現 nalbuphine 最高血中濃度及吸收量顯著高於單獨口服 nalbuphine 者，下一年度將進行多劑量龍膽瀉肝湯併服 nalbuphine 之臨床藥動試驗，更能進一步確認膽瀉肝湯併服 nalbuphine 之交互作用的情形。
2. 本子計畫依據前兩年計畫成果，由體外試驗中會顯著抑制代謝酵素活性的中藥來進行大鼠體內藥動試驗，再從中挑選與西藥併服後會產生顯著的交互作用的中藥來進行本計畫的人體試驗，結果顯示體內體外試驗之相關性甚高，未來，使用體外試驗快速且大量篩檢中西藥交互作用是值得參考的工具。

關鍵詞：中西藥交互作用、龍膽瀉肝湯、Nalbuphine

Number: CCMP97-RD-045

Survey and Study on Drug Interactions between Chinese-Herb Medicines and Surgery-Anesthesia Related Drugs in Taiwan Surgical Patients (Project 1)

Shung-Tai Ho

Tri-Service General Hospital/National Defense Medical Center

ABSTRACT

Aim:

Use of herbs and Chinese medicines is very common among Taiwanese. The effects of these drugs on the outcome of surgical patients have not been studied before. The American Society of Anesthesiologists recommends that all surgical patients stop taking herb medications two weeks before surgery. This suggestion, however, does not fit the real situation in Taiwan here in that most people take herbs/Chinese medicines which are different from that used in USA. Therefore, such recommendation is not helpful in Taiwan.

Our study is an original and indigenous project. It will explore the interaction between the Herbs/Chinese medicines and the surgical outcomes in patients taking herbs/Chinese medicines. This two-year project has established the 15 most common herbs/Chinese medicines administered in the Taiwan surgical patients during the first year. We will then analyze which of these herbs/Chinese medicines have positive effects on the surgical outcome during the second-year study.

Method:

A cross-sectional study survey was conducted and the questionnaire's variables were selected based on Andersen's health services utilization model included predisposing factors, enabling factors and need factors. Ethics approval was obtained from the Institutional Review Board of Tri-Service General Hospital/National Defense Medical Center.

Results & Discussion:

1020 patients were contacted and 550 complete questionnaires were analyzed. No sociodemographic characteristics were associated with Chinese-herb use among respondents, whereas female were correlated with higher use among respondents. However, there is no significant in education, as respondents with more education were less likely to use herbal therapy compared with those with less education.

Keywords: Chinese Herbal Medicine, Complimentary and Alternative Medicine, CAM, Surgical complications, Coagulation, Immunity, Drug interaction

Number: CCMP97-RD-045

Survey and Study on Drug Interactions between Chinese-Herb Medicines and Surgery-Anesthesia Related Drugs in Taiwan Surgical Patients (Project 2)

Shung-Tai Ho

Tri-Service General Hospital/National Defense Medical Center

ABSTRACT

Aims:

To evaluate the drug-drug interaction between Chinese medicine, Long-dan-xie-gan-tang (LDXGT) and marketed drug, nalbuphine.

Methods:

Eight healthy volunteers were included in this study for three stages treatments. For the first stage, subjects were orally administered with single dose of nalbuphine (66mg) only. For the second stage, subjects were orally co-administered with single dose of nalbuphine (66mg) and single dose of LDXGT (3g). For the third stage, subjects were administered with multiple doses of LDXGT (3g, qid) for seven days, then, after the last dose of LDXGT, subjects were orally administered with single dose nalbuphine (66mg). For the first year of this project, the first and second stages were completed. Subjects were taken blood samples from the forearm veins at 0, 0.25, 1, 1.25, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 12 and 24 hours after the dosing of nalbuphine. The plasma samples were analyzed for nalbuphine concentration with LC/MS/MS. The pharmacokinetic parameters, C_{max}, AUC, and half-life were calculated and compared for the three stages to evaluate the herb-drug interaction between LDXGT and nalbuphine.

Results:

When subjects were co-administered with LDXGT and nalbuphine, their plasma levels of nalbuphine were significantly higher than the ones of subjects administered with nalbuphine only. The C_{max}s of nalbuphine of subjects administered with or

without LDXGT were 44.96 ± 16.55 and 28.59 ± 10.69 ng/mL, respectively. The extent of absorption (AUC_t) of nalbuphine of subjects co-administered with LDXGT and nalbuphine were also significantly increased to 124% compared to the ones of subjects administered with nalbuphine only (152.0 ± 50.2 vs. 122.2 ± 60.9 hr*ng/mL, $p < 0.05$). The clearance (CL/F) of nalbuphine were also significantly decreased (468.0 ± 214.5 vs. 622.5 ± 356.2 L/hr).

Conclusions:

Herb-drug interactions were initially found between Chinese medicine, Long-dan-xie-gan-tang and Western medicines, nalbuphine. The multiple dosing study will be conducted on the next year to confirm the herb-drug interaction between LDXGT and nalbuphine.

Keywords: CYP450, UGT, Herb-drug interaction, nalbuphine

壹、前言

一、背景與現況

先樂後醫，中國古老的醫學記載；黃帝內經中也提到五音通五臟的原理。五音：宮、商、角、徵、羽，五行五大音律，正好對應了肝、心、脾、肺、腎五臟，描述了音樂有安神定性的功效。音樂治療屬於另類醫學的一環，五行五音五臟五味等搭配了陰陽學說的運轉，描述了中國傳統的觀念與信仰。中國傳統醫學中，中醫、中草藥、針灸等廣為世人所接受、流傳，但現今醫學以西方醫學為主體，中國這些已流傳千百年的療法因缺乏科學驗證的經驗療法，無從確認其安全性與有效性，反而被歸類在輔助/另類醫學領域中。

怎樣背景、階層、教育程度的人會使用中草藥及保健食品？在現今一切以西方醫學(Convention Medicine)為主流的醫療生態，了解在使用、頻率及型態上的差異，對國家衛生政策的制訂與執行是一很重要的研究議題。過去以單一西醫治療為主的價值已逐漸面對挑戰，整合醫學(Integrated Medicine)將會是未來的趨勢。

人類百分之五十以上的健康問題導因於個人的生活型態和行為，過去所依賴以疾病治療為取向的醫療模式，已不足以因應健康需求。最近幾年，預防的觀念已被廣泛應用在健康問題之因應上。事實上，促進健康的觀念又已凌駕在疾病預防觀念上，因為目前非常強調每一個人必須為自己的健康負起更大的責任之觀念。而在這一波新興起的健康議題中，另類醫學佔據了很大的部分。根據美國國家衛生研究院(NIH)輔助與另類醫學中心(NCCAM)定義輔助/另類醫學(Complementary and Alternative Medicine; CAM)泛指一多元化的健康照顧體系、執業方式與產品，但目前還不被西方正統醫學所納入。西方醫學指的是根據科學的原理，實證、驗證(Evidence-based medicine)而得來的學問；而另類醫學大部分尚未經科學驗證其安全與效果。其主要有五種分類：(1)整體醫學(Whole medical systems)，自成一套完整的理論和治療方式，如美國土著醫學、中國傳統中醫及印度草藥醫學(2)身心醫學(Mind-body medicines)，如冥想、祈禱、瑜珈等(3)以生物為基礎醫學(Biologically based practices)，如補充維他命(4)身體治療手法(Manipulative and body-based practices)，如按摩、整脊、整骨等(5)能量醫學(Energy medicine)，如氣功、靈修、磁能醫學等¹。而其受到普遍歡迎的主要理由是個人對健康的覺醒，越來越多人對自己的健康負責、追求身心靈與自然的平衡及在西醫治療無效後，對西方醫學抱持著懷疑與失望的態度，而轉向尋找另類療法²。其主要功能是預防疾病及維持健

