

發行日期：2024 年 1 月 25 日發行

發行人：吳明賢

台灣醫學編輯委員會

主任委員：黃天祥

主編：楊榮森

副主編：梁繼權

編輯委員：

王振泰、李苑玲、李龍騰、林居正  
林慧玲、邱浩彰、高嘉宏、張媚  
曹永魁、陳人豪、陳美州、黃秀芬  
蔡甫昌、鄧麗珍、賴逸儒、蘇大成  
(依姓氏筆畫順序排列)

發行所：臺灣醫學會

地址：台北市常德街一號景福館三樓

電話：(02) 2331-0558 ext.15

傳真：(02) 2389-6716

網址：<http://www.fma.org.tw>

電子郵件：[fma@fma.org.tw](mailto:fma@fma.org.tw)

印刷所：龍虎電腦排版(股)公司

地址：新北市中和區建一路 7 號 2 樓

電話：(02) 8221-8866

◎本刊版權所有，未經許可不得任意轉載  
或以任何方式摘錄

◎中華郵政台北誌字第 274 號執照登記為  
雜誌交寄

◎郵政劃撥帳戶：臺灣醫學會

帳號：14868233

臺灣醫學會會員全年訂費 1000 元

非臺灣醫學會會員全年訂費 1500 元

零售每本 300 元

◎海外訂閱全年費用美金 100 元

## 目錄

### 原著

- 末期腎臟病病人接受預先腹膜透析植管的成效  
黃琪峰、林承勳 ..... 1
- 以混成式教學策略提升護理師協助氣管插管流程之正確率  
柳郁雯、陳盈如、吳佳燕、溫慧敏、王至弘 ..... 10
- 住院對中高齡者日常生活功能表現與復健介入影響  
黃意雯、張棋興、鄭弘裕、吳育儒、吳慧芬、陳家慶 ..... 21

### 特輯：癢的生理機轉及治療進展

特輯主編：李志宏

- 緒言 李志宏 ..... 30
- 神經生物學的新發現與轉譯醫學的臨床應用在癢治療的新進展  
謝松蒼 ..... 32
- TRP 離子通道於致癢之角色 呂曜宇、翁浩睿 ..... 39
- 尿毒搔癢症的新進展 吳泓彥、柯孜如 ..... 48
- 皮膚致癢病生理機轉的新進展 顏育達、黃麗珊 ..... 55
- 皮膚搔癢治療新概念 周佑儒、陳志強 ..... 61

### 醫療品質專欄

- 執行分散式臨床試驗之倫理考量 蔡甫昌、胡家輝 ..... 68
- 降低麻醉術後恢復室病人口渴程度  
張珈瑜、許齡方、倪育涵、馮嘉瑩、楊季儒、趙安怡、蕭偉伶 81

### 專題報導

- 胚胎著床前染色體篩檢 (PGT-A) 在選擇性單一胚胎植入  
(e-SET) 所扮演的角色 黃莊彥、武國璋 ..... 93
- 全身震動訓練對於急性或亞急性中風患者於平衡能力及  
功能性結果之療效 潘冠碩、李旻昊、許博閔、嚴筱晴 ..... 100
- Jamovi 為適用於教育和研究使用的易用開源統計軟體  
辜美安、吳宜霖 ..... 112

### 圖像醫學專欄

- 一位心悸的病人 駱惠銘 ..... 119

通訊積分測驗題 ..... 122

Publisher : Ming-Shiang Wu

**Editorial Committee**

Chairman : Tien-Shang Huang

Editor in Chief : Rong-Sen Yang

Deputy Editor : Kai-Kuen Leung

**Board Members :**

Jann-Tay Wang

Yuan-Ling Lee

Long-Teng Lee

Jiu-Jeng Lin

Fe-Lin Lin Wu

Hou-Chang Chiu

Jia-Horng Kao

Mei Chang

Yong-Kwei Tsau

Jen-Hau Chen

Mei-Jou Chen

Shiu-Feng Huang

Daniel Fu-Chang Tsai

Lee-Jene Teng

I-Rue Lai

Ta-Chen Su

©Domestic Annual Subscription  
Rates

Member : NT\$1000

Non-Member : NT\$1500

Retail Price : NT\$300

©Overseas Annual Subscription

Rates : US\$ 100 (Air Mail)

Formosan Medical Association  
1, Chang-Te Street, Taipei, Taiwan  
Tel: +886-2-23310558 ext. 15  
Fax: +886-2-23896716  
Website: www.fma.org.tw  
E-mail: fma@fma.org.tw

# Formosan Journal of Medicine

## CONTENTS

### Original

- Outcomes of Stepwise Initiation of Peritoneal Dialysis in Patients with End-Stage Renal Disease  
*C.F. Huang, C.J. Lin* ..... 1
- Enhancing the Accuracy of Nurse Assistance in Tracheal Intubation Process Through Blended Teaching Strategies  
*Y.W. Liu, Y.R. Chen, C.Y. Wu, H.M. Wen, J.H. Wang* ..... 10
- Functional Trajectories of Middle Aged and Elderly Patients Admitted to Hospital and the Effect of Rehabilitation Treatment  
*Y.W. Huang, Q.X. Chang, H.Y. Cheng, Y.Z. Wu, H.F. Wu, J.C. Chen* ..... 21

### Special Topic: Update in the Pathophysiology of Itch Perception and Its Tailored Treatment

*Editor in Chief: Chih-Hung Lee*

- Introduction *C.H. Lee* ..... 30
- Itch Therapy Progress from New Discovery of Basic Neurobiology to Clinical Applications of Translational Medicine *S.T. Hsieh* ..... 32
- TRP Channels in the Pathophysiology of Itch *Y.Y. Lu, H.J. Weng* ..... 39
- Recent Advances in Uremic Pruritus *H.Y. Wu, M.J. Ko* ..... 48
- Recent Advances in the Mechanisms of Pruritus Transmission in Itchy Dermatitis *Y.T. Yen, L.S. Wong* ..... 55
- New Concept of Skin Pruritus Treatment *Y.J. Chou, C.C. Chen* ..... 61

### Quality Assurance of Medical Care

- Ethical Consideration in Conducting Decentralized Clinical Trials  
*D.F.C. Tsai, K.F. Foo* ..... 68
- Reducing Thirst Severity in Post-Anesthesia Patients at the Recovery Room  
*C.Y. Chang, L.F. Hsu, Y.H. Ni, C.Y. Feng, C.J. Yang, A. Chao, W.L. Hsiao* ..... 81

### Special Reports

- The Role of Preimplantation Genetic Testing for Aneuploidy (PGT-A) in the Elective Single Embryo Transfer (e-SET) *C.Y. Huang, G.J. Wu* ..... 93
- Efficacy of Whole-Body Vibration Training on Balance and Functional Outcomes in Patients with Acute or Subacute Stroke  
*G.S. Pan, M.H. Li, P.M. Hsu, H.C. Yen* ..... 100
- A User-Friendly, Open-Source Statistical Software “Jamovi” for Education and Research *M. Koo, Y.L. Wu* ..... 112

### Medical Image

- A Patient with Palpitation *H.M. Lo* ..... 119

- Quiz ..... 122

# 末期腎臟病病人接受預先腹膜透析植管的成效

黃琪峰<sup>1,2</sup> 林承叡<sup>1,2</sup>

**摘要：**根據 2021 年台灣腎臟病年報資料，2019 年腹膜透析發生率為 9.4%。然而，很少研究比較接受預先腹膜透析植管(stepwise initiation of peritoneal dialysis, SIPD)和傳統腹膜透析植管(conventional peritoneal dialysis, CPD)的結果。先前的研究報告中，與 CPD 組相比，SIPD 組腹膜透析相關腹膜炎、導管滲漏和導管出口部位感染的發生率較低。為了進一步探討兩組之間的比較，對接受腹膜透析治療的末期腎臟病病人進行了系統回顧。結果顯示，與 CPD 組相比，SIPD 組的腹膜炎發生率可降低 1.72 百人月，腹膜炎發生風險降低了 23%及導管滲漏的發生率可降低 5.13 百人月，導管滲漏發生的風險降低了 15%。因此，我們建議選擇腹膜透析治療的末期腎臟病病人應接受 SIPD，以降低腹膜透析導管置入相關併發症的風險。建議未來的研究應該評估 SIPD 與 CPD 的成本效益、住院時間和患者滿意度等方向探討，提升醫療照護品質。

**關鍵詞：**傳統腹膜透析植管，預先腹膜透析植管，腹膜炎，導管滲漏，系統性文獻回顧  
(台灣醫學 Formosan J Med 2024;28:1-9) DOI:10.6320/FJM.202401\_28(1).0001

## 前言

隨著醫療照護的進步與民眾生活習改變，使得全世界有慢性腎臟病的病人不斷增加[1]。2012 KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes)臨床治療指引中，定義慢性腎臟病(chronic kidney disease, CKD)為腎臟功能下降或腎臟結構細胞損害異常，且持續超過 3 個月以上，無論有無出現臨床症狀[2-4]。

慢性腎臟病的病因有病人本身慢性疾病造成，如：糖尿病、高血壓及尿酸高等，全身性免疫系統造成，如：紅斑性狼瘡或是使用藥物不當造成的腎臟損傷。腎臟功能可抽血檢驗與尿液檢查來評估，檢驗血中肌酸酐的濃度使用腎病飲食調整(modification of diet in renal disease, MDRD)公式，來估算腎絲球濾過率(glomerular filtration rate, GFR)與是否有蛋白尿來評估，不同天的 3 個尿液樣本中，有 2 個尿液樣本檢查出尿液白蛋白與肌酸酐比值大於 30 mg/g，則定義為有蛋白尿，蛋白尿

出現代表腎臟出現實質的損傷[5]。

慢性腎臟病病人會處於持續慢性發炎的狀態，會增加腎絲球和腎小管的纖維化，使腎功能逐漸變差，導致末期腎臟病(end stage renal disease, ESRD)及高死亡率的發生[6-8]。慢性腎臟病以腎絲球濾過率值(estimated GFR, eGFR)和蛋白尿嚴重度，分為第 1 期到第 5 期，如果腎絲球過濾率(eGFR)低於 10 ml/min/1.73m<sup>2</sup>，並伴隨有食慾差、噁心嘔吐、代謝性酸中毒、高血鉀症、肺水腫、尿毒性腦病變、尿毒性心包膜炎、尿毒性肋膜積水和尿毒性出血等尿毒症症狀時，則應開始接受腎臟替代治療[9-11]。

腎臟替代療法目前有血液透析(hemodialysis, HD)、腹膜透析(peritoneal dialysis, PD)和腎臟移植(kidney transplant)三種方式，其中，腎臟移植是最佳選擇。腎臟移植是把健康的腎臟移植到慢性腎臟病病人身上，取代原本腎臟的功能，提供作為移植的腎臟，來自於活體捐贈或腦死病人，在台灣，以遺體捐贈的腎臟比較多，但提供可移植腎臟來源太

<sup>1</sup> 馬偕紀念醫院腎臟內科，<sup>2</sup> 馬偕醫學院醫學系

受文日期：2023 年 3 月 9 日 接受日期：2023 年 6 月 9 日

通訊作者聯絡處：黃琪峰，馬偕紀念醫院腎臟內科，台北市中山區中山北路二段 92 號。E-mail: lincj@ms1.mmh.org.tw; gorge.huang@gmail.com

少，病人在等待移植前，仍需以血液透析(HD)或腹膜透析(PD)作為腎臟替代療法。

2021年台灣腎病年報的資料顯示，2019年新發透析患者使用腹膜透析比率為9.4%[4]。腹膜透析(PD)，又俗稱「洗肚子」，是經由腹膜透析導管注入透析藥水，使用自己的腹膜來替代腎臟功能，過濾去除體內的毒素及水份。與血液透析(HD)相比，腹膜透析發生低血壓的可能性較小，對水份、水果和蔬菜等的飲食限制較少[12-13]。

選擇腹膜透析治療的病人，需先透過手術於腹腔內植入腹膜透析導管，手術方式有傳統的腹部手術、腹腔鏡手術或經皮導管植入法，手術方式上，傳統的腹部或腹腔鏡手術，可直接看到腹膜透析導管的放置過程，與經皮導管植入法相比，經皮導管植入法有較高的腸穿孔風險，或導管位置不佳的情形。

在腹膜透析導管管理的時間上，有兩種不同的選擇，一種是傳統腹膜透析導管放置(conventional peritoneal dialysis, CPD)，另一種是預先腹膜透析植管(stepwise initiation of peritoneal dialysis, SIPD)。SIPD是指導管至少在開始腹膜透析治療前4週前預先放置，當病人出現尿毒症症狀，再將埋在皮下的外段管取出，形成出口，即可開始進行腹膜透析治療。SIPD在一些研究報告中指出，因需要另進行皮膚切口取出皮下導管，會增加傷口的感染情形，且因預先植管，導管放置時間較長，管路取出初次使用時，可能會出現導管功能障礙的情形，但與CPD相比，選擇SIPD的病人，導管相關的腹膜炎、導管出口部位感染及導管滲漏的情形較少發生，延長接受腹膜透析治療的時間，和觀察到更好的生活品質[14-17]。

這些研究中，SIPD組的優點多過於CPD組，SIPD應成為選擇接受腹膜透析的末期腎臟病人者，主要的腹膜透析導管的時機考量。但在臨床上，選擇SIPD導管的患病人並沒有增加，實務與病人說明過程中，病人多是擔心腹膜炎或傷口感染問題的發生。因此，我們進行系統性回顧文獻，來探討末期腎臟病病人接受預先腹膜透析植管的成效。

## 材料及方法

### 一. 文獻搜尋策略

根據PRISMA步驟進行[18-19]，搜尋了資料庫PubMed、Embase1990年到2020年中的文獻，以PICO建立搜尋的關鍵字，P：「腹膜透析」及「peritoneal dialysis」；I：「預先植管」、「stepwise」、「embedded」、「buried」及「initial」；O：「感染」、「導管滲漏」、「導管出口」、「catheter-related infections」及「catheter leakage」，以布林邏輯進行同義字、關鍵字單獨或合併進行檢索。

文獻納入條件為：(一)受試者為成年人(年齡在18到90歲之間)；(二)選擇腹膜透析治療的末期腎臟病病人；(三)任何病因或疾病導致的末期腎臟病病人。排除文獻納入條件為：(一)受試者年齡小於18歲或90歲以上。(二)選擇腹膜透析治療以外的腎臟替代療法的末期腎臟病病人；(三)研究與主題沒有關聯和沒有研究結果的。

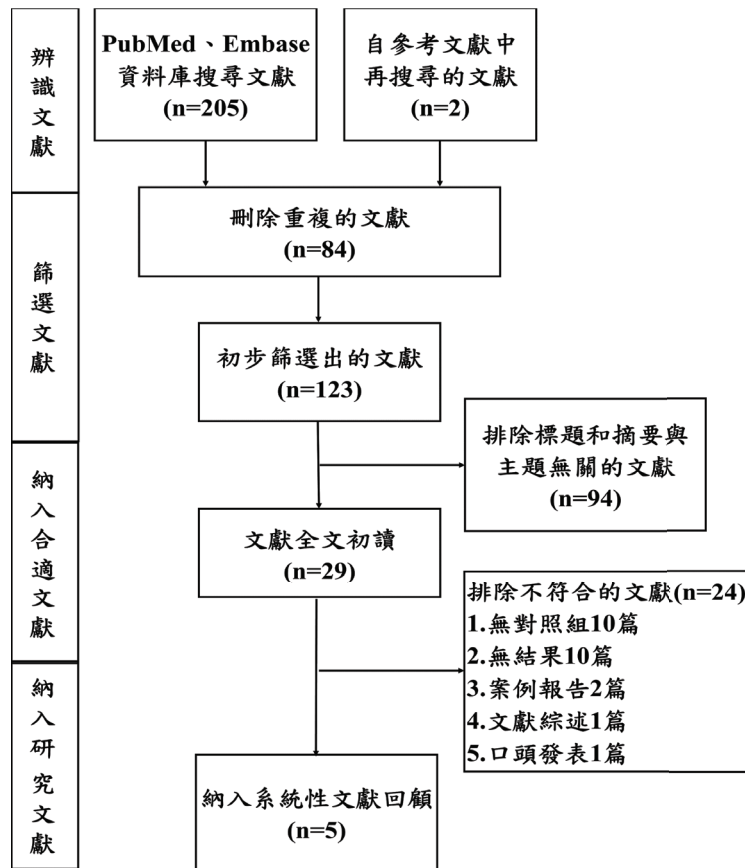
以EndNoteX9書目管理軟體輔助，匯入搜尋到的文獻，移除重複文獻，再依設定文獻納入與排除條件進行檢視，並將可納入文獻中的參考資料一起審閱，最後有5篇符合條件的文獻進入系統性文獻回顧，如圖一。