康³。

人類有約 60% 疾病是現今醫療科技無法解決的，其中大部分仍為慢性疾病、罕見疾病、癌症等。而另類療法的使用主要是針對慢性疾病病人而不是用在危急的病人⁴，根據 2008 年美國健康統計報告中另類醫學的治療主要還是針對背痛、關節痛、焦慮失眠等非緊急疾病為主⁵。

在 1990 年美國至少有 33.8% 美國人在一年內使用過另類療法，到了 1997 年後成長到 44%⁶，而在加拿大 50% 的人口使用過另類療法，且過去一年中 22% 的民眾曾拜訪過另類療法的實行者⁷。1996 年澳洲最受歡迎的輔助/另類醫學療法為補充維他命（38%）、整脊療法（15%）、中草藥療法（12%）⁸。而 1998 年美國最受歡迎的輔助/另類醫學療法為緩和療法（Relaxation therapy, 13%）、中草藥療法（12%）及按摩療法（11%）⁹。

全球大部分國家已經納入部分另類醫學為其醫療的一部分，根據國家衛生研究院 2008 年十二月公布的最新調查指出，仍有將近四成（38%）的美國人去年接受過另類醫學治療，包括中草藥、針灸、瑜珈、按摩等⁵。另類醫學在全球引起了廣大的討論，傳統中醫在華人間流傳使用了數千年（包括中草藥治療與針灸）其影響了華人對健康的觀念與信念，且在華人族群間使用另類醫學的理由與形式上扮演了重要的因素。

近十幾年輔助/另類醫學(CAM)在國外興起，美國國家衛生研究院(NIH)已於 1998 年將輔助/另類醫學列入正式的研究領域，每年固定提供研究經費支持相關研究。美國人服用中草藥的情形也非常普遍，例如研究顯示在美國有 22% 手術病患服用中草藥¹⁰，這些中草藥對術中術後照顧產生影響，在美國平均每年有將近 100 位病患因服用不明草藥而在手術前後期間死亡，有將近 70% 病患手術前並未明確告醫師他們有服用草藥。美國麻醉醫師學會曾建議若病患服用人參或銀杏等草藥在術前至少停用 10 至 14 天¹¹。另一項研究顯示在美國一群使用鴉片類止痛劑用以減緩慢性疼痛的病人在過去一年有 42% 使用輔助及替代醫療法，其中 7% 病人服用草藥¹²。另外研究也顯示在高達 7 成的重症患者除正規醫療外，也曾使用輔助及替代療法，即使是小兒科病人接受手術麻醉時，根據美國哈佛大學兒童醫院的研究顯示，在 1100 病患中有 29.5% 在過去 1 年曾使用輔助及替代療法，而其中 12.8% 病人是服用草藥¹³，美國人最常服用的草藥依銷售量大小依序為(1) Echinacea, (2) Garlic, (3) Goldenseal, (4) Ginseng, (5) Ginkgo, (6) Saw palmetto, (7) Aloe, (8) Ma Huang (ephedra sinica), (9) Siberian ginseng, (10) Cranberry, (11) St. John's wort, (12) Valerian, (13) Feverfew¹⁴⁻¹⁶。反觀臺灣使用中藥情形和美國完全不一樣，依據健保局中藥用量排行的複方科學中藥依次為：加味逍遙散、疏經活血湯、正骨紫金丹、芍藥甘草湯、葛根湯、獨

活寄生湯、龍膽瀉肝湯、川芎茶調散、麻杏甘石湯及血府逐瘀湯等。這些問題如果反應到臺灣目前的情況產生幾個問題：1.這些建議似乎並無學理或實驗上的證據。2.臺灣人最常服用的中草藥和西方並不一樣。國內相關的研究並沒有。我們是否要根據美國的標準或是我們要根據目前國人服用中藥的情形而訂立自己的標準，可由本計畫的施行得到進一步的回答。

行政院衛生署中醫藥委員會的工作目標首要是中醫藥的現代化，科學化與國際化。近年來有許多的研究探討中醫藥的藥物藥理作用機轉，針灸或其他中醫技術對生理、心理及疼痛的研究，但是大規模的探討手術病患在術前使用中醫藥對術中及術後的影響並沒有。

國人日常習慣服用中藥於保健養生及疾病預防治療。例如在健保局統計 89 年至 92 年中藥總用量排行中排名第一的加味逍遙散共 28534829 劑，第二名的疏經活血湯共 24913104 劑及第三名的正骨紫金丹共 7162758 劑。這些服用中藥的人有多少人在服用期間接受外科手術？這些人除了服用中藥有無同時服用西藥？這些中藥與西藥的交互作用如何？服用這些中藥的病患在手術時有什麼影響？這些問題目前似乎都沒有一個明確的數據去回答。

二、研究目的

本計畫研究目的是在探討國人接受外科手術麻醉中服用中草藥的情形，以及中草藥手術麻醉及住院用藥之間的相互影響。國人服用中草藥情形普遍，但至今沒有一個有系統性探討中草藥和外科手術麻醉之間的作用。本計畫將以二年時間從流行病學的調查、資料分析，到交互作用的探討，完整的將本土性的中草藥及保健食品使用情形做完整的分析，以期能在中醫的衛生政策等提供建議及遵守規範。

- (一)研究目的是在探討外科手術病人服用中草藥及保健食品的情形及人口社會學特徵。
- (二)瞭解外科手術病患常服用之中草藥的情形並收集其手術前、術中及術後相關資料。
- (三)本計畫將從流行病學的調查，完整的將中草藥使用情形做資料分析，以期能在中醫的衛生政策等提供建議及遵守規範。

貳、材料與方法

子計畫一：流行病學調查

一、問卷

本研究採用橫斷（Cross-sectional study）問卷調查方式進行，利用資料的蒐集與分析，參考國內外最常使用中草藥的品項，將其分成中藥複方、單方及保健食品三大項，透過專家會議討論，去蕪存菁完成『外科手術麻醉病人服用中草藥之調查問卷』。

問卷中人口基本特徵部份使用了 Aday 及 Adersen 醫療服務利用行為模式中傾向求因素（Predisposing factors）、能力因素（Enabling factor）、需求因素（Need factor）來使用探討醫療服務利用的情形（中草藥及保健食品使用狀況）。傾向因素包含人口學特徵，如：性別、年齡、婚姻狀況、教育程度等；能力因素包含個人及家庭資源，如：家戶所得、職業等；需求因素包含 10 種常見的慢性病，如：心臟病、高血壓、糖尿病、腫瘤等。

問卷經專家效度與再測信度。專家效度經由九位相關領域（醫學、傳統醫學、公衛及藥廠）學者專家共同參與討論。共召開三次專家會議，完成問卷的建構與設計。經過專家會議討論問卷內容的適切性及文辭的修飾，完成專家效度，且已完成信度分析。並經三軍總醫院人體試驗委員會（IRB）核准通過執行問卷訪視。

二、調查方式

受過訓練的訪視員實地到病房收案（Face-to-face interview）。訪視名單為預定明天進行外科手術的病患，且排除掉年齡大於 80 及小於 18 歲、使用呼吸器及氣切管病患。於手術前一天進行問卷調查。

首先取得受訪者（病患）的同意，簽署受訪同意書（Inform consent），由訪視員說明問卷的研究目的及填寫方式後，由受訪者（病患）親自填寫（當病患不便親自填寫時，由訪視員協助填寫）。最後由訪視員回收。

三、統計方法

採用 SPSS 14.0 進行統計分析。利用統計中的描述性、推論性（Chi-square、t-test, logistic regression）推論自變項與依變項間之統計意義。例：描述性統計：描述外科手術病患服用中草藥的盛行率及人口學特質。推論性統計：探討有無使用中草藥與人口學特質間的關係使用卡方檢定及邏輯斯回歸分析而探討凝血或出血變項間的風險關係。

子計畫二：完成龍膽瀉肝湯併用 nalbuphine 之藥物交互作用臨床試驗。

一、儀器設備：

(一)液相層析串聯式質譜儀分析系統(LC/MS/MS)：

1. SHIMADZU 高效 液相層析儀系統：

幫浦：Shimadzu LC10 ADvP

自動注射器：Shimadzu SIL-10 ADvp

2. 質譜：美商生命系統 API 3000 LC/MS/MS with Analyst 1.4

(二)其他：

1. Sorvall[®] RT7 高速離心機

2. TurboVap[®] LV 濃縮吹乾機

二、標準品：

Nalbuphine-HBr (華宇藥品；10mg/mL)

Naloxone (美時製藥；純度：99%)

三、化學藥品：

1. Acetonitrile : HPLC grade, TEDIA.

2. n-Hexane : A.C.S. reagent, Merck

3. Iso-amylalkohal : A.C.S. reagent, J. T. Baker.

4. Methanol (MeOH) : HPLC grade, Merck.

四、Nalbuphine LC-MS-MS 的分析

(一)分析條件

Nalbuphine 於人類血漿中濃度檢測前處理方式使用液相-液相萃取，並採用高效能液相層析質譜儀 (Liquid Chromatography /Mass/Mass, LC/MS/MS, API 3000 triple-quadrupole mass spectrometer equipped with an ion-spray (ESI)) 進行分析，層析管採用 Atlantis[®] HILIC Silic 3 mcm, 4.6 × 150 mm column，移動相採用 2 mM Ammonium formate and 0.1% formic acid in H₂O : 2 mM Ammonium formate and 0.1% formic acid in ACN (20 : 80;v/v)，流速設定為 1 mL/min。血液檢品處理程序詳列於下。

(二)樣品處理(Sample preparation)：

取 1 mL 臨床人體血漿置於 16*125 mm 平口試管中

↓

加入 50μL 內部標準品 (Naloxone : 250 ng/mL)

↓

加入 100 mcL, 0.5N Na₂CO₃ (pH=10.0)，移置試管振盪器振 3 分鐘

↓

加入 6mL extraction solution (n-hexane:iso-amylalkohal=9:1;v/v)

↓(vortex 20 mins)

移置-80°C 冰凍 1 小時

↓

倒上層有機溶液至 13*100 mm 平口試管

↓

氮氣吹乾 (60°C; 1 小時)

↓

回溶 200 mcL (H₂O: ACN=20:80)

↓(vortex 3min)

倒上層液至 1.5 mL microtube

↓

離心 13000 rpm, 1 min

↓

Transfer HPLC vial

↓

注射 10 mcL

(三)分析條件

1. 液相層析條件

參數	描述
移動相	2 mM Ammonium formate and 0.1% formic acid in H ₂ O : 2 mM Ammonium formate and 0.1% formic acid in ACN (20 : 80;v/v)
分析管柱	Atlantis [®] HILIC Silic 3 mc _m , 4.6 × 150 mm column
流速	1 mL/min
注射體積	10 mcL
分析時間	5.5 min

2. 質譜條件

Compound	Precursor ion	product ion	Coll.Energy (eV)
1 Nalbuphine	358.3	340.3	5500
2 Naloxone	328.31	310.25	5500

臨床試驗實施方法及實驗步驟

一、試驗主題

常用中西藥併用之交互作用

二、背景及研究目的

Nalbuphine (納布芬)注射液目前在國內以及在全球，其已經核准上市並且有很久的臨床使用經驗。以nalbuphine併用濃縮科學中藥（龍膽瀉肝湯），主要是給予納布芬口服液的同時，併服市售GMP 核准之科學濃縮中藥後，觀察nalbuphine 與龍膽瀉肝湯之間的交互作用。

這個研究所使用的藥物—nalbuphine是止痛藥物，nalbuphine 的化學結構和morphine相似。Nalbuphine是長效性的藥劑，可提供手術後及癌症病患的止痛。在過去的動物實驗中已證實nalbuphine 的安全性和效果都和morphine相當。

本試驗主要研究(一)口服Nalbuphine併用龍膽瀉肝湯後，nalbuphine在健康受試者體內的藥動學變化，並建立中西藥交互作用的體內吸收影響，(二)此外更進一步建立以肝剩餘功能指標GSP值來佐證中西藥併用之風險。

三、試驗方法

(一)受試者數目

參與試驗者共8人兩階段共16 人次之試驗。

(二)納入及排除條件

納入條件：

這個試驗的對象是身體健康的成年人，如果符合下面這些條件，在評估過其他的臨床檢驗結果之後，將可加入這個計畫：

年齡介於20至40歲

體重介於理想體重的上下20%以內

理想體重=(身高-80)×0.7

不抽煙

篩選時血液及尿液檢驗結果正常或主持醫師判定可接受

心電圖及胸腔X光檢查結果正常或主持醫師判定可接受

受試者同意書簽署同意參與本試驗

排除條件：

如果受試者具有下列這些條件，或經其他臨床評估為不適合，將無法加入這個計畫：

曾患有心臟血管、代謝、血液、肺、腸胃、肝、腎、泌尿及精神系統之疾病而主持人認為會影響臨床試驗

篩選期前十四天曾服用任何藥物、含酒精產品

- 參加試驗前有濫用藥物或酒癮的情況
- 對「納布芬」、「嗎啡」藥品成分或相似結構的化學物質，以及對中藥服用後會產生過敏
- 試驗前兩個月內曾捐血超過250 c.c.
- 篩選期前30天內曾接受過其他還在試驗階段的藥物
- 給藥前48小時喝酒或含咖啡因飲料

(三)試驗設計及方法

本試驗全程於三軍總醫院臨床研究中心執行，並依隨機方式將受試者分為2組，其中第1組4人第一階段先給予Nalbuphine (66mg)，第二階段再給予Nalbuphine (66mg)+龍膽瀉肝湯(3g)；第2組4人第一階段先給予Nalbuphine(66mg)+龍膽瀉肝湯(3g)，第二階段再給予Nalbuphine (66mg)。參與試驗者共8人；16人次。

所有受試者在篩選體檢時，除一般項目外，另需給予半乳糖並抽血檢測肝剩餘功能，半乳糖單點法的試驗步驟如下：在試驗開始前須先禁食8小時以上。在試驗開始時，每位試驗者會在3分鐘之內，靜脈注射給予每公斤0.5ml的半乳糖溶液。注射半乳糖溶液60分鐘之後，在指尖扎針並擠出血滴，用毛細管傾斜採血約八分滿，再將毛細管立於濾紙的圓圈符號中心點滴上。半乳糖單點法乃是由我國學者胡幼圃與唐鴻舜發表於1992年Digestion期刊之方法，另外此方法也已被美國FDA所核准。以上檢驗之結果須經主持醫師判定健康狀況合格後，才可參與本試驗之進行。