### 二. 文獻評讀

依PRISMA步驟進行文獻檢視，進入系統性文獻回顧的5篇文獻，均為世代研究(Cohort study)，由2位審閱者以紐卡索渥太華品質評價量表(Newcastle Ottawa Scale, NOS)，作為評估文獻品質工具。NOS量表以研究對象的選擇、可比較性及研究結果三個方向，來分別評價文獻的品質，共8題，採用星級量化原則，每個項目最多可以給予1顆星，在可比較性，最多可以給2顆星，滿分為9顆星。研究對象的選擇方面，以研究對象的代表性、對照組的選擇、對照組的定義與研究開始時研究對象沒有已發生的疾病來評價；在可比較性方面，以病例和對照組的可比較性做為評價；研究結果面向，以結果呈現、追蹤時間是否足夠及追蹤的完整性來評價。

星星數量化為得分，7-9分表示文獻研究的品質高，4-6分表示為高風險有偏差的研究，0-3分





圖一：依據 PRISMA 步驟進行文獻搜尋

表一：納入文獻紐卡索渥太華評價量表(Newcastle Ottawa Scale, NOS)

文 獻	研究對象選擇			研究開始研究對象沒有已發生的疾病	可比較性		研究結果	
	研究對象的代表性	對照組的選擇	對照組的定義		病例和對照組的可比較性	結果呈現	追蹤時間是否足夠	追蹤的完整性
Prischl(1997)[16] /澳大利亞	★	★	★	★	★	★	★	
Danielsson (2002)[20]/瑞典	★	★	★	★	★	★	★	★
Wu(2007)[21] /台灣	★	★	★	★	★	★	★	★
Burm(2010)[22] /葡萄牙	★	★	★	★	★	★	★	★
Tan(2020)[23] /澳大利亞	★	★	★	★	★	★	★	★

表示研究有偏差非常高的風險。2 位審閱者，若於評讀文獻過程中意見分歧，則與第 3 位審閱者討論核定文獻評價。5 篇進入系統性文獻回顧的文獻的 NOS 評價結果，如表一；將文獻以作者、發表年份、國家、研究設計、追蹤時間、樣本數與研究結果綜整列表，如表二。

並將研究中接受 SIPD、CPD 兩組病人，在腹膜炎、導管出口感染及管路滲漏的研究結果，使用風險差異來呈現。

## 結果

### 一. 研究屬性

符合進入系統性文獻回顧條件的 5 篇文獻，Newcastle Ottawa Scale 得分為 7~8 分，表示屬於高品質的研究，皆為世代研究，其中 3 篇文獻為前瞻性世代研究。5 個研究回溯追蹤的時間，追蹤時間 5 年的 2 篇、5.5 年的 1 篇、11.5 年的 1 篇及 20 年的 1 篇。研究間有些差異，如 Wu 等(2007)[21]的研究中有提到使用不同形狀的鵝頸導管(Swanneck Tenckhoff)或直長導管(Straight Tenckhoff)植入。在 Brum 等(2010)[22]的研究中有提到是否使用內視鏡開刀。

### 二. 文獻的基本屬性

5 篇研究國家分別為澳大利亞、瑞典、台灣及葡萄牙，研究共納入 903 位病人，其中 SIPD 組有 362 人，CPD 組有 541 人。研究結果中病人的平均年齡為 47.7~65.2 歲，男性占 41~65%，有糖尿病病人數占 27%，如表二。

### 三. 介入措施的成效

回顧文獻中發現，SIPD 病人發生管路感染的結果並無一致性。Prischl (1997)[16] 等的世代研究中，SIPD 病人的腹膜炎發生率是 0.28 百人月，但 CPD 病人發生率是 2.00 百人月。在 SIPD 病人導管出口感染發生率是 4.87 百人月，CPD 病人中是 0.57 百人月。在管路滲漏的部份，SIPD 病人沒有發生，CPD 病人中發生率 5.13 百人月。另外，文中有提到術後傷口血腫的發生，在 SIPD 組發生率是 3.54 百人月，CPD 組病人則沒有發生傷口血腫。

Danielsson 等(2002)[20]的研究中 SIPD 病人的

發生腹膜炎是 2.37 百人月，在 CPD 病人的發生腹膜炎是 3.36 百人月。研究中 SIPD 病人的發生導管出口感染發生率是 1.08 百人月。

Wu 等(2007)[21]的研究中 SIPD 病人的發生腹膜炎是 1.61 百人月，在 CPD 病人中 1.78 百人月；在導管出口感染的部份，SIPD 病人中發生率 0.59 百人月，CPD 病人中 0.52 百人月；研究中指出 SIPD 病人使用不同的管路植管，腹膜炎發生的件數也不同，使用鵝頸導管(swanneck tenckhoff)植管的病人，腹膜炎發生少於使用直長導管(straight tenckhoff)植管的病人；研究中使用 Kaplan Meier survival curve 存活分析統計部份，指出 SIPD 病人使用管路時間比 CPD 病人較長；在管路滲漏的部份，SIPD 病人沒有發生，CPD 病人中發生率 3.72 百人月。

Brum 等(2010)[22]的研究中，SIPD 病人中腹膜炎發生率 2.22 百人月，在 CPD 病人中是 2.00 百人月；在導管出口感染的部份，SIPD 病人中發生率是 1.67 百人月，CPD 病人中發生率 3.66 百人月；在管路滲漏的部份，SIPD 病人中發生率是 0.56 百人月，CPD 病人中發生率是 3.22 百人月。

Tan 等(2020)[23]的研究中，SIPD 病人中發生腹膜炎有 0.6 百人月，在 CPD 病人有 1.40 百人月；在導管出口感染的部份，SIPD 病人中發生率是 0.05 百人月，CPD 病人中 0.35 百人月；在管路滲漏的部份，SIPD 病人中發生率 0.49 百人月，CPD 病人中發生率 0.73 百人月。其內文中有提到 SIPD 組病人沒有發生術後傷口血腫情形，但 CPD 組病人，術後傷口血腫的發生率是 0.33 百人月。

SIPD 組比 CPD 組在腹膜炎發生的部份可減少至 23%、導管出口感染部份可減少至 8%及管路滲漏的部份可減少至 15%，如表三。

## 討論及建議

本研究是第 1 次系統性文獻回顧，評估腹膜透析病人使用預先植管組(SIPD)與傳統腹膜透析植管組(CPD)的成效與差異。結果顯示，SIPD 組導管滲漏的風險降低，導管相關性腹膜炎的風險也有降低。SIPD 組導管出口感染的發生的個案數，與 CPD 組相比也有下降的趨勢。

表二：末期腎臟病人接受腹膜透析預先植管的成效文獻分析

作者(年份) /國家	研究設計 /追蹤時 間	樣本數	性別 男性百分 比(%)	年齡(歲) 平均值(標準差) /平均值(範圍)	糖尿病 百分比 (%)	研究結果				NOS Score	證據 等級
						腹膜炎 發生率 (每人年)	導管出口感 染發生率 (每人年)	導管滲漏 發生率 (每人年)	CPD		
Prischi(1997)[16] /澳大利亞	前瞻性世 代研究 /5年	52人 (SIPD:26, CPD:26)	SIPD:65% CPD:58%	SIPD: 52.3(17.4) CPD: 48.9(16.3)		SIPD: 0.036 CPD: 0.24	SIPD: 0.58 CPD: 0.07	SIPD: 0 CPD: 0.615		7	2b
Danielsson(2002) [20]/瑞典	前瞻性世 代研究 /5年	60人 (SIPD:30, CPD:30)	SIPD:60% CPD:53%	SIPD: 54.6(32-80) CPD: 60.8(31-76)	SIPD:27 CPD:30	SIPD: 0.284 CPD: 0.403	SIPD: 0.129 CPD: 0			8	2b
Wu(2007)[21] /台灣	前瞻性世 代研究 /5.5年	214人 (SIPD:59, CPD:155)	SIPD:41% CPD:37%	SIPD: 55(13.86) CPD: 59.37(15.8)	SIPD:27 CPD:35	SIPD:0.193 CPD: 0.214	SIPD: 0.07 CPD: 0.061	SIPD: 0 CPD: 0.447		8	2b
Brum(2010) [22]/葡萄牙	回溯性世 代研究 /20年	467人 (SIPD:180, CPD:287)	SIPD: 53.6% CPD:N/A	SIPD: 47.7(13.86) CPD:N/A		SIPD: 0.267 CPD: 0.24	SIPD: 0.2 CPD: 0.439	SIPD: 0.067 CPD: 0.387		8	2b
Tan(2020)[23] /澳大利亞	回溯性世 代研究 /11.5年	110人 (SIPD:67, CPD:43)	SIPD:63% CPD:56%	SIPD: 65.2(24.4-91.6) CPD: 65(35.6-86.9)		SIPD: 0.072 CPD: 0.168	SIPD:0.006 CPD: 0.042	SIPD: 0.058 CPD: 0.088		8	2b

註: SIPD:腹膜透析預先植管; CPD:傳統腹膜透析植管

表三：SIPD 組和 CPD 組在腹膜炎、導管出口感染及管路滲漏的風險差異

作者(年份) /研究結果	Prischl(1997) [16]	Danielsson(2002) [20]	Wu(2007) [21]	Brum(2010) [22]	Tan(2020) [23]
腹膜炎 發生率(%)	SIPD:4 CPD:27	SIPD:37 CPD:40	SIPD:37 CPD:25	SIPD:9 CPD:8	SIPD:13 CPD:23
風險差, RD(%)	-23	-3	12	1	-10
導管出口感染 發生率(%)	SIPD:38 CPD:8	SIPD:17 CPD:0	SIPD:14 CPD:7	SIPD:7 CPD:15	SIPD:1 CPD:7
風險差, RD(%)	30	17	7	-8	-6
導管滲漏 發生率(%)	SIPD:0 CPD:15		SIPD:0 CPD:3	SIPD:2 CPD:13	SIPD:3 CPD:7
風險差, RD(%)	-15		-3	-11	-4

註: RD: Risk difference

與 CPD 組相比，SIPD 組的導管滲漏可減少至 15%，SIPD 組傷口癒合良好。傷口癒合受多種因素的影響，包括腎功能如血尿素氮指數和其他尿毒症毒素[24-25]。眾所周知，慢性腎病後期會有高血尿素氮、肌酸酐和促進發炎因子，如白血球介素-1(interleukin-1 beta, IL-1 $\beta$ )，會減少細胞增生與血管增生，使傷口癒合延遲。造成傷口癒合不良還有其他因素，如高齡、肥胖、生長遲緩、糖尿病、抽菸、貧血及營養不良等。腎絲球過濾率與血清白蛋白指數會影響傷口癒合而導致導管功能不良[11]。在慢性腎臟病後期，提早預先放置腹膜透析管，傷口癒合會更好，能減少腹膜透析病人導管滲漏的問題。

腹膜透析導管相關性腹膜炎，是腹膜透析病人中最常出現、最嚴重的併發症，除了需停止腹膜透析改為血液透析。在之前的文獻中，腹膜透析導管相關腹膜炎的發生，有 2.5%會導致病人死亡[26-28]。腹膜透析導管相關性腹膜炎發生時，需要住院接受治療約 5 到 7 天；近年來，腹膜透析導管相關性腹膜炎的年發生率降低[28]。

在本系統性文獻回顧中，SIPD 組的腹膜炎發生率低於 CPD 組，可能是因為納入研究的國家，有各自不同的生活文化和氣候條件等因素。但文獻回顧中沒有呈現出，病人腹膜透析開始時的訓練時間、使用腹膜透析方式，如全自動腹膜透析(automated peritoneal dialysis, 簡稱 APD)或連續性可攜帶式腹膜透析(continuous ambulatory peritoneal dialysis, 簡稱 CAPD)及治療時所使用透析液，如

品名、濃度等內容。有糖尿病史的腹膜透析病人會增加感染風險[29]。在 Badri M. Shrestha (2018)等統合分析中，不同的手術方式，在腹膜炎等感染性併發症的發生率上無顯著差異[30]。SIPD 組的傷口癒合好，進入腹腔的微生物少，使發生腹膜炎的機率減少。

在 Prischl (1997)[16]等研究中，SIPD 組的導管出口感染個案數高於 CPD 組。這結果可能是由於手術過程及技術不成熟，或 SIPD 管路要外拉形成出口時，發生導管出口感染[15]。其他可能的因素包括個人衛生狀況、醫療中心提供相關醫療服務及治療、醫療相關監測的系統不同、經驗性使用抗生素軟膏(mupirocin)，及不同醫療中心的導管相關感染的標準照護流程[31]。導管出口感染的最主要原因，可能是術後產生血腫和傷口照護不好。

本研究的優勢是第 1 篇系統性文獻回顧看 SIPD 組和 CPD 組的成效研究，之前的系統性回顧及統合分析，主要是關於手術方法對感染併發症的影響。本研究的限制是文獻數量少及都不是隨機的試驗，且來自不同的國家和文化。文獻中沒有提到住院天數的差異，成本費用的改善及病患的滿意度。最後，我們需要再進一步研究中，獲得更多證據，比較這兩組之間的導管出口感染、預先植管放置時間及其他相關因子。

## 結論

本研究結果顯示腹膜透析病人植管的時間，



選擇預先植管(SIPD)會比傳統腹膜透析導管(CPD)降低腹膜炎、導管滲漏等情形發生。當末期腎臟病人選擇進行腹膜透析治療作為腎臟替代療法,建議病人可選擇進行預先腹膜透析植管(SIPD),以減少併發症發生及降低感染發生率,進而提高醫療照護品質。

隨著醫療資訊的發達進步,及以病人為中心的臨床醫療執行過程推動,病人在決定任何醫療決策時,能獲得更多實證醫療結果的資訊,做出符合自己的選擇。近 2 年因受 Covid-19 疫情影響,醫院相關感控措施、業務運作的人力考量等因素,原需至手術室執行的腹膜透析植管手術,經醫師評估與解釋後,開始床邊經皮腹膜透析導管植入術(per-cutaneous peritoneal dialysis catheter placement)的執行,期待未來有更多研究結果,來證實不同方式腹膜透析植管的效益。

## 聲明

本研究之利益衝突：無。知情同意：無。受試者權益：無人體或動物實驗。

## 參考文獻

1. Carney EF. The impact of chronic kidney disease on global health. *Nat Rev Nephrol* 2020;16:251.
2. Levey AS, De Jong PE, Coresh J, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: A KDIGO controversies conference report. *Kidney Int* 2011;80:17-28.
3. Levey AS, Inker LA, Coresh J. "Should the definition of CKD be changed to include age-adapted GFR criteria?": Con: The evaluation and management of CKD, not the definition, should be age-adapted. *Kidney Intl* 2020;97:37-40.
4. 財團法人國家衛生研究院和台灣腎臟醫學會：2021 台灣腎病年報。台北，2021。
5. 台灣腎臟醫學會。http://www.ckd-tsn.org.tw/knowledge/index.php?tab\_name=chronic/ Accessed March 9, 2023.
6. Levey AS, Coresh J, Greene T, et al. Expressing the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clin Chem* 2007;53:766-72.
7. Akchurin OM, Kaskel F. Update on inflammation in chronic kidney disease. *Blood Purif* 2015;39:84-92.
8. Cobo G, Lindholm B, Stenvinkel P. Chronic inflammation in end-stage renal disease and dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2018;33(suppl\_3):iii35-iii40.
9. Mihai S, Codrici E, Popescu ID, et al. Inflammation-related mechanisms in chronic kidney disease prediction, progression, and outcome. *J Immunol Res* 2018;2018:2180373.
10. Ruggenenti P, Cravedi P, Remuzzi G. Mechanisms and treatment of CKD. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:1917-28.
11. NKF-DOQI clinical practice guidelines for peritoneal dialysis adequacy. National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 1997;30:S67-136.
12. Zemaitis MR FL, Katta S, Bashir K, Foris L. *Uremia*: StatPearls Publishing; 2020.
13. Menon MK, Naimark DM, Bargman JM, et al. Long-term blood pressure control in a cohort of peritoneal dialysis patients and its association with residual renal function. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:2207-13.
14. Jhamb M, Weisbord SD, Steel JL, et al. Fatigue in patients receiving maintenance dialysis: A review of definitions, measures, and contributing factors. *Am J Kidney Dis* 2008;52:353-65.
15. McCormick BB, Brown PA, Knoll G, et al. Use of the embedded peritoneal dialysis catheter: Experience and results from a North American Center. *Kidney Int Suppl* 2006;103:S38-43.
16. Prischl FC, Wallner M, Kalchmair H, et al.