研究nalbuphine 併服中藥對於藥動性質的影響試驗中，健康自願者分兩階段(cross-over study)分別給予Nalbuphine口服液。所有受試者在篩選體檢時，除一般項目外，另需給予半乳糖並抽血以檢測肝剩餘功能。試驗開始時受試者在給藥前先抽一次血，約24毫升，之後服藥一次，從早上8點起，受試者固定時間間隔抽血(0.25、0.5、1、1.25、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12及24小時)，在抽完第12小時的血液後，受試者即可返家休息，直到隔天早上8點，受試者必須自行返回三軍總醫院臨床研究中心抽取第24小時的血液檢體。

受試者參與nalbuphine中西藥併服風險評估的臨床試驗，總計所需試驗時間約為2天（分兩次執行）。所有血液檢體將以高效液相層析質譜儀(LC/MS/MS)分析其中nalbuphine 之濃度，並以獲得數據計算相對生體可用率、濃度時間曲線下面積、最高血中濃度、達到最高濃度的時間以及排除半衰期等藥動學參數。

(四)評估及統計方法

受試者的試驗數據及統計分析結果將會作一個整合性概述，藥物動力學數據以平均值及標準差描述，下列藥動學參數將會以 nalbuphine 血中濃度計算而得。

Kel 藥物排除速率常數，以藥物血中濃度經時變化之排除相為根據，藉由簡單線性迴歸求得。

AUC 0→t 由零時間到最後一個血中濃度量測點，藥物血中濃度經時變化之曲線下面積，藉由trapezoidal rule求得。

AUC 0→∞ 由零時間到無窮大，藥物血中濃度經時變化之曲線下面積，藉由trapezoidal rule以及最後一點血中濃度估計而得 (Cp/Kel)。

Tmax 血中藥物到達最高濃度之時間

Cmax 最高藥物血中濃度

T1/2 血漿藥物之移除半衰期(0.693/Kel)

MRT 平均滯留時間 (AUMC 0→∞/ AUC 0→∞)

相對吸收速率將會以Nalbuphine 最高血中濃度(Cmax)及平均滯留時間(MRT)作比較，而吸收量則是利用Nalbuphine 血中濃度對時間作圖後之曲線下面積(AUC)估算。我們也將會針對GSP及藥動學參數之間做進一步的相關性分析，試驗中所得到的藥動學參數及數據上的顯著差異，將會以95%confidence interval及ONEWAY ANOVA或其他更適切的統計分析方法進行分析。

(五)交互作用判定標準

根據美國FDA規範藥物-藥物交互作用的Guidance: 「Drug Interaction Studies - Study Design, Data Analysis, and Implications for Dosing and Labeling」裏對代謝酵素抑制的程度有如下表之分級：

等級	血中藥物之AUC 增加倍數
強(strong)	≥ 5
中等(moderate)	2 ~ 5
弱(weak)	1.25 ~ 2

由此，本計畫亦將套用此一標準來定義中西藥之交互作用的程度。

參、結果

子計畫一：流行病學調查

研究期間共發放了1020份問卷，已完成資料登錄與分析550位，有效問卷比例72.7%。這次調查研究發現外科手術病人服用中草藥的比例為60.1%，保健食品的比例為73.8%。保健食品的使用大於中草藥的使用。在人口社會學特徵方面（表一），年齡大部分為36-55歲（52.6%），以男性居多（62.5%），教育程度以中學以上教育程度（中學39.8%；專科或大學39.8%），宗教信仰以沒有（32.6%）及佛（29.3%）道（28.5%）教居多，家庭所得以三萬到五萬（23.5%），有固定的職業（52.9%），慢性病以無居多（56.1%）。而人口社會學特徵方面在使用中草藥及保健食品，唯一有顯著差異的是性別，性別在服用中草藥及保健食品呈現顯著差異且都是女性使用比例大於男性（54.4% vs. 68.7%；69.0% vs. 82.1%）， $P < 0.05$ 。

在表二就診科別部分，以骨科（32.8%）、泌尿外科（12.6%）、一般外科（10.6%）。就診科別在使用中草藥及保健食品部分沒有呈現顯著差異。表三慢性病分析表中可以看出除了糖尿病的有無在服用保健食品上有顯著差異外（51.5% vs. 75.9%， $P < 0.006$ ），慢性疾病的有無與是否服用中草藥與保健食品無顯著差異。

服用中草藥來源、形式及種類部分。中草藥來源：中醫師處方（54.1%）及中藥房（30.6%）為主（表四），形式以：煎煮藥湯或藥茶（44.4%）及藥膳（38.4%），濃縮中藥只佔31.8%（表五）。而在種類部分：複方中藥前十名依序為：四神湯、四物湯、咳嗽散、十全大補湯、當歸補血湯、運功散、行軍散、補藥酒、生化湯、黃連解毒湯（表八）。中藥單方部分前十名依序為：枸杞子、蓮子、紅黑棗、山藥、當歸、人蔘、桂圓、牛蒡、黃耆、菊花（表九）。

保健食品部分：來源主要來自非醫師的家人（41.0%）及其它（23.1%，如：大賣場、康是美、屈臣氏等）（表六）。形式主要為生物科技產品佔85.6%（表七）。前十名依序為：維他命類、蜂蜜、蔓越莓汁、綠茶、鈣片、洋蔥、維他命E、水果醋類、薑及雞精（表十）。

子計畫二：完成龍膽瀉肝湯併用 nalbuphine 之藥物交互作用臨床試驗。

Nalbuphine 於人類血漿中測定之標準曲線濃度範圍為 0.1~100 ng/mL。標準曲線異日間 (n=6, 如圖二) 之線性迴歸, r 值為 0.9998, 顯示本分析系統在所使用的濃度範圍內線性關係良好, 精密度 (precision, CV) 與準確度 (accuracy, %error) 皆在 15% 規定範圍之內。

Nalbuphine 的分析確效驗證, 包括 LLOQ (0.1ng/mL)、LQC (0.3ng/mL)、Medium QC (40ng/mL)、High QC (80ng/mL) 四種濃度, 其同日間 (n=6) 及異日間 (n=6) 之精密度 (precision, CV) 與準確度 (accuracy, %error) 皆在 15% 規定範圍之內, 如表十二。

如圖三所示, 當受試者給予龍膽瀉肝湯(3g/人)併服 Nalbuphine(66mg/人)後, 受試者體內血漿之 Nalbuphine 濃度會在吸收相顯著升高, 而由表十三之 Nalbuphine 動力學參數來看, Nalbuphine 體內最高濃度 (C_{max}) 由控制組的 28.59 ± 10.69 ng/mL, 升高至 44.96 ± 16.55 (p < 0.05)。代表體內吸收藥物的總量的 AUC_t, 則由控制組的 122.21 ± 60.90 hr*ng/mL, 升高至 151.99 ± 50.2 hr*ng/mL (p < 0.05), 增加吸收達 1.24 倍; 而代表藥物清除速率的 Cl/F, 由控制組的 622.45 ± 356.20 L/hr, 減緩至 467.99 ± 214.53 (p < 0.05); 由此可知, 龍膽瀉肝湯與 Nalbuphine 併服會造成藥物交互作用。

肆、結論與建議

子計畫一：流行病學調查

此篇研究是探討外科手術病人常服用中草藥及保健食品的調查研究。在中草藥部分，因民間中草藥藥膳及民眾對複方中藥缺乏普遍的認知，所以調查出來使用的排名與健保局複方中藥用量排行，有很大的差異。雖臺灣已實施藥袋標示明確的資訊，如：藥品名稱、用量、用法、副作用及警語等，但一般民眾都不是很關心。且有許多單方中藥都是透過中藥房抓取的，對中草藥的品質良莠不齊，隱藏了重金屬危害的風險，也需要相關衛生單位的重視。

在基本資料特質分析部分，根據國外的文獻，使用另類醫學的人口特性有偏向於女性、中年齡層、較高的所得及教育程度。但在本研究中並沒有明顯的特徵，只有在性別方面呈現顯著差異，女性多於男性。這可能是中草藥及保健食品的使用在臺灣已經普遍被接受。

教育程度部分，教育程度越高使用中草藥治療有越低的趨勢但在使用保健食品確有越高的趨勢，雖未呈現顯著差異，但國外文獻已經有相關研究證實。

本研究是一橫斷的描述性研究是不能建立因果推測的，且對象是外科手術病人所做的研究，所以推測到其他母群體結果是未知的。由於目前問卷樣本數不夠大去做中草藥、保健食品對術中術後凝血、出血等推測，所以目前只針對服用中草藥、保健食品前十名部分做推估，等明年計畫完成時，再做完整的推測。

傳統中醫（TCM）影響中華文化數千年，深深影響了我們的文化及對健康的信念，如：疾病的起源於陰陽的不協調等。也表現在日常生活中，如：平時飲食中有藥膳、飲茶等文化傳統。所以華人使用中草藥的比例一直高居不下，但本次研究結果呈現，國人服用中草藥的比例（60.1%）已經少於服用保健食品的比例（73.8%）。且使用者在服用中草藥及保健食品在性別、教育程度傾向上有不同。

根據文獻資料顯示，70%的人使用另類醫學療法都沒有跟醫師討論過，且已經有許多調查研究顯示出另類醫學與西方醫學合併使用的副作用，如保健食品、中草藥與藥物間的交互作用。所以當醫師執業時，遇到有這類傾向的人，能事先多詢問一點，相信能降低病人不良反應產生。

本研究目前已收案完成 1020 份問卷，但因原申請金額與核准金額間有嚴重落差，且問卷項目多，造成受訪者（病人）填寫意願不高，訪視員需花費更多的時間、人力去解釋研究的目的與價值，才能說服病人填寫。同

時間卷資料的建立與整理也需許多人力的參與才能夠完成，但計畫第一年只補助 100 萬，每一子計畫只有 50 萬。如無適當的補助，無法持續進行，冀第二年能給予足夠的計畫經費。

子計畫二：完成龍膽瀉肝湯併用 nalbuphine 之藥物交互作用臨床試驗。

- 一、單一劑量(3 克)龍膽瀉肝湯併服 nalbuphine 結果即發現 nalbuphine 最高血中濃度及吸收量顯著高於單獨口服 nalbuphine 者，下一年度將進行多劑量龍膽瀉肝湯併服 nalbuphine 之臨床藥動試驗，更能進一步確認膽瀉肝湯併服 nalbuphine 之交互作用的情形。
- 二、本計畫依據前兩年計畫成果，由體外試驗中會顯著抑制代謝酵素活性的中藥來進行大鼠體內藥動試驗，再從中挑選與西藥併服後會產生顯著的藥物-藥物交互作用的中藥來進行本計畫的人體試驗，結果顯示體內體外試驗之相關性甚高，未來，使用體外試驗快速且大量篩檢中西藥交互作用是值得參考的工具。
- 三、在摘要及結果中所提及之對藥物藥動學參數有「顯著影響」，意指民眾若服用會「顯著影響」藥物藥動學參數之中藥後，同時併服其他藥物時即可能使藥物在體內的濃度產生不預期之變化，進而可能造成藥物失效或產生副作用的情形。

誌謝

本研究計畫承蒙行政院衛生署中醫藥委員會計畫編號 CCMP97-RD-045 提供經費贊助，使本計畫得以順利完成，特此誌謝。

伍、參考文獻

1. National Center for Complementary and Alternative Medicine. What is CAM? Retrieved Sep 25, 2009, from: <http://www.nccam.nih.gov/health/whatiscam>.
2. Goldstein, MS. The culture of fitness and the growth of CAM. In: Kelner, M, Wellman, B, Pescosolido, B, Saks, M (Eds.), *Complementary and Alternative Medicine. In Challenge and Change*. Harwood Academic Publishers, Amsterdam, The Netherlands, 2000, pp. 27-38.
3. Grzywacz JG, Lang W, Suerken C, Quandt SA, Bell RA, Arcury TA. Age, race, and ethnicity in the use of complementary and alternative medicine for health self management: evidence from the 2002 National Health Interview Survey. *J Aging Health* 2005; 17: 547-72.
4. Eisenberg DM, Kessler RC, Foster C, Norlock FE, Calkins DR, Delbanco TL. Unconventional medicine in the United States: prevalence, costs, and patterns of use. *N Engl J Med* 1993; 328, 246-52.
5. Barnes PM, Bloom B, Nahin R. *Complementary and Alternative Medicine Use Among Adults and Children: United States, 2007*. Natl Health Stat Report 2008; 10: 1-23.
6. Kraft K. Complementary/Alternative Medicine in the context of prevention of disease and maintenance of health. *Prev Med* 2009; 49: 88-92.
7. Boon HS, Verhoef MJ, Vanderheyden LC, Westlake KP. Complementary and alternative medicine: a rising healthcare issue. *Healthcare Policy* 2006; 1: 19-30.
8. MacLennan AH, Wilson DH, Taylor AW. Prevalence and cost of alternative medicine in Australia. *Lancet* 1996; 347: 569-73.
9. Eisenberg DM, Davis RB, Ettner SL, et al. Trends in alternative medicine use in the United States, 1990-1997: results of a follow-up national survey. *JAMA* 1998; 280: 1569-75.
10. Tsen LC, Segal S, Pothier M, Bader AM. Alternative medicine use in presurgical patients. *Anesthesiology* 2000; 93: 148-51.
11. Tessier DJ, Bash DS, A surgeon's guide to herbal supplements. *J surg Res* 2003; 114: 30.
12. Fleming S, Rabago DP, Mundt MP, Fleming MF. CAM therapies among primary care patients using opioid therapy for chronic pain. *BMC Complement Altern Med* 2007; 7: 15-21.

13. Lin YC, Bioteau AB, Ferrari LR, Berde CB. The use of herbs and complementary and alternative medicine in pediatric preoperative patients. *J Clin Anesth* 2004; 16: 4-6.
14. Broughton G, II, Crosby MA, Coleman J, Rohrich RJ. Use of herbal supplements and vitamins in plastic surgery: a practical review. *Plast Reconstr Surg* 2007; 119: 48e-66e.
15. Sabar R, Kaye AD, Frost EA. Perioperative considerations for the patient on herbal medicines. *Middle East J Anesthesiol* 2001; 16: 287.
16. Winslow LC, Kroll DJ. Herbs as medicines. *Arch Intern Med* 1998; 158: 2192.