- Initial subcutaneous embedding of the peritoneal dialysis catheter--A critical appraisal of this new implantation technique. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:1661-7.
17. Keskar V, Biyani M, Blew B, et al. Characteristics and outcomes of exit sites of buried peritoneal dialysis catheters: A cohort study. *Perit Dial Int* 2018;38:387-9.
  18. Crabtree JH, Burchette RJ, Siddiqi RA. Embedded catheters: Minimizing excessive embedment time and futile placement while maintaining procedure benefits. *Perit Dial Int* 2015;35:545-51.
  19. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *Syst Rev* 2021;10:89.
  20. Danielsson A, Blohmé L, Tranæus A, et al. A Prospective Randomized Study of the Effect of a Subcutaneously “Buried” Peritoneal Dialysis Catheter Technique versus Standard Technique on the Incidence of Peritonitis and Exit-Site Infection. *Peritoneal Dialysis International*. 2002;22:211-19.
  21. Wu CC, Su PF, Chiang SS; A Prospective Study to Compare Subcutaneously Buried Peritoneal Dialysis Catheter Technique with Conventional Technique. *Blood Purification* 2007;25:229-32.
  22. Brum S, Rodrigues A, Rocha S, et al. Moncrief–Popovich technique is an advantageous method of peritoneal dialysis catheter implantation, *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2010;25: 3070-5.
  23. Tan R, Weng W, Raymond WD, et al. Outcomes in buried versus non-buried peritoneal dialysis catheters: A retrospective cohort study. *The Journal of Vascular Access*. 2021;22:254-60.
  24. Deeks JJ. Systematic reviews of evaluations of diagnostic and screening tests. *BMJ* 2001;323:157-62.
  25. Maroz N, Simman R. Wound healing in patients with impaired kidney function. *J Am Coll Clin Wound Spec* 2013;5:2-7.
  26. Maroz N. Impact of renal failure on wounds healing. *J Am Coll Clin Wound Spec* 2016; 8:12-3.
  27. Crabtree JH, Burchette RJ. Peritoneal dialysis catheter embedment: Surgical considerations, expectations, and complications. *Am J Surg* 2013;206:464-71.
  28. Marshall MR. A systematic review of peritoneal dialysis-related peritonitis rates over time from national or regional population-based registries and databases. *Perit Dial Int* 2022;42:39-47.
  29. Sahlawi MA, Wilson G, Stallard B, et al. Peritoneal dialysis-associated peritonitis outcomes reported in trials and observational studies: A systematic review. *Perit Dial Int* 2020;40:132-40.
  30. Rodríguez-Carmona A, Pérez-Fontán M, López-Muñiz A, et al. Correlation between glycemic control and the incidence of peritoneal and catheter tunnel and exit-site infections in diabetic patients undergoing peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2014; 34:618-26.
  31. Shrestha BM, Shrestha D, Kumar A, et al. Advanced laparoscopic peritoneal dialysis catheter insertion: Systematic review and meta-analysis. *Perit Dial Int* 2018;38:163-71.

# Outcomes of Stepwise Initiation of Peritoneal Dialysis in Patients with End-Stage Renal Disease

Chi-Feng Huang<sup>1,2</sup>, Cheng-Jui Lin<sup>1,2</sup>

**Abstract:** According to the 2021 annual report on kidney disease in Taiwan, the incidence of peritoneal dialysis in 2019 was 9.4%. However, few studies have compared the outcomes of systematic initiation of peritoneal dialysis (SIPD) and conventional initiation of peritoneal dialysis (CPD). Previous studies have reported that the incidence of PD-related peritonitis, catheter leakage, and exit site infections was lower in the SIPD group compared to the CPD group. To further explore the comparison between the two groups, a systematic review was conducted in end-stage renal disease patients who received peritoneal dialysis therapy. The results showed that compared with the CPD group, the incidence of peritonitis in the SIPD group was reduced by 1.72 hundred person-months, the risk of peritonitis was reduced by 23%, and the incidence of catheter leakage was reduced by 5.13 hundred person-months, and the risk of catheter leakage was reduced by 15%. Therefore, we suggest that end-stage renal disease patients who choose peritoneal dialysis should receive SIPD to reduce the risk of complications associated with catheter placement. Future studies should evaluate the cost-effectiveness, hospitalization duration, and patient satisfaction of SIPD versus CPD.

**Key Words:** conventional initiation of peritoneal dialysis, stepwise initiation of peritoneal dialysis, peritonitis, catheter leakage, systematic review.

(Full text in Chinese: Formosan J Med 2024;28:1-9)

DOI:10.6320/FJM.202401\_28(1).0001

---

<sup>1</sup>Department of Nephrology, MacKay Memorial Hospital; <sup>2</sup>Department of Medicine, MacKay Medical College, Taipei, Taiwan.

Received: March 9, 2023

Accepted: June 9, 2023

Address correspondence to: Chi-Feng Huang, Department of Nephrology, MacKay Memorial Hospital, No. 92, Sec. 2, Zhongshan N. Rd., Zhongshan Dist., Taipei, Taiwan. E-mail: linej@ms1.mmh.org.tw; gorge.huang@gmail.com

# 以混成式教學策略提升護理師協助氣管插管流程之正確率

柳郁雯<sup>1</sup> 陳盈如<sup>1</sup> 吳佳燕<sup>2</sup> 溫慧敏<sup>2</sup> 王至弘<sup>1</sup>

**摘要：**急救復甦品質與是否能拯救病人生命息息相關，在大部份急救過程中，建立適當氣道是最重要的。新冠疫情期間，混成式學習被廣泛用來設計護理課程，利用多元教學策略確保學習連貫，維持學習成效。經現況分析發現護理師協助氣管插管流程平均正確率為 41.7%，顯示對流程非常不熟悉。主要因為缺乏知能課程、無稽核機制、用物不齊全、對流程不熟悉、信心不足。透過在職教育課程、錄製教學影片、製作流程圖、規劃醫材置放處、發展技術評核表等方式，將護理師協助氣管插管流程平均正確率由 41.7% 提升至 86.8%。另外，自我效能平均分數由 18.1 分提升至 24.8 分。本專用應用混成式教學模式的優勢提升護理師對氣道評估及氣管插管處置之知能，同時增加對協助氣管插管流程之信心。

**關鍵詞：**混成式學習，多元教學策略，氣道處置，護理在職教育，自我效能

(台灣醫學 Formosan J Med 2024;28:10-20) DOI:10.6320/FJM.202401\_28(1).0002

## 前言

臨床上若未即時辨識出呼吸衰竭症狀，病人將面臨風險，甚至發生心臟驟停；若無法於心臟驟停 4 分鐘內提供氣道處置，則將對腦部造成不可逆傷害，嚴重將導致死亡。確保適當的氣道為急救復甦重要的一環，沒有足夠的通氣與氧合，一切急救都是枉然[1]。氣道處置過程需要跨專業醫療人員參與，包括醫師、專科護理師、護理師及呼吸治療師等，醫療團隊的默契及有效溝通影響氣道處置成效。在醫師進行氣道處置當下，護理師扮演首要協助角色，若護理師缺乏氣道處置知能及技能，可能導致醫療團隊默契不佳，亦無法與其他醫療人員進行有效溝通，降低氣道處置效能，延遲氣道處置時間[2]。

於 2021 年 7 月至 2022 年 2 月觀察研究團隊之病房內發生數起高齡病人嗆咳，或因疾病惡化引起之呼吸衰竭，病房醫師判斷病人需要立即接受氣管插管處置時，護理師常發生氣管插管流程上有備

物遺漏或錯誤、備藥標示不清，易造成給藥錯誤；此外，護理師不熟悉氣管插管流程，常無法按照指令協助醫師，導致過程紊亂，因而延遲處置時間，影響病人安全。因此，冀望能透過此研究，提升護理師協助醫師進行氣管插管之知能及技能，減低因人員不熟悉造成的氣管插管處置過程疏失，與醫療團隊共同進行有效能的氣管插管流程分工，進而提升急救過程成功機率，維護病人安全。

## 材料與方法

### 一. 專業現況分析

#### (一) 單位簡介

本部為北部一醫學中心骨科醫學部，總床數 74 床，2021 年佔床率為 74.9%。以收治退化性關節炎需接受手術病人佔多數，其餘為創傷、腫瘤、脊椎或感染等問題造成的骨科疾患。護理人力配置：護理長 2 位、專科護理師 2 位及護理師 29 位。護理師臨床工作經驗 2 年以下有 8 人(27.6%)，2 年至 5 年有 6 人(20.7%)，6 年至 10 年有 6 人

國立臺灣大學醫學院附設醫院<sup>1</sup>骨科醫學部，<sup>2</sup>護理部

受文日期：2023 年 4 月 9 日 接受日期：2023 年 8 月 11 日

通訊作者連絡處：陳盈如，國立臺灣大學醫學院附設醫院骨科醫學部，臺北市中正區中山南路 7 號骨科醫學部。

E-mail: einstein1204@gmail.com



表一：護理師氣道評估及氣管插管處置知能調查(n=29)

題目	答對人數	正確(%)
1. 下列何者非氣管插管適應症？	12	41.3
2. 有關神經肌肉病變導致呼吸衰竭病理機轉之敘述，下列何者正確？	13	44.8
3. 有關以甦醒球進行正壓給氧次數(病人已恢復自主循環)，下列何者錯誤？	0	0
4. 以下有關快速誘導插管給藥策略，下列何者錯誤？	8	27.5
5. 關於氣管插管藥物，下列何者錯誤？	2	6.8
6. 有關環狀軟骨壓迫法(Sellick maneuver)的描述，下列何者錯誤？	12	41.3
7. 關於快速誘導插管，下列何者錯誤？	15	51.7
8. 確認病人氣管內管功能正常及位置適當的方式，下列何者錯誤？	6	20.6
9. 有關氣管插管(氣管內管尺寸及固定方式)，下列何者錯誤？	23	79.3
10. 關於氣管插管處置之團隊資源管理，下列何者錯誤？	22	75.8
平均答對率(%)		38.9

(20.7%)，10年至20年有2人(6.9%)，20年以上有7人(24.1%)；護理能力進階，N0有10人(34.5%)，N1有2人(6.9%)，N2有7人(24.1%)，N3有10人(34.5%)。

經查證本院護理進階相關在職教育及評核內容，並無要求病房護理師接受氣管插管知能與技能(以下簡稱氣管插管知能)訓練，病房亦無相關技術稽核。病房護理師僅需於新進人員課程，接受基本救命術(basic life support, BLS)訓練4小時，且之後每2年參加1次；但BLS課程內容並無涵蓋氣道評估及氣管插管知能訓練。在29位護理師中，僅有1位曾經參與高級心臟救命術(advanced cardiac life support, ACLS)課程，並因此課程接受氣管插管知能訓練；本院專科護理師皆需接受ACLS訓練，且3年更新1次ACLS證照。

## (二) 護理師協助醫師執行氣管插管現況

遇到呼吸衰竭病人，會先由原醫療團隊進行氣道評估及氣管插管，若遇到困難插管情形，會依照作業程序照會麻醉科或耳鼻喉科協助氣道處置。2位專科護理師均有急重症經驗，故在平日白天，多由專科護理師協助醫師進行氣管插管過程，護理師則負責氣管插管備物及備藥；於夜間或假日，護理師則需協助醫師完成整個氣管插管過程。

於2022年3月1日至3月30日期間，訪談5位年資10年內之護理師，有4位表示從未接受氣管插管知能之在職教育訓練，也從未實際協助醫師

執行氣管插管；其中1名護理師表示遇到幾次病人呼吸衰竭，因對氣管插管流程不熟悉，在過程中感到慌亂，沒有信心擔任協助的角色。訪談2位護理師、2位專科護理師及1位住院醫師，瞭解護理師未能適當協助氣管插管的原因包括：無法識別瀕臨呼吸衰竭的徵象及症狀、對氣管插管備物或備藥不熟悉、對氣管插管流程不熟悉及不會固定氣管內管等。另外，病房急救車雖有置放氣管插管用物，但並未集中在同一層抽屜，護理師常因為慌亂遺漏備物。

## (三) 護理師氣管插管知能程度及流程正確率調查

為瞭解護理師氣管插管知能程度、流程正確率及自我效能，研究小組依據醫院標準作業流程及實證文獻，擬訂氣管插管知能問卷、氣管插管流程技能檢核表，及協助氣管插管自我效能量表，邀請臨床實務專家進行專家效度檢定；專家包括麻醉科醫師2位、外科重症醫師1位、外科重症專科護理師1位及骨科專科護理師1位共同修訂內容。

於2022年4月1日至5月31日期間，以氣管插管知能問卷評估29位護理師知能程度；調查結果顯示(表一)：護理師氣道評估及氣管插管處置知能平均答對率為38.9%，以「有關以甦醒球進行正壓給氧次數」正確率0%為最低，「氣管插管藥物」正確率僅為6.8%次之及「確認氣管內管功能及位置」正確率為20.6%；測驗顯示多數題項答題正確率偏低，顯示多數護理師缺乏氣管插管相關知能。

表二：護理師氣管插管流程正確率調查(n=29)

題目	答對人數	正確率(%)
1. 執行病人辨識	1	3.4
2. 確認病人禁食時間大於 4 小時，有鼻胃管者先反抽胃容物至幾近無量，並接上引流袋	1	3.4
3. 氣管插管用物準備	17	58.6
4. 選擇適當尺寸氣管內管	8	27.5
5. 正確組裝喉頭鏡葉片及喉頭鏡，並檢查亮度	16	55.1
6. 氣管插管藥物準備及清楚標示	16	55.1
7. 聯絡呼吸治療師準備呼吸器	2	6.8
8. 留置周邊靜脈導管，並確認通暢	4	13.7
9. 正確姿勢擺位	4	13.7
10. 雙手約束適當	0	0
11. 生命徵象監視器朝向插管醫師及協助醫療人員可見觀察區	13	44.8
12. 給藥時，雙人覆誦藥名、劑量、時間	19	65.5
13. 給予氧氣面罩及進行 Ambu Bagging，打開氣道方式正確	17	58.6
14. 遞物(氣管內管、喉頭鏡)方向正確	22	75.8
15. 協助抽吸口鼻分泌物	25	86.2
16. 以 20mL 空針施打 10mL 空氣使氣管內管氣囊充飽，固定氣管內管	17	58.6
17. 立即進行 Ambu Bagging 通氣，聽診確認氣管內管位置，並能說出至少 2 種確認氣管內管位置的方式	20	68.9
18. 隨時注意生命徵象，護理師可立即回報醫師異常警訊	21	72.4
19. 若氣管插管失敗，移除氣管內管前，需以 20mL 空針抽出氣管內管氣囊空氣，馬上給予氧氣面罩及進行 Ambu Bagging 通氣給氧	14	48.2
20. 若氣管插管失敗時，能協助插管醫師聯絡麻醉科或耳鼻喉科醫師，並能說出困難插管之緊急照會方式	17	58.6
21. 協助抽痰及確認呼吸器運作正常	16	55.1
22. 正確固定氣管內管	5	17.2
23. 安排胸部 X 光檢查	0	0
24. 消毒氣管插管設備	9	31.0
25. 完成 timeout 表格、紀錄生命徵象、護理記錄及導管新增	19	65.5
平均正確率(%)		41.7