陸、圖、表

表一、人口基本資料表

	合計 n (%)	是否服用中草藥 (n)			是否使用保健食品 (n)		
		是	否	P 值	是	否	P 值
年齡							
18-35	137(34.3%)	87	49	0.478	94	40	0.218
36-65	210(52.6%)	120	89		152	54	
≥66	52(13.0%)	31	21		43	9	
性別							
男	250 (62.5%)	136	114	0.03*	171	77	0.03*
女	150 (37.5%)	103	45		119	26	
教育程度							
小學或不識字	50(12.7%)	32	18	0.178	39	11	0.012
中學	157(39.8%)	85	71		102	51	
專科或大學	157(39.8%)	103	54		118	37	
研究所以上	30(7.6%)	16	14		28	2	
婚姻狀況							
從未結婚	133(33.7%)	82	51	0.688	91	41	0.267
結婚	235(59.5%)	137	98		173	57	
離婚或喪偶	27(6.8%)	17	9		22	5	
宗教信仰							
沒有	129(32.6%)	71	58	0.461	85	40	0.231
道教(民間信仰)	113(28.5%)	67	46		79	32	
佛教	126(29.3%)	76	40		93	23	
基督教	29(7.3%)	18	11		22	7	
天主教	3(0.8%)	2	1		3	0	
一貫道	4(1.0%)	4	0		4	0	
其他	2(0.5%)	1	1		1	1	
家庭所得(月)							
沒有固定收入	59(16.5%)	28	31	0.111	39	19	0.060
≤30000	50(14.0%)	34	16		34	16	
30001-50000	84(23.5%)	46	37		53	29	
50001-70000	52(14.6%)	36	16		43	8	
70001-90000	41(11.5%)	24	17		27	12	
≥90001	71(19.9%)	47	24		58	13	
職業							
有	211(52.9%)	132	78	0.260	155	54	0.909
無	188(47.1%)	107	81		135	49	
慢性疾病數量							
0	220(56.1%)	136	84	0.333	158	59	0.004
1	123(31.4%)	75	47		94	26	
2	31(7.9%)	14	17		25	6	
≥3	18(4.6%)	10	8		7	11	

表二、就診科別資料表

科別	合計 n (%)	是否服用中草藥 (n)			是否使用保健食品 (n)		
		是	否	P 值	是	否	P 值
				0.478			0.630
一般外科	42 (10.6%)	25	16		36	5	
心臟血管外科	11 (2.8%)	8	3		8	3	
婦產科	27 (6.8%)	20	7		20	7	
大腸直腸外科	10 (2.5%)	5	5		7	3	
神經外科	25 (6.3%)	19	6		19	5	
胸腔外科	14 (3.5%)	8	6		10	4	
泌尿外科	50 (12.6%)	26	24		32	18	
骨科	130 (32.8%)	78	52		96	32	
眼科	12 (3.0%)	6	6		8	4	
耳鼻喉科	42 (10.6%)	21	21		28	14	
口腔外科	10 (2.5%)	6	4		8	2	
其他	23 (5.8%)	16	7		16	5	

表三、慢性病分析表

慢性病	合計 n (%)	是否服用中草藥 (n)			是否使用保健食品 (n)		
		是	否	P 值	是	否	P 值
心臟病	有 無	14 221	8 147	0.825	12 272	9 92	0.122
高血壓	有 無	40 195	32 123	0.424	55 229	17 84	0.657
糖尿病	有 無	16 219	17 138	0.193	17 267	16 85	0.006*
肺部疾病	有 無	6 228	3 152	1.000	7 276	2 99	1.000
氣喘	有 無	7 227	4 151	1.000	8 275	3 98	1.000
肝臟疾病	有 無	11 223	7 148	1.000	12 271	6 95	0.583
腎臟疾病	有 無	10 225	8 146	0.806	11 272	6 95	0.403
血液方面疾病	有 無	1 234	2 153	0.566	1 283	2 99	0.170
腫瘤	有 無	30 205	27 128	0.241	43 241	14 87	0.871
先天性疾病	有 無	3 232	1 154	1.000	1 283	3 98	0.057
其它	有 無	18 217	11 144	1.000	24 260	5 96	0.379

表四、服用中草藥來源分析表n (%)

	中醫師處方	藥局藥師	中藥房	非醫師家人	直銷公司	廣播電台	其他
是	120 (54.1%)	8 (3.6%)	68 (30.6%)	59 (26.6%)	3 (1.4%)	1 (0.5%)	11 (5.0%)
否	102 (45.9%)	214 (96.4%)	154 (69.4%)	163 (73.4%)	219 (98.6%)	221 (99.5%)	211 (95.0%)

表五、服用中草藥形式分析表n (%)

	濃縮(科學) 中藥	傳統製作之 藥粉或藥丸	煎煮藥湯或 藥茶	生物科技產品	藥膳	其他
是	69 (31.8%)	70 (32.4%)	96 (44.4%)	16 (7.4%)	83 (38.4%)	1 (0.5%)
否	148 (68.2%)	146 (67.6%)	120(55.6%)	200(92.6%)	133 (61.6%)	216 (99.5%)

表六、服用保健食品來源分析表n (%)

	中醫師處方	藥局藥師	中藥房	非醫師家人	直銷公司	廣播電台	其他
是	15 (6.4%)	37 (15.8%)	17 (7.3%)	96 (41.0%)	32 (8.0%)	4 (1.7%)	54 (23.1%)
否	219 (93.6%)	197 (84.2%)	217 (92.7%)	138 (59.0%)	202 (50.5%)	230 (98.3%)	180 (76.9%)

表七、服用保健食品形式分析表n (%)

	煎湯或茶	生物科技產品	其他
是	33 (13.2%)	214 (85.6%)	50 (20%)
否	217 (86.8%)	36 (14.4%)	200 (80%)

表八、外科手術病人服用中草藥（複方）比例

		平時與偶而服用	百分比
1	四神湯	136	56.9
2	四物湯	87	36.4
3	咳嗽散	60	25.1
4	十全大補湯	57	23.8
5	當歸補血湯	54	22.6
6	運功散	34	14.2
7	行軍散	34	14.2
8	補藥酒	31	13.0
9	生化湯	30	12.6
10	黃連解毒湯	25	10.5

n=239，表示有 239 位服用過中草藥

*P<0.05; **P<0.01

表九、外科手術病人服用中草藥（單方）比例

		平時與偶而服用	百分比
1	枸杞子	179	74.9
2	蓮子	170	71.1
3	紅黑棗	170	71.1
4	山藥	166	69.5
5	當歸	160	66.9
6	人蔘	140	58.6
7	桂圓	130	54.4
8	牛蒡	124	51.9
9	黃耆	114	47.7
10	菊花	113	47.3

n=239，表示有 239 位服用過中草藥

*P<0.05; **P<0.01

表十、外科手術病人服用保健食品比例

		平時與偶而服用	百分比
1	維他命類	196	67.6
2	蜂蜜	147	50.7
3	蔓越莓汁	141	48.6
4	綠茶	135	46.6
5	鈣片	125	43.1
6	洋蔥	113	39.0
7	維他命 E	112	38.6
8	水果醋類	108	37.2
9	薑	106	36.6
10	雞精	96	33.1

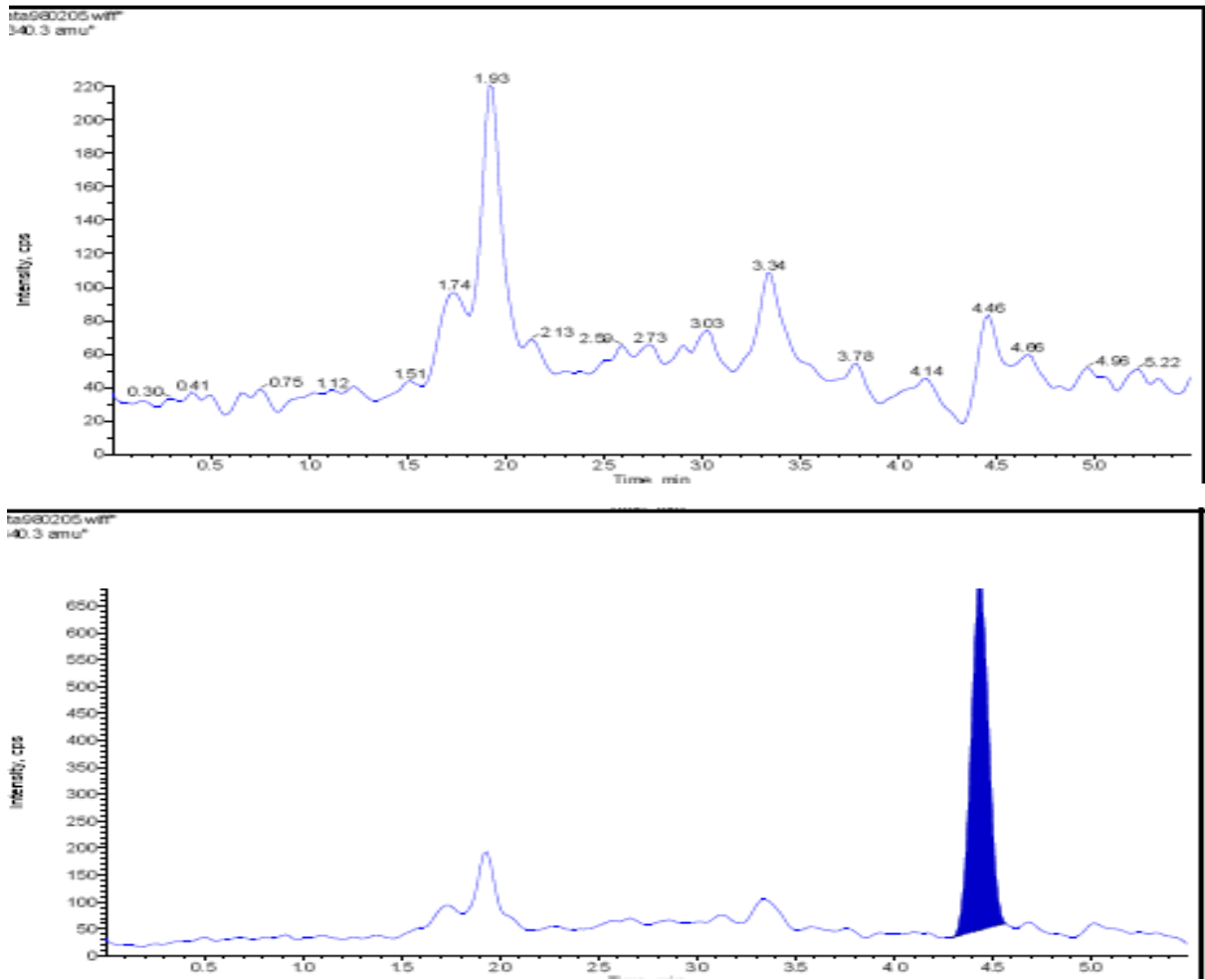
n=290，表示有 290 位服用過保健食品

*P<0.05; **P<0.01

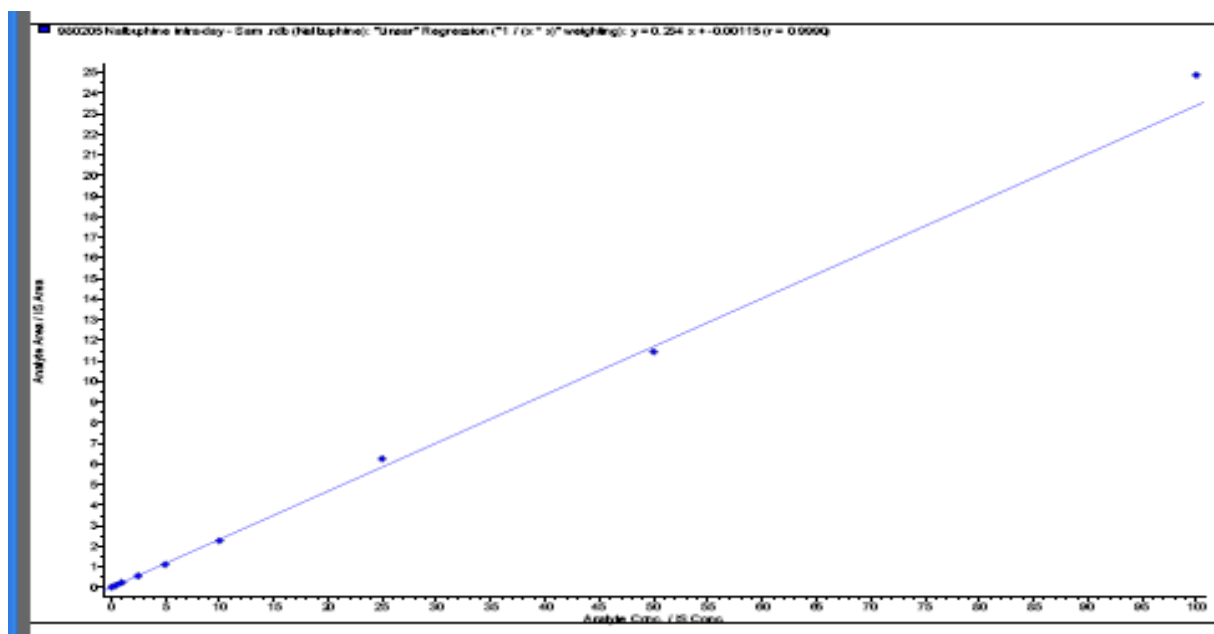
表十一、術中、術後資料表

	合計	是否服用中草藥			是否使用保健食品		
		是	否	P 值	是	否	P 值
麻醉種類							
全身麻醉	217 (73.1%)	141	79	0.592	164	50	0.338
區域麻醉	78 (26.3%)	47	34		54	24	
局部麻醉	2 (0.7%)	1	1		1	1	
其他							
麻醉嚴重度							
1 分	145 (51.1%)	99	49	0.275	106	38	0.954
2 分	106 (37.3%)	63	46		78	26	
3 分	33 (11.6%)	19	14		24	9	
麻醉藥物							
Sevo	35 (11.7%)	28	7	0.238	28	6	0.569
Des	93 (31.2%)	61	35		66	27	
Propofol	85 (28.5%)	49	36		66	17	
Maicaine	77 (25.8%)	46	34		54	23	
Iso	5 (1.7%)	3	2		4	1	
Lidocaine	3 (1.0%)	2	1		2	1	
實驗室數據							
WBC	7.88±5.84	8.01±7.08	7.66±2.87	0.616	7.95±6.68	7.69±2.14	0.742
PT	11.54±0.60	11.52±0.56	11.57±0.66	0.468	11.50±0.56	11.63±0.68	0.093
Glucose	106.46±42.62	106.12±44.98	107.03±38.58	0.860	106.18±42.38	107.94±44.90	0.763
Hgb	13.54±1.94	13.45±2.05	13.70±1.74	0.277	13.54±1.95	13.70±1.85	0.526
PTT	27.86±3.13	27.81±3.15	27.94±3.11	0.732	27.64±2.95	28.28±3.18	0.110
BUN	15.08±5.39	15.07±5.13	15.10±5.82	0.965	15.18±5.68	14.97±4.48	0.774
Cr	0.88±0.48	0.88±0.58	0.90±0.26	0.699	0.90±0.55	0.85±0.20	0.455
Plt	240.82±70.20	244.73±71.97	234.53±67.08	0.220	237.61±65.63	240.87±65.04	0.710
INR	1.12±1.76	1.18±2.23	1.03±0.1	0.482	1.15±2.05	1.03±0.11	0.628
AST	22.78±9.82	22.73±10.69	22.87±8.30	0.909	23.05±9.82	22.32±10.13	0.594
ALT	27.78±26.97	26.96±27.47	29.10±26.22	0.516	27.87±27.01	28.25±27.71	0.918