於 2022 年 4 月 1 日至 7 月 31 日期間，以氣管插管流程技能檢核表評估 29 位護理師協助氣管插管流程之正確率，結果顯示(表二)：護理師協助氣管插管流程平均正確率為 41.7%。以「雙手約束適當」及「安排胸部 X 光檢查」正確率 0% 為最低，「執行病人辨識」及「確認病人禁食時間大於 4 小時」正確率 3.4% 次之，「聯絡呼吸治療師準備呼吸器」正確率 6.8%；問卷結果顯示多數護理師對氣管插管流程非常不熟悉。

#### (四) 護理師協助氣管插管自我效能調查

為瞭解護理師協助醫師進行氣管插管之自我效能，於 2022 年 4 月 1 日至 5 月 31 日以協助氣管插管自我效能量表調查 29 位護理師，結果顯示整體平均分數為 18.1 分(表三)。以「氣管插管時，我能成為一位領導者，主動協調分配工作，並能隨時補足缺失」平均 14.2 分為最低、「氣管插管時，我能察覺生命徵象異常，且能隨時應變緊急狀況或求救」平均 18.4 分次之、「氣管插管時，我能接受別人賦予我的任務及正確執行」平均 20.2 分；由以上自我效能調查，結果顯示護理師對於協助執行氣

表三：護理師協助氣管插管流程自我效能調查(n=29)

題目	分數
1. 氣管插管時，我能隨時成為一位領導者，主動協調分配工作，並能隨時補足缺失	14.2
2. 氣管插管時，我能察覺生命徵象異常，且能隨時應變緊急狀況或求救	18.4
3. 氣管插管時，我能接受別人賦予我的任務及正確執行	20.2
4. 氣管插管時，我能適時回報工作進度，並立即提出問題	20.2
5. 院內針對氣管插管相關知能訓練充足，使我能熟練執行此項業務	17.8
總平均分數	18.1

註：本量表採李克特量表(Likert scale)五點量尺計分：1分為非常不同意、2分為不同意、3分為普通、4分為同意和5分為非常同意，滿分為25分。

管插管過程信心不足。

## 二. 問題及導因確立

由現況分析發現，造成護理師協助氣管插管流程正確率低的主要原因為：(一)政策：缺乏氣道評估及氣管插管知能訓練課程、缺乏協助氣管插管流程技術稽核機制；(二)設備：氣管插管用物擺放未集中，無法立即取得；(三)護理師：無法識別瀕臨呼吸衰竭的徵象及症狀、缺乏氣管插管相關知能、對氣管插管流程不熟悉、對協助執行氣管插管信心不足。

## 三. 研究目的

經由現況分析，護理師協助氣管插管流程平均正確率為41.7%；文獻指出新進護理師執行急救能力完整率應達86.7%以上[3]，與研究小組討論後，並考量骨科內特性及人員組成，設研究目的為護理師協助氣管插管流程正確率由41.7%提升至85%以上。

## 四. 文獻查證

### (一) 氣管插管知能及技能對臨床實務之重要性

急救復甦品質與是否能拯救病人生命息息相關，在大部份的急救過程中，建立適當呼吸道是最重要的，護理師應具體的急救復甦能力包括：維持呼吸道通暢及循環、初步評估及處置、團隊合作及有效溝通、異常心電圖判讀。呼吸道評估及協助氣管插管之知能與技能，不應只有急重症單位護理師需具備，一般病房護理師也應具備此知能，方能辨識瀕臨呼吸衰竭病人及即時協助醫師進行呼吸道處置[1,3,4]；臨床上常因醫療人員知能缺乏、團隊

默契不足、缺乏有效溝通及缺乏自信而影響急救復甦品質及病人安全[5]。護理師為醫療團隊重要的第一線照護人員，護理師的臨床實務能力，對病人安全及醫療照護品質影響甚劇，需深化護理師的教育訓練課程。

### (二) 護理師自我效能與臨床實務

自我效能被定義為通過認知、動機、情感和選擇等4個過程，來感知自己執行特定行為的能力[6]。人們對自我效能的感知越強，他們就會設定更高的目標並致力於實現這些目標[6]。有效的臨床護理實務培訓，應該建立在護理師的自我效能感上，這是護理執業獨立和勝任的關鍵因素[7,8]。護理師的臨床表現、課程完成和成就動機也取決於個人的自我效能感[8,9]。自我效能感高的學員，往往會避免導致過去失敗的情況；因此，強烈的自我效能感和工作滿意度，能顯著提升護理師留任率[10]，且護理臨床實務自我效能和能力，對於提供優質醫療和確保病人安全至關重要[6]。

### (三) 運用混成學習模式提升護理專業能力

新冠疫情讓全球醫療院所面臨前所未有挑戰，包括在職教育訓練也受到影響，多所機構透過混成式學習(blended learning)優勢延續員工的培訓[11]。混成式學習同時結合遠距、線上與實體學習方式，利用不同學習方式確保學習連貫，學習者能審視個人學習狀態，反覆複習課程內容，提升個人學習成效[11,12]。

混成式學習被廣泛用來重新設計護理教育課程，研究指出混成式學習能增強知能、自我效能、動機、態度和學員的感知能力，並提升溝通自我效能和更好的學習態度[7,13]。醫療人員的知能與技

表四：提升護理師協助氣管插管流程正確率之決策矩陣表

問題	對策擬定	重要性	可行性	效益性	總分	選定方案
缺乏氣道評估及氣管插管知能訓練課程	邀請麻醉科醫師實體授課，並錄製教學影片	25	25	25	75	V
	錄製協助氣管插管流程技術模擬教學影片	25	25	25	75	V
缺乏協助氣管插管流程技術稽核機制	每兩年一次氣管插管流程技術評核	25	25	19	69	V
	每年一次氣管插管流程技術，若不及格者扣績效	25	17	17	59	X
	新進人員在入職滿三個月後需考核氣管插管流程技術	25	25	17	67	V
氣管插管用物擺放零散，無法立即取得	於急救車內規劃氣管插管用物置放處	25	25	19	69	V
氣管插管用物不齊全	每天盤點一次急救車氣管插管用物及醫材到期日	25	19	17	61	V
	三班各盤點一次急救車氣管插管用物及醫材到期日	22	19	17	58	X
無法識別瀕臨呼吸衰竭的徵象及症狀	邀請麻醉科醫師實體授課，並錄製教學影片	25	25	25	75	V
缺乏氣管插管相關知能	邀請麻醉科醫師實體授課，並錄製教學影片	25	25	25	75	V
	錄製協助氣管插管流程技術模擬教學影片	25	25	25	75	V
對氣管插管流程不熟悉	依據院內標準作業流程製作氣管插管流程圖	25	25	25	75	V
	製作氣管插管藥物稀釋流程圖	25	25	25	75	V
對協助執行氣管插管信心不足	每年安排人員至急重症單位見習	15	10	17	42	X

能，會隨著時間逐漸生疏與淡忘[2]，但病人的狀況卻隨時在改變，即使接受過相關疾病照護訓練，若無反覆練習，仍會不熟悉照護流程。因此，計劃性、持續性的反覆教育訓練，能有效提升醫療人員專業知能與技能，亦能增加自信心，改變工作態度、提高照護品質[11]。

## 五. 解決辦法及執行過程

### (一) 解決辦法

研究小組成員包括 1 位主治醫師、2 位病房護理長及 2 位專科護理師，共 5 位成員。針對發現的主要原因進行討論，提出各種可能擬定改善對策，並依決策矩陣分析考量重要性、可行性及效益性進行評分(表四)。

### (二) 執行過程

研究執行期間為 2022 年 6 月 1 日至 12 月 31 日，依照計畫期、執行期及評值期 3 階段進行(表五)。

#### 1. 計劃期(2022 年 6 月 1 日至 7 月 31 日)

- (1) 規劃氣管插管在職教育課程(2022 年 6 月 1 日至 6 月 30 日)：邀請麻醉科醫師擔任「如何協助醫師進行氣道處理」課程講師，編輯課程內容包括辨識需要呼吸道支持及進階呼吸道的病人、辨識困難插管的病人、正確及有效的準備插管用物、瞭解快速誘導插管(rapid sequence intubation, RSI)在氣管插管病人的使用，及團隊合作的重要性。



表五：提升護理師協助氣管插管流程正確率之甘特圖

期別	工作項目	月份						
		6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月
計 劃 期	邀請麻醉科醫師實體授課，編輯課程教材	*						
	依據標準作業流程製作氣管插管流程圖	*						
	製作氣管插管藥物稀釋流程圖	*						
	撰寫協助氣管插管流程技術模擬教學影片腳本	*						
	錄製協助氣管插管流程技術模擬教學影片		*					
	製作教學影片 QR code		*					
	上傳教學影片至院內教育訓練系統		*					
	於急救車內規劃氣管插管用物置放處及盤點表	*						
	發展協助氣管插管流程技術評核表	*						
	制定新進護理師培訓及技術評核規範	*						
執 行 期	麻醉科醫師實體授課，並錄製教學影片			*				
	宣導氣管插管流程圖			*				
	宣導氣管插管藥物稀釋流程圖			*				
	宣導及請護理師閱覽院內教育訓練系統之教學影片			*				
	宣導及請護理師使用教學影片 QR code			*				
評 值 期	實地練習氣管內管固定方式				*	*		
	氣管插管知能調查						*	*
	協助氣管插管流程正確率調查						*	*
期	協助氣管插管自我效能調查						*	*
	檢討改善方案							*

- (2) 依據院內標準作業流程製作氣管插管流程圖：依據院內執行氣管插管標準作業流程製作流程圖，內容包括取得同意書、準備病人、Time out、bag-valve mask (BVM)通氣、執行給藥、氣管插管、確認位置及固定管路等，並將流程圖製作成圖卡懸掛在急救車旁。
- (3) 製作氣管插管藥物稀釋流程圖(2022年6月1日至6月30日)：準備氣管插管用物，委託院內教材組協助拍攝用物圖片，並編排流程圖及後製。以圖示法加強護理師對藥物稀釋之正確性，將已換算好的藥物劑量製成表格，在緊急情況下，可直接對照藥物稀釋表格抽取藥物，減少因混亂緊張造成的給藥錯誤，且可依照圖片快速取用所需藥物及醫材。
- (4) 撰寫協助氣管插管流程技術模擬教學影片腳本、錄製影片、上傳影片至院內教育訓練系統及製作教學影片 QR code(2022年6月1日至7月31日)：由1位骨科住院醫師、2位骨科專科護理師及1位骨科病房護理師共4名

成員拍攝約10分鐘之情境模擬教學影片。影片設定情境背景為：護理師在巡視病人的時候，發現病人意識不清，緊急請病房專科護理師進一步評估，並聯絡值班住院醫師執行氣管插管。角色任務為：值班住院醫師擔任小組長及現場指揮，1位護理師負責準備氣管插管用物及設備、1位專科護理師負責抽藥、給藥及緊急聯絡、1位專科護理師負責協助醫師BVM通氣給氧、清除口鼻分泌物、協助氣管插管及固定管路。

另外，於情境中模擬氣管插管失敗或遇到困難插管時的解決方式，維持BVM通氣給氧，並盡快聯繫麻醉科或耳鼻喉科協助氣道處理。情境模擬影片教學目標包括氣管插管時的任務分配、有效溝通、團隊合作及困難排除，委託院內教材組協助拍攝、剪輯及後製。上傳後製完成之情境模擬教學影片至院內教育訓練系統，將教學影片製成QR code，並存放在單位社群軟體記事本，提供護理師

- 隨時掃描觀看，增加護理師學習的可近性。
- (5) 急救車內規劃氣管插管用物置放處及盤點表(2022年6月1日至6月30日)：於急救車內放置氣管插管醫材包括喉頭鏡、葉片、氣管內管通條、兩種型號氣管內管、口咽呼吸道、鼻咽呼吸道、壓舌板、潤滑劑、袋瓣罩甦醒球及氧氣面罩等，並製作盤點表，避免用物不齊全或醫材過期。
  - (6) 發展協助氣管插管流程技術評核表(2022年6月1日至6月30日)：依據院內標準作業流程發展協助氣管插管流程技術評核表，邀請1位外科重症醫師、1位麻醉科醫師及1位外科重症專科護理師共同檢視及修正流程技術評核表，再請骨科病房護理長增設為單位技術評核項目。
  - (7) 制定新進護理師培訓及技術評核規範(2022年6月1日至6月30日)：將「如何協助醫師進行氣道處理」教學影片及協助氣管插管流程模擬教學影片列入單位新進護理師培訓項目，新進護理師需在到職3個月內完成閱覽2部教學影片，並於線上測驗完成氣管插管知能測驗前後測，再由專科護理師以氣管插管流程技能檢核表，評核新進護理師協助氣管插管流程正確率。
2. 執行期(2022年8月1日至10月31日)
    - (1) 舉辦在職教育：由研究小組在2個骨科病房會議宣導此次研究目的及重要性，同時釐清護理師疑問。麻醉科醫師實體講授「如何協助醫師進行氣道處理」，同步錄製成教學影片，並將影片上傳至院內教育訓練系統，讓無法參與實體課程的護理師，能利用其他時間完成線上課程；另外，每1位護理師或新進人員均能利用線上課程反覆學習。
    - (2) 宣導氣管插管流程圖及氣管插管藥物稀釋流程圖：在病房會議宣導流程圖，將製作好的流程圖卡懸掛在兩個病房急救車上，提供護理師在氣管插管備物及藥物稀釋時，有圖示卡可以參考，降低備物遺漏、錯誤，並提升給藥安全。
    - (3) 宣導及請護理師，閱覽院內教育訓練系統之教學影片，及使用教學影片 QR code：於2022

年8月1日至10月31日，請單位護理師皆需至院內教育訓練系統完成閱覽「如何協助醫師進行氣道處理」教學影片及協助氣管插管流程模擬教學影片，並提醒可隨時使用存在單位社群軟體記事本之教學影片 QR code，複習氣管插管知能。

- (4) 實地練習氣管內管固定方式：專科護理師以氣管插管教具，向護理師示範氣管內管固定方式；於2022年10月1日至10月31日期間，研究小組成員一對一協助護理師以氣管插管教具回覆示教，並同時調整技能及回饋氣管內管固定注意事項。

### 3. 評值期(2022年11月1日至12月31日)

於2022年11月1日至12月31日期間，以氣管插管知能問卷、氣管插管流程技能檢核表及協助氣管插管自我效能量表，進行成效評值，對2個骨科病房29位護理師後測評核，將前後測資料分析比較，檢討改善措施。

## 結果評值

氣道評估及氣管插管處置知能：護理師氣道評估及氣管插管處置答對率由38.9%提升至86.8%，其中提升最多的題項依序為：「氣管插管藥物」由6.8%提升至93.1%；其次為「確認氣管內管功能及位置」由20.6%提升至96.5%；第三為「有關以甦醒球進行正壓給氧次數」由0%提升至68.9%(表六)。

- 一. 協助氣管插管流程正確率：護理師協助氣管插管流程平均正確率由41.7%提升至86.8%(表七)，已達研究目標。
- 二. 附加效益：經由研究措施介入，護理師協助氣管插管自我效能平均分數由18.1分提升至24.8分(表八)。訪談多位護理師，護理師自覺比起未接受相關培訓課程前，較能知道如何協助醫師執行氣道處置，也對參與急重症訓練產生意願。

## 結論與討論

在新冠疫情期間，為延續骨科護理師培訓課

表六：護理師氣道評估及氣管插管處置知能前後測比較(n=29)

題目	答對率 (前測)	答對率 (後測)
1. 下列何者非氣管插管適應症？	41.3	100.0
2. 有關神經肌肉病變導致呼吸衰竭病理機轉之敘述，下列何者正確？	44.8	68.9
3. 有關以甦醒球進行正壓給氧次數(病人已恢復自主循環)，下列何者錯誤？	0	68.9
4. 以下有關快速誘導插管給藥策略，下列何者錯誤？	27.5	93.1
5. 關於氣管插管藥物，下列何者錯誤？	6.8	93.1
6. 有關環狀軟骨壓迫法(Sellick maneuver)的描述，下列何者錯誤？	41.3	62.0
7. 關於快速誘導插管，下列何者錯誤？	51.7	86.2
8. 確認病人氣管內管功能正常及位置適當的方式，下列何者錯誤？	20.6	96.5
9. 有關氣管插管(氣管內管尺寸及固定方式)，下列何者錯誤？	79.3	100.0
10. 關於氣管插管處置之團隊資源管理，下列何者錯誤？	75.8	100.0
平均答對率(%)	38.9	86.8

表七：護理師氣管插管流程正確率前後測比較(n=29)

題目	正確率 (前測)	正確率 (後測)
1. 執行病人辨識	3.4	68.9
2. 確認病人禁食時間大於 4 小時，有鼻胃管者先反抽胃容物至幾近無量，並接上引流袋	3.4	68.9
3. 氣管插管用物準備	58.6	86.2
4. 選擇適當尺寸氣管內管	27.5	68.9
5. 正確組裝喉頭鏡葉片及喉頭鏡，並檢查亮度	55.1	89.6
6. 氣管插管藥物準備及清楚標示	55.1	100
7. 聯絡呼吸治療師準備呼吸器	6.8	68.9
8. 留置周邊靜脈導管，並確認通暢	13.7	89.6
9. 正確姿勢擺位	13.7	79.3
10. 雙手約束適當	0	79.3
11. 生命徵象監視器朝向插管醫師及協助醫療人員可見觀察區	44.8	72.4
12. 給藥時，雙人覆誦藥名、劑量、時間	65.5	79.3
13. 給予氧氣面罩及進行 Ambu Bagging，打開氣道方式正確	58.6	79.3
14. 遞物(氣管內管、喉頭鏡)方向正確	75.8	97.5
15. 協助抽吸口鼻分泌物	86.2	100.0
16. 以 20mL 空針施打 10mL 空氣使氣管內管氣囊充飽，固定氣管內管	58.6	82.7
17. 立即進行 Ambu Bagging 通氣，聽診確認氣管內管位置，並能說出至少 2 種確認氣管內管位置的方式	68.9	100.0
18. 隨時注意生命徵象，護理師可立即回報醫師異常警訊	72.4	100.0
19. 若氣管插管失敗，移除氣管內管前，需以 20mL 空針抽出氣管內管氣囊空氣，馬上給予氧氣面罩及進行 Ambu Bagging 通氣給氧	48.2	100.0
20. 若氣管插管失敗時，能協助插管醫師聯絡麻醉科或耳鼻喉科醫師，並能說出困難插管之緊急照會方式	58.6	86.2

續表七：護理師氣管插管流程正確率前後測比較(n=29)

題目	正確率 (前測)	正確率 (後測)
21. 協助抽痰及確認呼吸器運作正常	55.1	100.0
22. 正確固定氣管內管	17.2	79.3
23. 安排胸部 X 光檢查	0	86.2
24. 消毒氣管插管設備	31.0	75.8
25. 完成 timeout 表格、紀錄生命徵象、護理記錄及導管新增	65.5	100.0
平均正確率(%)	41.7	85.5

表八：護理師協助氣管插管流程自我效能前後測比較(n=29)

題目	前測	後測
1. 氣管插管時，我能隨時成為一位領導者，主動協調分配工作，並能隨時補足缺失	14.2	23.4
2. 氣管插管時，我能察覺生命徵象異常，且能隨時應變緊急狀況或求救	18.4	25.4
3. 氣管插管時，我能接受別人賦予我的任務及正確執行	20.2	24.6
4. 氣管插管時，我能適時回報工作進度，並立即提出問題	20.2	25.2
5. 院內針對氣管插管相關知能訓練充足，使我能熟練執行此項業務	17.8	25.6
總平均分數	18.1	24.8

程，減少人員群聚可能造成的疫情擴散風險，本研究應用混成式教學模式的優勢，結合實體課程、技能實體評值、線上情境模擬教學影片及線上測驗，最大程度降低面授課程時間。混成式教學模式能改善護理師協助氣管插管流程之正確性，並提升護理師對氣道評估及氣管插管處置之知能，同時增加護理師對協助氣管插管流程之信心。顯示人員經過適當教育培訓及回覆示教過程，可以增加對氣管插管流程的熟悉度，且提升人員的自我效能。

執行研究措施時大多護理師認為，病人呼吸衰竭在骨科病房發生率明顯較加護病房少，覺得不需要大費周張去完成相關知能培訓，甚至抗拒參與培訓課程，但經由研究小組與護理師溝通此研究目的之重要性，護理師方能配合參加課程訓練及完成課程評值。骨科病房護理長及總醫師大力支持，每次都親自與會討論且協助拍攝教學影片，認為改善氣管插管流程完整性甚為重要，醫療團隊在面對病人任何危急情境，不容許有人為疏失為重中之重，實為強大助力[14]。

在後續人員能力提升具體建議上，此研究無法直接由臨床情境實際觀察護理師協助氣管插管流程之真實情況，所以無法證實提升護理師之知

能，能否讓護理師在危急狀況下，進行有效溝通及團隊合作，所以建議在疫情緩和後，以實體情境模擬課程觀察，及提升醫療團隊面對氣道處置之能力[14]。亦可以訂定病房及急重症單位輪調制度，讓護理師可以有更多機會去接觸相關疾病及處置，方能提升氣道處置知能。

本研究以改善氣管插管流程完整性為主要目的，但高齡病人常有多重疾病及用藥，造成臨床照護複雜化，許多高齡病人可能發生的急症是需要被重視，例如：急性冠狀動脈疾病、腦出血、腦梗塞或手術引起的相關併發症等，未來仍需鼓勵護理師參加高齡照護訓練，或多元專科在職教育課程，深化臨床照護能力。

## 致 謝

本研究感謝本院骨科醫學部所有醫護同仁支持與配合，謹致上最深謝忱。

## 聲 明

本研究之利益衝突：無。知情同意：無。受試者權益：無人體或動物實驗。



## 參考文獻

1. Wilcox SR, Richards JB, Stevenson EK. Association between do not resuscitate/Do not intubate orders and emergency medicine residents' decision making. *J Emerg Med* 2020; 58:11-7.
2. Sankar J, Vijayakanthi N, Sankar MJ, et al. Knowledge and skill retention of in-service versus preservice nursing professionals following an informal training program in pediatric cardiopulmonary resuscitation: A repeated-measures quasiexperimental study. *Biomed Res Int* 2013; 2013:403415.
3. 楊芷茵、范圭玲、吳美華：運用高擬真情境模擬教學提升兒童加護病房新進護理師之急救能力品質。 *台灣醫學* 2019;23:84-96。
4. 鄭青青、張乃丹、林幼麗等：提昇神經內科病房院內急救完整性之專案。 *長庚護理* 2017; 28: 85-99。
5. 郭貞嬋、魏惠君、柯薊婷等：提升骨科護理人員急救技能完整性。 *長庚護理* 2021; 32: 50-64。
6. Shorey S, Lopez V. Self-Efficacy in a Nursing Context. In: Haugan G, Eriksson M eds. *Health Promotion in Health Care - Vital Theories and Research*, Cham (CH), Springer, 2021:145-58.
7. Abdal M, Masoudi Alavi N, Adib-Hajbaghery M. Clinical self-efficacy in senior nursing students: A mixed-methods study. *Nurs Midwif Stud* 2015;4:e29143.
8. Mohamadirizi S, Kohan S, Shafei F, et al. The relationship between clinical competence and clinical self-efficacy among nursing and midwifery students. *Int J Pediatr* 2015; 3:1117-23.
9. Zhang ZJ, Zhang CL, Zhang XG, et al. Relationship between self-efficacy beliefs and achievement motivation in student nurses. *Chin Nurs Res* 2015;2:67-70.
10. Reid C, Jones L, Hurst C, et al. Examining relationships between socio-demographics and self-efficacy among registered nurses in Australia. *Collegian* 2018;25:57-63.
11. Pete M Ellis. How might the pandemic change medical education?. *J Med Education* 2021;25: 155-64.
12. Chung JYS, Li WHC, Cheung AT, et al. Efficacy of a blended learning programme in enhancing the communication skill competence and self-efficacy of nursing students in conducting clinical handovers: A randomised controlled trial. *BMC Med Educ* 2022;22:275.
13. Tanisha J, Gail F, Pauline CL, et al. Blended learning via distance in pre-registration nursing education: A scoping review. *Nurse Educ Pract* 2020;44:102775.
14. 陳盈如、劉士樺、周迺寬等：改善創傷加護病房病人之護理交接班。 *台灣醫學* 2018;22: 530-42。

# Enhancing the Accuracy of Nurse Assistance in Tracheal Intubation Process Through Blended Teaching Strategies

Yu-Wen Liu<sup>1</sup>, Ying-Ru Chen<sup>1</sup>, Chia-Yen Wu<sup>2</sup>, Hui-Min Wen<sup>2</sup>, Jyh-Horng Wang<sup>1</sup>

**Abstract:** The quality of CPR (Cardiopulmonary Resuscitation) and the ability to save a patient's life are closely related, and establishing a proper airway is the most important aspect of CPR in most emergency situations. During the COVID-19 pandemic, blended learning has been widely used to design nursing courses, utilizing diverse teaching strategies to ensure coherent learning and maintain learning effectiveness. An analysis of the current situation revealed that the average accuracy rate of nurses in assisting endotracheal intubation was only 41.7%, indicating a lack of familiarity with the process. The main reasons for this were lack of knowledge-based courses, absence of auditing mechanisms, incomplete equipment, unfamiliarity with the process, and lack of confidence. Through in-service education courses, recorded instructional videos, production of process diagrams, planning of medical material placement, and development of technical assessment forms, the average accuracy rate of nurses in assisting endotracheal intubation was increased from 41.7% to 86.8%. Additionally, the average self-efficacy score increased from 18.1 to 24.8. The advantages of this specific blended learning mode improved nurses' knowledge of airway assessment and endotracheal intubation procedures, while increasing confidence in assisting the process.

**Key Words:** blended learning, diverse teaching strategies, airway management, in-service nursing education, self-efficacy

(Full text in Chinese: Formosan J Med 2024;28:10-20)

DOI:10.6320/FJM.202401\_28(1).0002

---

<sup>1</sup>Department of Orthopedic Surgery; <sup>2</sup>Department of Nursing, National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan

Received: April 9, 2023

Accepted: August 11, 2023

Address correspondence to: Ying-Ru Chen, Department of Orthopedic Surgery, National Taiwan University Hospital, No.7, Chung Shan S. Rd., Zhongzheng Dist., Taipei, Taiwan. E-mail: einstein1204@gmail.com

# 住院對中高齡者日常生活功能表現與復健介入影響

黃意雯<sup>1,2</sup> 張棋興<sup>1,2</sup> 鄭弘裕<sup>2</sup> 吳育儒<sup>1</sup> 吳慧芬<sup>2</sup> 陳家慶<sup>1</sup>

**摘要：**本研究初探中高齡者住院前、住院後與接受復健，到出院時在各項日常生活功能的影響。收案自花蓮某醫院年齡55歲以上，認知配合，住院巴氏量表(Barthel Index, BI)  $\leq 90$ 分有照會復健之內科病人，住院期間每次1小時復健介入。住院前2週(T0)，住院後(T1)與出院前(T2)評估BI。共80位病人(男54%)平均70 $\pm$ 11.6歲完成評估。T0 BI平均87.6 $\pm$ 21.3分，T1為33.8 $\pm$ 25.9分，整體下降61%，以樓梯、洗澡降幅逾90%，如廁與行走約70%次之。平均住院24.9 $\pm$ 12.9天，復健7.3 $\pm$ 3.7次，T2 BI平均52.5 $\pm$ 28.7分，相較T1進步21%，以行走、轉位與穿脫衣服改善最明顯、達30%，唯對比T0降幅仍有40%。研究結論：中高齡者住院後在樓梯、洗澡、如廁與行走功能相較T0衰退最顯著。出院時以轉位、行走及穿脫衣服進步最多，但洗澡、如廁、樓梯活動仍顯著衰退。

**關鍵詞：**住院，內科，老人，日常活動，復健

(台灣醫學 Formosan J Med 2024;28:21-9) DOI:10.6320/FJM.202401\_28(1).0003

## 前言

老化過程中經歷「住院」(hospitalization)事件，是影響身體活動與日常生活功能的關鍵階段，甚至導致不同程度失能，與影響生活品質的轉折點[1-3]。不論是因疾病本身或意外，如中風、脊髓病變或跌倒骨折等，所導致的立即性失能，亦或其他屬急性病症，如系統性器官病變、肺炎、感染，及內科相關疾病，甚至一般外科手術等，均可能讓高齡者，在住院期間發生功能衰退或失能[1-8]。

高齡者住院導致相關性功能衰退(hospitalization-associated deconditioning, HAD)或失能(hospitalization-associated disability, HAD)的原因很多[1-3]。隨著年齡提升慢性病罹患率跟著增加，老化過程身體機能不若年輕族群[9-11]，一旦罹病住院，除了疾病本身衝擊，受醫療管路、儀器設備、病房環境空間等限制，活動量明顯減少，食慾差營養易失衡，如再合併其他共病症、多重用藥及院內感染威脅等等因素，很容易使身體活動功能

產生衰退現象，甚至失能[1-8, 12-14]。

研究指出，高齡者於住院期間，有30-60%比例會面臨日常生活功能衰退，其中約1/3於出院後3到6個月[3-5,12,13]，甚至長達1年[14]，仍無法回復至原有功能，且年齡愈高機會愈大[5]。國內比例甚至高達70%，出院後6個月，更有30%以上無法回復到住院前的功能狀態[12]。所以，臨床上為改善或減緩高齡者住院期間，所導致的功能衰退或失能風險，醫護人員在考量病人住院時，不影響疾病治療條件下，多予以衛教運動或照會復健介入[15-26]。

然而、對於高齡者住院失能所接受復健或運動介入，因受各國醫療保險制度不同，提供醫療服務單位與介入時間點的差異(急性期、急性後期或亞急性期)等，在日常生活功能的改善影響，仍有不同研究結果[15-26]。

另外，先前研究對高齡者住院發生失能，多以盛行率(prevalence)，或相較於住院前，表現發生功能衰退與失能人數比率做分析探討[3-8,12-14]，

<sup>1</sup>慈濟大學物理治療學系暨研究所，<sup>2</sup>佛教慈濟醫療財團法人花蓮慈濟醫院復健醫學部

受文日期：2023年5月8日

接受日期：2023年8月11日

通訊作者聯絡處：陳家慶，慈濟大學物理治療學系暨研究所，花蓮市中央路三段701號。

E-mail: chenjiaching0608@gmail.com

對於住、出院的功能衰退或失能所使用日常生活功能評估工具，不盡相同[3-8,12-14]，紀錄比較時間點也非完全一致。有些是以住院前 2 周作基準點，有些是以住院 2 日內，出院後多以出院前或當日，出院後追蹤從 1 周到 1 年[3-5,12-14]，有些研究僅探討住院期間，病人發生功能衰退或失能，是否有復健或運動介入並影響生活功能的恢復並未清楚[3-5,12-14]。故對於內科病症病人住院期間的各項日常生活功能衰退情形，與照會接受復健介入後，在出院時的各項不同活動功能所呈現變化與影響，了解仍有限[1-3]。

不論臨床或研究上，巴氏量表(Barthel Index, BI)，都是常被用作個案與受試者評估判斷基本日常生活功能依賴程度，與失能狀態的有效工具，其所涵蓋 10 個不同活動功能項目，每項均是個案日常生活中必需執行的面向[12]。對住院者而言，更代表出院返家後是否在不同生活功能面向的獨立程度。因此對病人與家屬在生活照顧與品質上都極具意義。

此外、醫護人員對病人住院過程中的基本日常生活功能，若能進一步了解各自變化，不僅對病患能知道自身各項活動功能表現，與後續仍須注意的問題，在日後生活功能上的照護與諮詢，能提供適時幫助(如衛教、宣導)與介入，更重要地能給病人與家屬於出院返家時，銜接使用長照 2.0 之出院準備服務(出備)等相關服務，如居家復能有所參考[27,28]，也能提供健康照護專業人員，在居家服務時介入的重點與目標設定依據，進而縮短高齡者出院返家的失能時間、降低其比例與持續風險，對病人家屬或照顧者與提供服務人員而言，應具有實務價值。