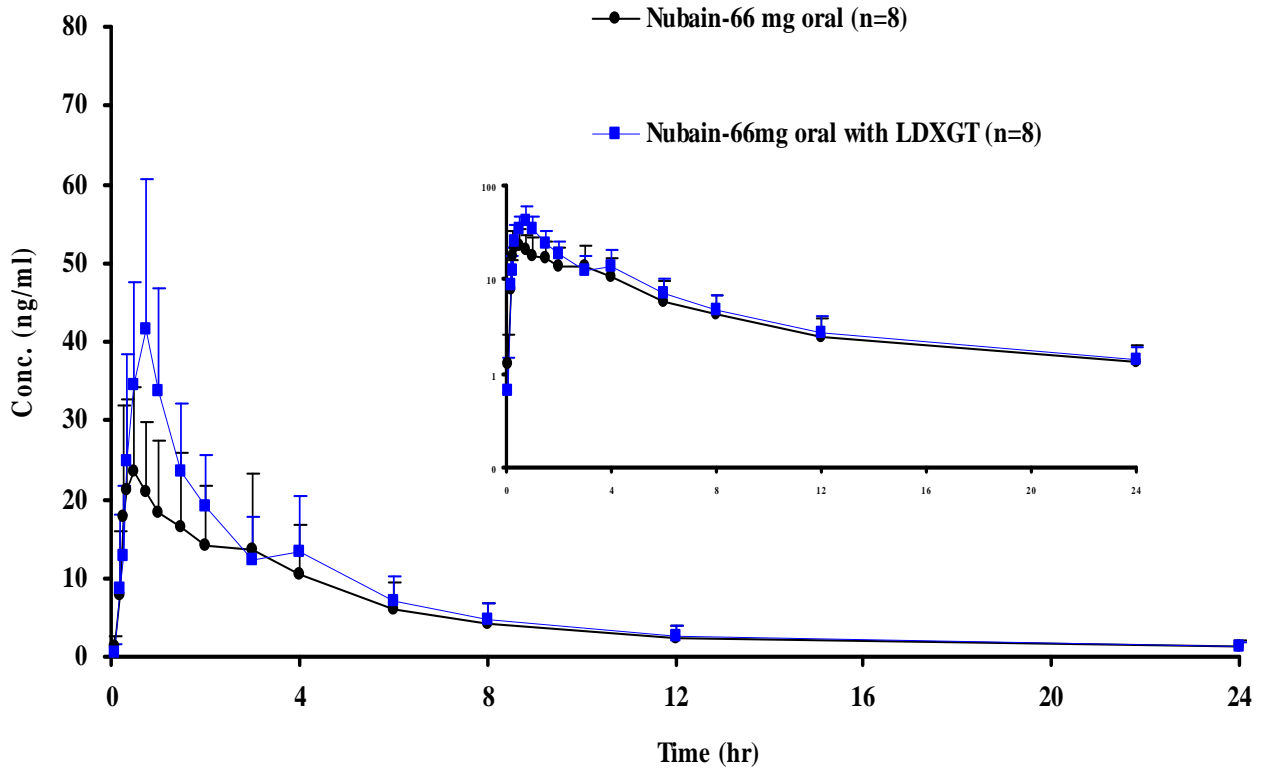
	合計	是否服用中草藥			是否使用保健食品		
		是	否	P 值	是	否	P 值
術中資料							
手術時間		141.83±86.43	149.57±95.19	0.470	141.64±83.77	151.22±98.85	0.418
麻醉時間		155.11±85.99	164.96±95.87	0.358	156.74±83.90	162.09±98.66	0.650
術中輸血（是/否）		8/175	6/110	0.783	10/209	4/71	0.759
使用抗生素 （是/否）		162/21	96/20	0.170	190/29	64/11	0.845
術後資料							
住院期間發燒 （是/否）		27/158	12/104	0.378	31/190	7/68	0.326
住院期間感染 （是/否）		8/177	3/113	0.539	10/211	1/74	0.301
住院天數		4.30±2.24	4.22±1.85	0.742	4.33±2.25	4.09±1.57	0.400



圖一、上：人類空白血漿不含 Nalbuphine 的液相層析串聯質譜圖譜
下：人類血漿含 Nalbuphine 最低可定量濃度(LLOQ: 0.1 ng/mL)的液相層析串聯質譜圖譜



圖二、Nalbuphine 於人類血漿中 LC-MS-MS 同日間之標準曲線



圖三、健康受試者口服 Nalbuphine (66mg/人)併服或不併服龍膽瀉肝湯 (LDXGT, 3g/人，單一劑量)對其 Nalbuphine 血中濃度之影響(小圖為半對數座標)

表十二、Nalbuphine 於人類血漿中 LC-MS-MS 同日間之分析確效驗證結果

Concentration Spiked (ng/mL)	Concentrations Calculated (ng/mL)						Mean N=6	SD	CV (%)	Relative Error (%)
	N=6									
0.1 (LLOQ)	0.111	0.104	0.3104	0.104	0.102	0.104	0.105	0.003	2.98	4.83
0.3 (LQC)	0.292	0.29	0.279	0.287	0.283	0.285	0.286	0.047	1.65	4.67
40 (MQC)	37.4	42.9	42	38.2	37.7	37	39.2	2.56	6.54	2
80 (HQC)	81.9	74.5	80.4	74.1	75.2	73.3	76.57	3.63	4.75	4.29

表十三、健康受試者口服 Nalbuphine 併服或不併服龍膽瀉肝湯(LDXGT, 3g/人，單一劑量)對受試者 Nalbuphine 血中濃度之藥動參數影響

PK parameter	A:Nubain 66 mg Oral, control (n=8)			B:Nubain 66 mg Oral with LDXGT (n=8)			B/A
<u>C_{max}</u> (ng/mL)	28.59	±	10.69	44.96	±	16.55	1.57*
<u>T_{max}</u> (hr)	0.89	±	0.95	0.70	±	0.20	0.79
<u>AUC_t</u> (hr*ng/mL)	122.21	±	60.90	151.99	±	50.22	1.24*
<u>AUC_{0-∞} obs</u> (hr*ng/mL)	135.18	±	65.86	161.01	±	50.98	1.19
<u>λ_z</u> (1/hr)	0.14	±	0.09	0.16	±	0.07	1.17
<u>HL_{λz}</u> (hr)	7.09	±	4.01	4.86	±	1.91	0.69
<u>MRT_{0-∞} obs</u> (hr)	9.11	±	2.40	7.14	±	1.66	0.78
<u>Cl_{F obs}</u> (L/hr)	622.46	±	356.20	467.99	±	214.53	0.75*
<u>V_{z F obs}</u> (L)	6442.50	±	5609.23	3571.20	±	2912.36	0.55
<u>C_{max}/D</u> (ng/mL)	0.43	±	0.16	0.68	±	0.25	1.57*
<u>AUC_{0-∞}/D</u> (hr*ng/mL*mg)	2.05	±	1.00	2.44	±	0.77	1.19
<u>AUC_{0-∞} % Extrap obs</u> (%)	9.68	±	5.30	6.05	±	3.39	0.63