故本研究目的欲了解，因內科疾病住院而失能高齡者於住院前、住院後及照會接受復健介入到出院時，在基本日常生活功能的整體與個別影響與變化。

## 材料與方法

(一) 本研究為前瞻性觀察式研究。徵召自花蓮某醫學中心於 2022 年 03 月至 2022 年 06 月期間，內科病房中高齡住院者。收案條件須符合：年

齡為 50 歲至 90 歲；巴氏量表(BI)低於(含)90 分，並經醫師判斷功能下降需照會復健治療介入者；認知功能可配合評估指令；住院超過(含)1 星期；排除條件：認知無法配合或意識不清者；有精神疾病相關病史或躁動、情緒不穩現象；因惡性腫瘤住院治療者，入院前明顯失能、如中風，退化性中樞神經病變所導致者，或需長期臥床病人；經主治醫師評估不適合執行復健運動者。

本研究通過倫理審查委員會(IRB)審查，收案對象經家屬或個案同意後，由 1 位未介入復健的物理治療師，評估記錄受試者基本人口學變項與住院的基本資料，包括年齡、性別、教育程度、主要照顧者(家人、外籍或本籍看護)、罹患慢病數、住出院日期、科別、住院時間情形等。基本日常生活功能，則以巴氏量表評估病患住院前 2 週(T0)、住院後(T1)、與出院前 1 天或當天(T2)的表現表示。如病人無法清楚獲悉住院前 2 週的 BI，則由其主要照顧者或家屬得知記錄，至於住院後與出院時的 BI 評估，則由治療師評估病人。

- (二) 病人住院期間復健介入，主要為改善病人身體活動功能，或預防其下降，並維持生活功能的自主與獨立性。方式由物理與職能治療師提供每周至少 3 次、每次至少各 30 分鐘之物理與職能治療。物理治療內容主要包含，上下肢體關節運動，與利用不同阻力係數的彈力帶，給予肌力訓練，床邊活動能力(如上下軀幹左右交替、抬臀、翻身、躺到坐姿體位轉移、動靜態坐姿平衡控制等)訓練，以輔具執行床邊坐到站、床邊輪椅轉位與操作；對於具站立能力者，除了肌力訓練，重點擺在使用輔具做動態站立平衡與姿勢控制、與行走訓練等。職能治療強調病人日常生活功能項目，包含床邊坐或站姿下穿脫衣服，功能或任務導向取物操作(如倒水)，以毛巾牙刷執行個人梳洗(於病房洗手檯或於床邊使用臉盆)、廁所與浴室動作功能模擬操作等[2,15,20,23]。
- (三) 巴氏量表(Barthel Index, BI)，為臨床常用的基本日常生活功能評估工具，包含 10 個執行基本日常生活活動(activity of daily living)能力，



項目有含計算方式二級制( 0-5 分)的個人衛生、洗澡，三級制( 0-5-10 分)的進食、如廁、穿脫衣服、大小便與上下樓梯等功能，和四級制的走路與轉移位能力( 0-5-10-15 分)，總分為 0-100 分，得分越高獨立程度越好，反之、越低則依賴程度越多。先前研究指出 90 分為輕度依賴，61-90 中度依賴，60-21 為重度依賴，20 分以下為完全依賴。臨床最小有意義改變量為 10 分[12]。

#### (四) 統計分析

研究收集資料以描述性統計分析，資料呈現以平均值、標準差、百分比、範圍；紀錄的巴氏量表整體分數和 10 個子項分數變化，分別以住院前為 T0，住院後 T1、出院時為 T2 表示。將 T0-T1 除以 T0 作為住院前 2 周至入院後日常生活功能下降比例；T0-T2 除以 T0 為住院前 2 周至出院時日常生活功能下降比例；以 T2-T1 除以 T0 表示入院後到出院時的日常生活改善比例。以單因子變異數分析計算 3 個時間點的 BI 和 10 個子項的分數表現，了解其變化差異。統計軟體以「SPSS for windows 24.0」進行檢測。

## 結果

研究期間共 80 位病人(男 54%)，平均 70.1±11.6 歲完成所有基本資料，與 BI 及其 10 個子項評估。所有基本資料與有關住院時，疾病科別、診斷，共病數、住院天數、主要照顧者、是否住加護病房與平均天數、復健介入次數、平均住院天數、從住院至接受復健介入時間與接受復健介入次數等相關資料，呈現如表一。

BI 整體分數於 T0、T1、T2 的變化描述如下：T0 平均 87.6±21.3 分，T1 為 33.8±25.9 分，T2 是 52.5±28.7 分。相較住院前，住院時整體 BI 下降平均達 61%，其中以樓梯、洗澡、如廁、行走功能降幅最高，尤以洗澡與上下樓梯超過 9 成，其次是如廁與行走能力約 7 成，呈現如圖一與表二。

病人從入住 T1 到出院時 T2 的 BI 表現，自住院到第 1 次復健治療介入平均 12.9±12.3 天，住院期間平均接受 7.3±3.7 次復健治療，整體 BI 進步 21% ( $p<0.05$ )，進步前 3 名分別以行走、轉位能力

表一：基本資料

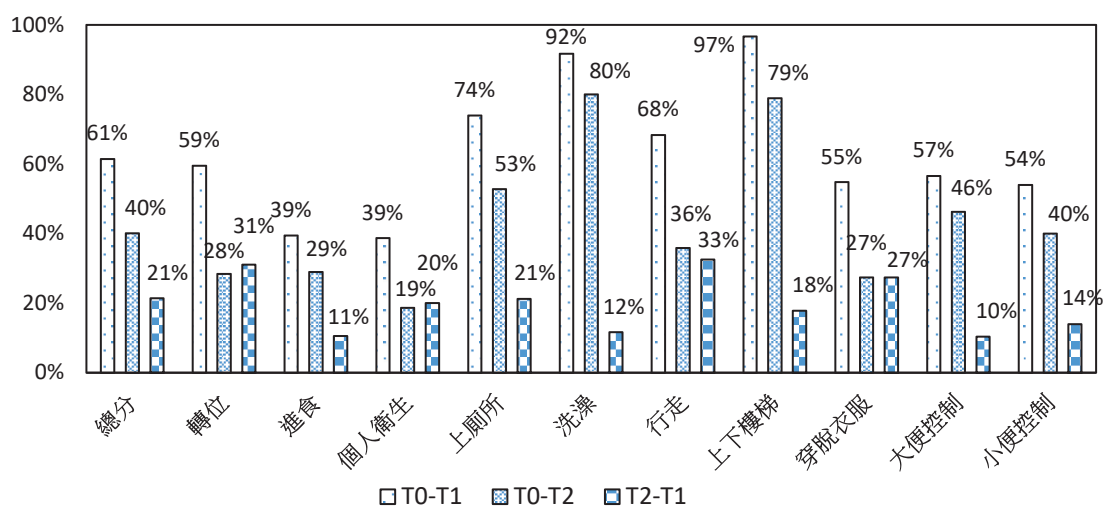
變項與參數	n=80
男性 n (%)	43 (54%)
年齡(歲)	70.1 ± 11.6
身高(公尺)	1.59 ± 0.09
體重(公斤)	66.46 ± 17.32
身體質量指數(公斤/公尺 <sup>2</sup> )	26.23 ± 6.39
住院時間 (天)	24.8 ± 14.4
復健介入次數	7.3 ± 3.7
住院到初評時間(天)	12.9 ± 12.3
住加護病房天數	5.6 ± 9.2
共病症數量	3.59 ± 1.57
住院疾病主診斷，個案數(百分比，%)	
腎臟病變問題	17 (21.3%)
呼吸道病變	29 (36.2%)
肝膽腸胃病變	12 (15%)
心臟疾病	7 (8.8%)
神經性疾病	4 (5%)
感染與發炎性問題	8 (10%)
內分泌與新陳代謝性疾病	2 (2.5%)
其他(衰弱)	1 (1.2%)

與穿脫衣服，改善幅度逾或近 30%，其次是如廁能力、個人衛生與上下樓梯活動，進步幅度約 20%。

住院期間病人在各項生活功能項目於出院時 T2 相較入院時 T1 雖有顯著提升，但對比住院前 2 週的 BI 表現平均降幅仍有 40%。其中以洗澡與上下樓梯下降最高約 8 成。如廁能力降約 5 成左右，接續為大小便控制能力約 4 成，其他表現約降 2 至 3 成。

## 討論

不同於先前研究住院對高齡者身體活動功能的影響，多數探討因住院而產生失能的比例或盛行率統計[3-8,12-14]。本研究嘗試了解住院過程，對中高齡者的每一個基本日常生活功能項目影響，以及復健介入到出院時的生活功能表現。從中高齡者住院後的 2 個時間點，評估日常生活功能變化得知，相較於住院前，住院後與出院時，在整體日常生活功能改變分別呈現 61%與 40%的衰退；平均住院天 24.9 天、接受 7.4 次復健治療介入，於出院



T0-T1：住院前 2 周至入院後，初次評估巴氏量表下降比例；T0-T2：住院前 2 周至出院時，巴氏量表表現下降比例；T2-T1：入院後初次評估至出院時，巴氏量表改善比例。

圖一：所有個案於住院前後巴氏量表之改變比例

時整體日常生活功能進步的改善幅度達 21%，其中以行走、轉位能力與穿脫衣服改善幅度最高，但出院時在洗澡、上下樓梯與如廁功能，相較住院前，並無顯著差別。

國內先前較少針對內科疾病中高齡者，於住院後的各項基本日常生活功能變化與觀察，與期間因功能下降或失能，而接受復健照會介入的研究探討[12,13,20]。本研究初步發現受試者從入院前 2 周，到住院後的基本日常生活功能下降最為顯著。雖然住院前 2 周 BI 平均近 88 分，以輕度失能界線值定為 90 分言之[12]，仍屬非完全獨立狀態，不過病人由於其他慢性病數多(平均 3.6 個)，關節炎罹患比例雖未呈現卻達 45%，而且在接受評估時，多數主述在樓梯活動部分極少或能避免盡量避之，部分不是家裡無樓梯，即 1 樓有孝親房，亦或考量年紀大房間改至 1 樓，亦有住公寓使用電梯者，這結果可從本研究表二得知，生活功能的樓梯活動項目滿分 10 分，而入院前 2 周表現平均僅 5.6 分，相較其他所有項目，是受試者表現比例最差的一項。如將樓梯活動因素排除，我們認為多數病人在住院前的各項基本生活功能，應是有相當獨立性。

相較住院前，病人住院後日常生活功能表現呈顯著驟降，降幅達 61%，這變化趨勢結果和先前許

多研究是一致[4,5,12-14,16,19]，也支持 Huang 等人的發現[13]。在病人的各項日常生活功能中又以洗澡、如廁、行走與轉位能力下降最明顯，雖然本研究非以人數比例統計，但這與 Covinsky 等人對高齡者住院後發生失能人數比例，以洗澡、廁所與轉位功能最高，似乎有所對應[5]。

至於呈現如此現象，我們認為可能因素，除了病人疾病本身影響，內科病患本身異質程度高，相關共病症多，部分疾病可能合併急性疼痛或發炎問題或其他生理病況使病情較為複雜[2,6-8]，有些病人因病情需要，入住加護病房，停留期間受監測設施與管路限制等等因素所致[8]，這可從表一受試者入住加護病房比例達 45%，入住平均時間為 5.6±9.2 天得知。

由於本研究病人在住院後平均 12.9 天評估 BI，在此之前多數病人可能上述因素，加上受病房環境限制又以臥床一段時間等，使身體活動量明顯下降，導致肌力與體耐力呈現衰退[1-3]，進而影響到洗澡、如廁、行走與轉位等，這些須「離床活動項目」的順利執行，特別是洗澡和如廁功能，除了困難度增加，本身亦屬較隱私性功能與場域，不易於床邊進行。另外也可能和家屬擔心病人執行過程中，發生跌倒或其他意外事件，或照服員顧慮到照

表二：所有個案於住院前後巴氏量表表現及變化情形<sup>a</sup>

n=80	入院前 2 周 (T0)	入院後初次評估 (T1)	出院 (T2)	顯著性	T0-T1	顯著性	T0-T2	顯著性	T2-T1	顯著性
總分(100)	87.56±21.33	33.75±25.92	52.50±28.72	< 0.01	53.81±28.14	< 0.01	35.06±29.33	< 0.01	18.75±18.89	< 0.01
輪椅(15)	13.88±3.28	5.63±5.18	9.94±5.31	< 0.01	8.25±5.40	< 0.01	3.94±5.20	< 0.01	4.31±4.48	< 0.01
進食(10)	9.50±2.04	5.75±4.29	6.75±4.06	< 0.01	3.75±4.25	< 0.01	2.75±3.97	< 0.01	1.00±3.02	0.012
個人衛生(5)	4.69±1.22	2.88±2.49	3.81±2.14	< 0.01	1.81±2.42	< 0.01	0.88±2.22	< 0.01	0.94±2.12	< 0.01
上廁所(10)	9.13±2.61	2.38±3.37	4.31±3.88	< 0.01	6.75±3.91	< 0.01	4.81±4.01	< 0.01	1.94±3.42	< 0.01
洗澡(5)	3.75±2.18	0.31±1.22	0.75±1.80	< 0.01	3.44±2.33	< 0.01	3.00±2.46	< 0.01	0.44±1.63	0.056
行走(15)	13.44±3.78	4.25±4.29	8.63±4.97	< 0.01	9.19±4.87	< 0.01	4.81±5.00	< 0.01	4.38±3.93	< 0.01
上下樓梯(10)	5.63±4.60	0.19±0.96	1.19±2.42	< 0.01	5.44±4.51	< 0.01	4.44±4.21	< 0.01	1.00±2.31	< 0.01
穿脫衣服(10)	9.13±2.22	4.13±3.54	6.63±3.35	< 0.01	5.00±3.73	< 0.01	2.50±3.65	< 0.01	2.50±3.18	< 0.01
大便控制(10)	9.06±2.77	3.94±3.79	4.88±3.73	< 0.01	5.13±4.13	< 0.01	4.19±3.85	< 0.01	0.94±2.99	0.019
小便控制(10)	9.38±2.30	4.31±4.19	5.63±4.24	< 0.01	5.06±4.25	< 0.01	3.75±4.10	< 0.01	1.31±3.05	< 0.01

平均值±標準差表示。統計方式<sup>a</sup>：單因子變異數分析， $p < 0.05$  顯著差異

願責任歸咎問題，而給病人盡量協助有關。

本研究病人非一住院即評估 BI，不同於先前研究多於住院後 2 至 3 天內記錄日常生活功能作為「住院時」的表現，並以此時間點的功能表現，對照出院時做比較，以此參考判斷是否發生失能依據 [3-8,12-14,20,21]。相較下，本研究在「住院後」的評估時間點 12.9 天，再者、住院時間為 24.9 天，也較國內、外平均 7-10 天長 [3-8,13-16,19-21,23-26]。我們解釋是除了前段因素外，主要是本研究受試者是以針對有照會復健的病人為對象，不同於先前報告多以所有內科的病人 [3-8,12-14,16,19,20]。由於內科病人屬性差異大，對於部分病人可能初期病況不穩定，並具潛在風險，使住院過程中失能表現有較大的動態變化 [2-7]。又本研究個案近半比例曾入住加護病房，即使期間病人有能力或部分能力執行一些生活功能，恐因受管路或監測設備限制，而讓日常生活功能表現的客觀性受到影響 [6-8]。

先前國內 Hu 與 Huang 等研究住院天數分別是 7 至 8 天 [13,20]，與 Chen 等人的 15.7 天 [12]，這可能是因收案科別的不同，本研究為內科病患，而 Chen 等則一半以上來自外科系病人 [12]。至於 Hu 等人研究雖為內科病人，但非以照會復健科介入為對象，且該研究病人疾病型態屬性，與本研究亦有所不同，本研究以呼吸道與腎臟疾病比例較高，而 Hu 等人是以感染性疾病比例較高 [20]。不過對照 Soh 與 Jones 等人研究 [19,23]，如將病人從急性醫療住院到老人復健醫院住院日合併計，則與本研究的住院天數相近。

對於住院後呈現失能病人而言，促進日常生活功能恢復或盡量維持生活功能獨立，應是僅次於疾病治療或痊癒的首要目標，更是病人與家屬出院後的重要期待，也是醫護人員樂見的結果。本研究病人於住院期間接受復健介入平均 7.3 次，BI 從住院後的 33.7 分到出院時的 52.5 分，進步近 20 分超過臨床最小有意義改變量 [12,23]，整體改善幅度達 21%。其中以行走、轉位功能改善最明顯、幅度逾 30%，而在穿脫衣服達 27%，在個人衛生與如廁功能也有 20% 進步。雖然病人在住院後的收案評估時間點略晚，不過相較 Soh 等人研究 [19]，從住院前 2 周到急性住院，再轉復健院所病房接受復健介入後到出院，不論是住院天數(急性期住院 7 天再轉



入復健病房住院 20 天)、復健成效的評估時間點,與接受復健介入次數,及對日常生活功能改變影響,都與本研究的結果變化趨勢相近。

但不同的是,該研究的病症主要以肌肉骨骼與神經系統為主,內科性疾僅約 1/3,且年齡也較高並含認知功能缺損病人。若從生活功能的整體進步量視之,本研究結果支持並接近 Jones 等人在 BI 前測較低族群的發現。該研究對於住院病人(急性與亞急性住院中位數合計 22 天)提供 1 天 2 次、每次 30 分鐘的物理治療介入,對前測 BI $\leq$ 48 分(滿分 100 分)病人的進步分數最為明顯(實驗組約 25 分、控制組約 15 分而本研究 BI 進步約 20 分),不過此進步量會隨前測 BI 分數愈高,而改善分數減少[23]。

然而相較國內 Hu 等人,同以內科病人為對象的研究結果有所不同[20]。這可能是該研究為一般內科病人,而非照會復健介入的對象,住院時間較本研究短,且病人在住院前測的日常生活功能表現近滿分,雖期間提供簡易復能訓練計畫,但可能呈現天花板效應[23]。

住院時較晚評估與復健介入,我們相對希望此方式能確實紀錄到住院當日或 2 日內尚未失能,而後續因住院一段時間而呈現失能病人。此外,對許多病人而言,也多由加護病房轉至普通病房,活動能力狀態表現上,可能較為穩定也較接近實際的狀態。

因此在臨床有限資源條件與專業間有效率的合作下,治療師更能掌握病患當下主要問題,透過物理治療內容對病人的肌力,關節活動度,床邊活動能力如翻身,起床坐起來,坐姿控制、坐站與站立平衡和走路能力與輔具使用等,提供訓練與強化[2,15,23],不僅讓這些活動能力訓練更貼近病人與照顧者需求,也讓 BI 的轉位與行走功能進步較明顯;在職能治療部分,如個人衛生洗臉刷牙,飲食、穿脫衣服與如廁功能等也是職能治療師訓練重點,剛好也對應此階段病人在住院期間所造成衰退較大的功能項目,如穿脫衣服、個人衛生與如廁等功能進步幅度較大的因素;至於洗澡功能不僅是所有項目衰退居冠,出院時病人並無明顯改善,這可能是因洗澡活動過程較為複雜且困難,病人除了轉位至輪椅或以行走方式至浴室,須再執行穿脫衣服

與洗澡動作之後再回病床,此外因不同病人居家浴室環境不一樣,一方面也可能是治療師與病人或家屬討論,在有限時間內把訓練重點,先擺在步驟過程中的動作能力之故。

最後、本研究病人出院後仍以返家為主、比例達 85%,病人於出院時平均 BI 表現為 52.5 分,這與先前國內研究住院高齡失能者,於出院返家使用出院準備服務銜接居家復能的平均 BI[27],與髖關節術後出院銜接急性後期照護復健服務的 BI 表現均相近[22],但這 2 篇研究僅呈現病人剛出院後的整體 BI 表現,並無再對各項功能做瞭解,這或許可從本研究病人出院時的各項生活功能表現結果,做為返家後續需強化或注意的參考項目。

## 研究限制

- 一. 本研究病人非一住院即評估 BI,而在住院後已呈現失能表現的復健介入前,異於先前多數研究方式[3-5,7-11],不過我們相對希望,此方式能確實分析紀錄到住院當日或 2 日內尚未失能,而後續因住院一段時間而呈現失能病人。
- 二. 病人住院期間生活功能衰退於出院時雖有進步,但無法得知是因疾病所獲得治療或控制,而改善或因復健介入關係。由於醫師對住院病人接受醫療照護,均希望出院時身體活動能力也可獲得改善,故在此條件下不易安排另一組住院的失能病人,而未接受復健介入做對照比較,且從人道倫理考量亦有所顧慮。
- 三. 本研究僅收內科且有照會復健科病人,對於未接受復健照會的病人,或其他科系疾病,如腫瘤,骨科、整形外科等外科系許多可能住院發生失能的科別病人,並未納入研究,使外推性受限,未來或許可再進一步探討。
- 四. 是否住院者在不同復健介入劑量(頻率與時間),與病人接受復健介入的動機配合度影響出院時的生活功能表現,亦值得未來進一步探究。
- 五. 本研究對象是內科疾病住院失能,而照會復健科病人,樣本型態與數量有限。因內科疾病種類型態多且複雜,以本研究為例,以胸腔科、



腎臟科佔多數，尚有停留加護病房照護，這些可能讓內科病人於住院期間，會有不同失能表現，也影響復健成效。或許未來可增加收案數量，就不同疾病類別與單獨就加護病房病人，再進一步分析探討，期能更完整了解。

## 結 論

對照住院前，本研究病人在住院後的洗澡、如廁、行走、轉位等生活功能，呈現大幅明顯衰退，住院期間接受復健介入，於出院時雖在行走、轉位、個人衛生與如廁功能呈現逾 20%以上幅度的明顯改善，但仍無法恢復至入院前狀態，特別在住院後即有較大的衰退項目，如洗澡與如廁功能。希望這結果能給病人與家屬在日後返家能提供照護上，須注意與後續強化上的參考，也能給病人在出院時，使用長照 2.0 透過出院準備，銜接居家或復能服務，和相關專業與服務人員討論的重點目標。

## 致 謝

本研究感謝花蓮慈濟醫院院內計畫 TCRD 111-012 與慈濟大學新進教師研究室設置經費支持，更感謝花蓮慈濟醫院參與本研究的受試者與家屬協助。

## 聲 明

本文內容無涉及任何有關商業利益之行為，僅此聲明。

## 參 考 文 獻

- Gill TM, Allore HG, Gahbauer EA, et al. Change in disability after hospitalization or restricted activity in older persons. *JAMA* 2010;304:1919-28. Erratum in: *JAMA* 2011;305:1301.
- Kortebein P. Rehabilitation for hospital-associated deconditioning. *Am J Phys Med Rehabil* 2009;88:66-77.
- Loyd C, Markland AD, Zhang Y, et al. Prevalence of hospital-associated disability in older adults: A meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc* 2020;21:455-61.e5.
- Zisberg A, Shadmi E, Gur-Yaish N, et al. Hospital-associated functional decline: The role of hospitalization processes beyond individual risk factors. *J Am Geriatr Soc* 2015;63:55-62.
- Covinsky KE, Palmer RM, Fortinsky RH, et al. Loss of independence in activities of daily living in older adults hospitalized with medical illnesses: Increased vulnerability with age. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:451-8.
- Laurent M, Oubaya N, David JP, et al. Functional decline in geriatric rehabilitation ward; is it ascribable to hospital acquired infection? A prospective cohort study. *BMC Geriatr* 2020;20:433.
- Tavares JPA, Nunes LANV, Grácio JCG. Hospitalized older adult: Predictors of functional decline. *Rev Lat Am Enfermagem* 2021;29:e3399.
- Brown CJ, Friedkin RJ, Inouye SK. Prevalence and outcomes of low mobility in hospitalized older patients. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:1263-70.
- 張棋興、林春香、楊士賢等：台灣偏鄉原住民社區不同年齡層女性老年人身體活動能力表現。 *台灣醫學* 2018;22:242-51。
- Cheng SJ, Yang YR, Cheng FY, et al. The changes of muscle strength and functional activities during aging in male and female populations. *Int J Gerontol* 2014;8:197-202.
- Marengoni A, Angleman S, Melis R, et al. Aging with multimorbidity: A systematic review of the literature. *Ageing Res Rev* 2011;10:430-9.
- Chen CC, Wang C, Huang GH. Functional trajectory 6 months posthospitalization: A cohort study of older hospitalized patients in Taiwan. *Nurs Res* 2008;57:93-100.
- Huang HT, Chang CM, Liu LF, et al. Trajectories and predictors of functional decline

- of hospitalised older patients. *J Clin Nurs* 2013;22:1322-31.
14. Boyd CM, Landefeld CS, Counsell SR, et al. Recovery of activities of daily living in older adults after hospitalization for acute medical illness. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:2171-9.
  15. 黃楷雯、胡芳文、張家銘等：預防住院高齡者身體功能衰退之臨床運動方案。志為護理 2014;13:66-75。
  16. Martínez-Velilla N, Sáez de Asteasu ML, Ramírez-Vélez R, et al. Recovery of the decline in activities of daily living after hospitalization through an individualized exercise program: Secondary analysis of a randomized clinical trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2021;76:1519-23.
  17. Valenzuela PL, Morales JS, Castillo-García A, et al. Effects of exercise interventions on the functional status of acutely hospitalised older adults: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev* 2020;61:101076.
  18. Kosse NM, Dutmer AL, Dasenbrock L, et al. Effectiveness and feasibility of early physical rehabilitation programs for geriatric hospitalized patients: A systematic review. *BMC Geriatr* 2013;13:107.
  19. Soh CH, Reijnierse EM, Tuttle C, et al. Trajectories of functional performance recovery after inpatient geriatric rehabilitation: An observational study. *Med J Aust* 2021;215:173-9.
  20. Hu FW, Huang YT, Lin HS, et al. Effectiveness of a simplified reablement program to minimize functional decline in hospitalized older patients. *Geriatr Gerontol Int* 2020;20:436-42.
  21. Martínez-Velilla N, Casas-Herrero A, Zambom-Ferraresi F, et al. Effect of exercise intervention on functional decline in very elderly patients during acute hospitalization: A randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2019;179:28-36. Erratum in: *JAMA Intern Med* 2019;179:127.
  22. Lee MC, Chang CW, Shih SL, et al. Efficacy and cost-effectiveness analysis of post-acute care for elderly patients with hip fractures. *J Formos Med Assoc* 2022;121:1596-604.
  23. Jones CT, Lowe, AJ, MacGregor L, et al. A randomised controlled trial of an exercise intervention to reduce functional decline and health service utilisation in the hospitalized elderly. *Australas J Ageing* 2006;25:126-33.
  24. Hartley P, Keating JL, Jeffs KJ, et al. Exercise for acutely hospitalised older medical patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2022;11:CD005955.
  25. Timmer AJ, Unsworth CA, Taylor NF. Rehabilitation interventions with deconditioned older adults following an acute hospital admission: A systematic review. *Clin Rehabil* 2014;28:1078-86.
  26. Smith TO, Sreekanta A, Walkeden S, et al. Interventions for reducing hospital-associated deconditioning: A systematic review and meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr* 2020;90:104176.
  27. 陳家慶、張棋興、吳孟蕓等：初探出院準備連結居家復能無縫接軌服務模式之成效。台灣老年醫學暨老年學會雜誌 2020;15:257-70。
  28. 陳家慶、張棋興、張逸鴻等：以復能多元服務試辦計畫發展在地出院 [無縫接軌] 之居家復能服務模式-花蓮縣為例之初步調查報告。台灣老年醫學暨老年學會雜誌 2020;15:313-29。

# Functional Trajectories of Middle Aged and Elderly Patients Admitted to Hospital and the Effect of Rehabilitation Treatment

Yi-Wen Huang<sup>1,2</sup>, Qi-Xing Chang<sup>1,2</sup>, Hung-Yu Cheng<sup>2</sup>, Yu-Zu Wu<sup>1</sup>,  
Hui-Fen Wu<sup>1</sup>, Jia-Ching Chen<sup>1</sup>

**Abstract:** This study aims to explore the trajectories of Activities of Daily Living (ADLs) in middle-older patients on admission, during rehabilitation, and at discharge, comparing them to their pre-hospitalization status. Subjects aged 55 years and older, with intact cognition, a Barthel Index (BI) score of 90 points or less, and referred to rehabilitation treatment, were recruited from the internal medical wards of a hospital in Hualien. All subjects received a minimum of 60 minutes of rehabilitation intervention during their hospital stay and were assessed using the BI at three time points: two weeks before hospitalization (T0), after hospitalization (T1), and at discharge (T2). A total of 80 patients who met the criteria (54% male; mean age of 70±11.6 years) completed the three-time points evaluations. At T0, these patients had a mean BI score of 87.6±21.3, which decreased to 33.8±25.9 at T1, representing a 61% overall decrease. This decrease was particularly pronounced in stair activity and bathing, followed by toileting and moving ability, with reductions of over 90% and 70%, respectively. The mean duration of hospital stay among these patients was 24.9±12.9 days, and they received a mean of 7.3±3.7 rehabilitation interventions during their hospital stay. Compared to T1, T2 presented a mean score of 52.5±28.7 points, indicating a 21% improvement in the BI, with significant gains, particularly in moving, transposition, and dressing, showing a 30% improvement. However, there was still a 40% decline compared to T0. In conclusion, the middle-older patients presented a significant decline in BI after hospitalization, particularly in stair activity, bathing, toileting, and moving. After rehabilitation intervention during the hospital stay, they showed a significant improvement of 21% in the BI at discharge, especially in transposition, walking, and dressing, there still existed a significant decline in bathing, toileting, and stairs at discharge.

**Key Words:** hospitalization, internal medicine, older adults, daily activity, rehabilitation

(Full text in Chinese: Formosan J Med 2024;28:21-9) DOI:10.6320/FJM.202401\_28(1).0003

<sup>1</sup>Department of Physical Therapy and Graduate Institute, Tzu Chi University; <sup>2</sup>Department of Rehabilitation Medicine, Hualien Tzu Chi Hospital, Buddhist Tzu Chi Medical Foundation, Hualien, Taiwan

Received: May 8, 2023

Accepted: August 11, 2023

Address Correspondence to: Jia-Ching Chen, Department of Physical Therapy, No. 701 Zhongyang Rd., Sec. 3, Hualien, Taiwan. E-mail: chenjiaching0608@gmail.com

# 癢的生理機轉及治療進展

## 緒言

李志宏

高雄長庚皮膚科

### 癢的臨床重要性

皮膚癢是一種讓人相當不舒服的症狀，它是門診及住院病人常見的主訴之一。嚴重的癢會造成失眠、職場及學校表現不佳、及外界異樣眼光等。它可以是有點 burning (灼熱感、台語 sio-sio)、prickling(刺癢 ngiau-ngiau)、和 stinging(刺刺的、台語 tshák- tshák)。慢性的癢症易造成心理的異常，比如癢感也會加焦慮和沮喪，焦慮和沮喪反過來也會加重癢感。

### 癢的基礎研究重要性

當皮膚受到外界刺激(或過敏原)時，會有癢感合併搔抓的反射，讓個體來避免這些外界刺激。事實上，處於個體及環境界面的各種屏障組織器官(如皮膚、鼻子、支氣管等)，都有各種不同的反射防衛動作，比如鼻黏膜接觸過敏原時會打噴嚏，支氣管黏膜受過敏原刺激時會咳嗽等。特別的是，這些打噴嚏、癢感合併搔抓、咳嗽等也是各臨床科會遇到相當常見的主訴，而且經常難以有效的治療，經常會復發。例如：台灣諺語：「醫生驚治嗽」，咳嗽及癢覺等常常是慢性反復發作，不易有效長期控制。

依過敏原及防衛器官，過度的動作反應及失調的免疫反應，會導致各種過敏性疾病，因而導致異位性皮膚炎、過敏性鼻炎、支氣管氣喘、過敏性結膜炎等(表一)。這些過敏性疾病又有家族性的聚集性，因此是典型環境(過敏原)及基因(家族聚集)交互作用導致的疾病，是研究者在研究環境基因交互作用疾病時的重要的疾病模式。這些不舒服的感覺及動作，經由背神經元傳入脊髓後，往上經另一側的脊髓丘腦徑(spinothalamic tract)到達丘腦，再放射到大腦感覺皮質的神經元，處理訊號後，傳給大腦運動皮質神經元，經皮質脊髓徑(corticospinal tract)，到達神經肌肉突觸，指示肌肉收縮，使得皮膚搔抓、鼻子打噴嚏、支氣管咳嗽等。所以這些疾病也是很好研究免疫調節、環境控制、神經反應的模式。不過、癢本身不好定量及客觀量測，一般是用問卷、視覺類比量表(VAS score)等來衡量嚴重度，各類癢症的客觀生物標記也不一樣，是研究癢覺上要克服的地方。

### 癢的臨床評估

慢性癢症不能只考慮只有皮膚的問題，有許多全身性疾病也會導致相關癢症，比如透析病人、黃疸、淋巴瘤、皮肌炎等自體免疫疾病等。與痛的主訴類似，癢在病史詢問上，要注意癢的特性，是間斷的(intermittent)，持續的(persistent)，陣發的(episodic)，慢性反復發作(chronic relapsing)等。也要注意癢的加重及減輕因子，是否有日夜性(diurnal pattern)。過去史的詢問要注意接觸史(是否有疥瘡)、職業暴露史(如陽光相關)、重要的系統性疾病(如皮肌炎、淋巴瘤、紅斑性狼瘡等)，藥物史也要注意與癢感的時序性(如藥物疹)。其他可以注意的理學檢查、皮膚學檢查、及實驗室檢查整理在表二。



再來，要注意周邊或中樞性癢感。所謂周邊型，就是周邊器官起因的癢感，比如這些皮膚過敏疾病、皮膚發炎性疾病等造成。中樞型，就是中樞神經系統起因的癢感，比如，某些精神科疾患(如寄生蟲妄想症 delusion of parasitosis)，某些藥物成癮(如海洛因 heroin)的病人會有。這些與精神相關的癢(psychogenic itch)，在理學檢查上，除了皮膚的病灶形態是大大小小、不規則、奇型怪狀外，有時可以注意到所謂蝴蝶徵象(butterfly sign)，也就是比起有許多皮膚異常及可抓得到的皮膚，病人自己抓不到的地方(如背部)，會有較正常的皮膚外觀。

## 本期特刊的主題介紹

本期特刊透過癢的病生理機轉及治療進展，來作跨領域(皮膚科學、內科學、神經科學、內分泌學、藥理學)研究的統合及教育性演講。首先，由台大謝松蒼教授講癢的神經生物學如何與痛不同；北醫翁浩睿醫師講 TRP 離子通道在致癢的角色；北市聯合醫院柯玟如醫師講尿毒症搔癢症的表現與治療；高雄長庚黃麗珊醫師講皮膚致癢的病生理最新進展；最後，由北榮陳志強醫師講搔癢疾病的治療：從過去、現在、到未來。希望以此特刊，讓讀者更了解癢症的臨床及基礎重要性、病生理機轉的最新基礎研究、常見內科癢症的臨床評估及處理、並期待以跨領域科學的研究，透過不同病生理機轉的癢感的標的，作專一性、有效性、持久性的治療。

表一：過度的反射皮防衛重作各種過敏性疾病的關係

屏障器官	神經反射及防衛動作	免疫機轉	失調時的疾病
皮膚	搔癢	Th2	異位性皮膚炎
鼻子	打噴	Th2	過敏性鼻炎
支氣管	咳嗽	Th2	支氣管氣喘
眼睛	搔癢	Th2	過敏性結膜炎
胃腸	嘔吐?腹瀉?	Th2	嗜伊紅性腸炎及食道炎(Eosinophilic colitis, Eosinophilic esophagitis)

表二：慢性癢症的簡單臨床評估

病史詢問	癢的特性，加重或減輕因子。職業史，接觸史，主要系統疾病，藥物史，B 症狀，精神疾患，發燒，過敏性疾病。
理學檢查	癢的分佈，有無對稱性，是否在光照部位，或是非暴露部位，是否有淋巴節腫大，口腔及生殖器官檢查。
皮膚檢查	皮膚紅疹的形態，是膨疹(wheal)，環狀，丘疹鱗屑性(papulosquamous)，斑塊性(plaque)，潰瘍(ulcer)，有無界限是否明顯，有無水泡或膿泡，KOH 鏡檢，皮膚鏡。
實驗室檢查	血球計數，甲狀腺功能，肝腎功能，ANA，CPK，IgE，LDH，尿液分析，膽紅素等。

## 神經生物學的新發現與轉譯醫學的臨床應用 在癢治療的新進展

謝松蒼<sup>1,2</sup>

**摘要：**「癢」是一種保護感覺(protective sensation)，是對於致癢源(pruritogens)的搔抓反應。相對於「痛」，雖然一樣是保護感覺，但是兩者從周邊受體，一直到中樞的訊息傳遞、處理，除了有共同的機制(shared mechanisms)，也有特定的病態生理學(unique pathophysiology)，最典型的是：最終的反應不同，「癢」以搔抓表現，「痛」則以逃脫表現。這些神經生物學研究提供了藥物研發的基礎，這一綜說：(1)介紹癢最近 10 年研究的新進展；(2)比較與痛覺神經生物學的異同；(3)探討這些基礎神經科學資訊與轉譯研究，對於臨床精準醫學的應用。在皮膚周邊組織，除了受體，還需要相關成分的交互作用，包括致癢源、皮膚微環境(微血管及血管內分子等)、細胞(表皮細胞、免疫細胞，比如樹狀細胞、T 細胞、嗜鹼性球、肥大細胞(mast cell)等)，以及特定的神經末梢，比痛覺刺激的周邊反應更為複雜。痛覺的刺激傳遞包括受體、背根神經節神經元、脊髓背角、脊髓上行路徑、視丘、大腦皮質。最終在大腦皮質的處理，包括：(1)區辨層次(在視丘與體感覺的皮質)；(2)情緒層次(邊緣系統)。因為癢是保護感覺，臨床評估的第一步是檢查癢是否有皮膚的病灶，如果沒有皮膚病灶，就要評估是否有全身性疾病(systemic disease)、神經的異常活化，或者心理與社會環境的交互作用所誘發與維持。在最近 10 年，因為特定癢覺受體的發現，即 Mas 相關的 G 蛋白鍵合受體(Mas related G protein-coupled receptor, 簡稱 MRGPR)，提供了新穎藥物研發的可能。而基於致癢機制，應用新的生物製劑，如阻斷介白素 31(interleukin 31)等等，對於癢的治療，應用精準醫學的原則。綜上所述，最近 10 年以來，在癢的研究進展，從周邊受體到大腦中樞的可塑性變化，提供了止癢藥物的研發與精準醫學的應用。

**關鍵詞：**癢覺，痛覺，神經生物學，Mas 相關 G 蛋白鍵合受體，轉譯醫學，治療  
(台灣醫學 Formosan J Med 2024;28:32-8) DOI:10.6320/FJM.202401\_28(1).0004

### 「癢」的神經生物學傳遞路徑： 和「痛」的比較

癢覺和痛覺的神經生物學，具有共通的以及特殊的神經傳導路徑，包括從周邊的受體到中樞的訊息處理機制[1,2]。這些受體是感覺神經的末梢，和周邊環境所處的細胞的交互作用，包括免疫細胞等，這些神經末梢的細胞本體在背根神經節的感覺神經，稱為第 1 級感覺神經(primary sensory neuron)，再往上傳遞到脊髓的背角，稱為第 2 級感

覺神經細胞(secondary sensory neuron)。從脊髓背角會有上行的路徑，稱為脊髓視丘徑(spinothalamic tract)，傳達到視丘。視丘這是所有感覺神經的中繼站(relay)，經由這個中繼站，再進一步經由視丘到皮質的神經路徑(thalamocortical projection)傳達到大腦。

大腦的訊號處理包含兩個部分：一個是體感覺的訊號處理中心，另外一個是情緒的處理中心。在大腦，感覺神經基本上，不是單純的神經生理訊號處理，而還有包括認知(cognition)與感知

<sup>1</sup>臺大醫學院解剖學暨細胞生物學研究所，<sup>2</sup>臺大醫院神經部

通訊作者聯絡處：謝松蒼，臺大醫學院解剖學暨細胞生物學研究所，臺北市仁愛路一段 1 號。

E-mail: shsieh@ntu.edu.tw

(perception)的層面。所以，整個從周邊末梢的受體到大腦，我們對於癢與痛的感知，實際上是經由不同的神經路徑，或者是稱為迴路、網路，所交織而成的。而針對癢覺和痛覺，從周邊的受體一直到中樞的傳導路徑，包括視丘的分區以及到大腦不同的區域，可能都有特定的受體及神經細胞。然而，這兩種對於癢與痛的感知，也有共用相同的受體及神經細胞。除此之外，這兩種癢覺與痛覺路徑，包括特定的、相同的及共同的，也可能在癢覺和痛覺的訊號判讀，有交互作用。

### 痛覺的周邊感受器

在痛覺以及觸覺的部分，過去 20 多年最大的進展，就是在於發現了特定痛覺的受體，或者是離子通道，稱為瞬態感受器電位辣椒素第 1 型 (transient receptor potential vanilloid type 1, TRPV1) [3]。相對於痛覺，另外一類的感受器，也就是機械性的刺激 (mechanostimulation)，或者是觸覺，也有特定的感受器，稱為「壓電分子感受器 (piezo)」。piezo 這一詞之命名，乃源自壓電效應 (piezoelectricity)，原意是指機械能轉換為電能，piezo 這一分子則是將機械性刺激，轉換為神經衝動 [4]。這兩類感受器，一類是對於溫度與疼痛刺激源的偵知，另外一類是負責正常觸覺刺激的傳遞。但是除了在正常觸覺之外，如果神經受傷，這樣的觸覺感受器可能也會轉化變成痛的感知，稱為觸感痛 (allodynia)。

因為這兩種感受器，是在神經科學的研究領域，非常重要的一個里程碑，因此 2021 年的諾貝爾獎，就頒給發現這兩種受器的研究者；實際上，因為有這樣的發現，後續的研究者發現：這些相關的蛋白質實際上是非常多樣性的大家族，不同的刺激源，比如不同的溫度等等，是使用不同的感受器，也因此這一群大家族的分子，統稱為「瞬態感受器電位離子通道」 (transient receptor potential channel) 或者簡稱為 TRP 離子通道 (TRP channel) [5]，而後再依不同的特性 (亞型)，給予不同的特定名稱，比如前述的 TRPV1，偵測高溫且引起痛覺。

目前的研究已知 TRP 離子通道是傳導溫度與痛覺刺激最重要的分子，TRP 離子通道是首先在果

蠅發現的一群分子。進一步研究發現，在這一群的分子裡面，有一些是對於熱的刺激，特別是不愉快的熱刺激 (noxious heat)，會引起電性衝動的受體，不同的受體可以在不同的溫度被刺激到，比如說，TRPV1 可以被 42 度以上的高溫所刺激；不會感到痛的熱刺激也有特定的感受器，稱為 TRPA1。冷的溫度感覺使用不同的受器：TRPM8。目前已經了解，不同的感受器，會被不同範圍的溫度所刺激，而任何一種刺激源，可能會活化不同組合的受體，讓我們可以感受到連續性的溫度感覺。

最早發現、研究最多、最重要的是 TRPV1，這個陽離子通道受體，總共有幾個功能性的蛋白質組區段 (functional domain) 包括：(1) 通過離子通道的孔道 (ion channel pore)；(2) 對於酸鹼度 pH 的感受器 (pH sensors)；(3) 辣椒素結合區段 (capsaicin binding domain)；(4) 瞬態感受器電位區段 (TRP domain)。很重要的，對於 TRPV1，這個通道發現就是對於辣椒素有非常高的結合力，而這個也稱為是辣椒素的受體 (capsaicin receptor)。依據現有的研究，辣椒素與 TRPV1 受體結合後，陽離子、特別是鈣離子，會經由陽離子通道流入，活化神經細胞，將刺激訊號，向感覺神經及中樞神經傳遞。

經過一系列的研究，目前這一群 TRP 蛋白受體已經確認相關的功能：(1) 有害性熱覺 (noxious heat)，包括 TRPV1、TRPA1、TRPM3，主要是接受、偵測超過攝氏 42 度以上的溫度；(2) 無害性熱覺 (innocuous heat or warmth)，主要是 TRPM2，接受攝氏 30 度以上至約 40 度的溫、熱覺刺激；(3) 冷覺 (cold sensation)，主要是 TRPM8，偵測攝氏 10~20 度的刺激。這些 TRP 受體通道，除了可以溫度改變刺激，也可以相關的化學物質，活化這些受體與感覺神經末梢，比如薄荷醇 (menthol) 可以活化 TRPM8 受體 [6]。

### 癢覺的周邊感受器

從周邊一直到中樞，在癢覺和痛覺有不同的受體。在癢覺的受體，傳統上認為是以組織胺來活化感覺神經末梢，也因此分為組織胺依靠型受體 (histamine-dependent receptor) 以及組織胺獨立型 (histamine-independent receptor) 的受體。



在過去 10 幾年當中，癢覺領域的受體研究有了長足的進步。目前是一個整合型的觀點，特別是最近這幾年發現新的受體，也就是與 G 蛋白連結的受體(G protein coupled receter)，或是稱為和 G 蛋白鍵合的受體。這當中最有名的就是與 Mas 相關 G 蛋白鍵合受體(Mas related G protein-coupled receptor)，簡稱為 Mrgpr，這也是一個家族的蛋白質分子[7]。對於致癢源的偵知受體，除了(1)這些與 G 蛋白連結的受體，可以激發癢覺有關的受體，還有包括(2)離子通道，以及(3)細胞激素的受體(cytokine receptor)。這些都可以在周邊的組織造成癢的訊號傳遞。

在癢的受體裡面，最重要的也是最大的一群分子，就是前述的 Mas 相關的 G 蛋白受體，這一群受體主要是存在於背根神經節的神經細胞，屬於小型感覺神經細胞(small-sized sensory neurons)以及中型神經感覺神經細胞(medium-sized sensory neurons)。這一群的感覺神經細胞的大小和傳遞痛覺的感覺神經細胞類似，又可以再分成胜肽型感覺神經細胞(peptidergic sensory neuron)以及非胜肽型的感覺神經(non-peptidergic sensory neuron)。

而前面所提到，可以被溫度刺激所活化的 TRPV1 受體，實際上，它也和癢覺的訊息傳遞有關，也就是癢覺和痛覺的受體有某一個程度的重疊。這也顯示，對於癢覺的周邊接受器，其實種類比原來預期的更多、更複雜。在前面提到的這些原先認為和痛覺傳遞有關的陽離子通道，和癢覺有關的，有包括 TRPV1 及 TRPA1。除了前述這些和傳統的 G 蛋白受體傳遞癢覺之外，比較特別的一類，就包括細胞激素的受體。

總結來說，對於癢覺的周邊訊號刺激以及細胞交互作用，在神經生物學上，比一般的痛覺訊號傳遞更為廣泛、更為複雜。整體而言，包括三個成分：

- 一. 會激發癢的刺激，包括癢源以及一些化學的刺激物，最多的就是一些過敏原，以及病原菌、昆蟲，以及植物的一些成分，這些成分都可以活化前面所提到的這些傳遞和癢覺刺激的相關受體。
- 二. 在皮膚，最重要的幾類細胞，主要都會活化前面所提到的這些癢受體，包括表皮細胞、免疫

細胞，以及肥大細胞(mast cell)等不同細胞。

- 三. 在皮膚這個環境內，位在這些感覺神經末梢的受體，就會把這些細胞所釋放的介質，經由陽離子通道的活化或是訊息傳遞路徑，轉化為神經生理的電氣訊號傳到中樞。

## 癢覺在脊髓的傳遞：中間神經元與上行路徑

這些從背根神經節發出去的感覺神經末梢，是屬於假性的單極神經細胞(pseudounipolar neuron)，也就是有一邊的神經末梢終止在表皮，有另外一側的神經末梢，則傳達到脊髓背角的中間神經元(interneuron，或稱為第 2 級中間細胞，second-order neurons) [8]。目前在脊髓背角，可以知道的是：不同的感覺神經末梢，它會終止在不同層的脊髓背角，比較大直徑的神經末梢，比如：和觸覺有關，是在深層的第 3 層、第 4 層；至於比較小直徑的神經末梢，或是中等直徑的神經末梢，包括胜肽型與非胜肽型的 C 神經(C fiber)則是在第 2 層；而小直徑的 A $\delta$  神經末梢(A $\delta$  fiber)則是在第 1 層，也就是不同的神經，傳達到脊髓背角是有層次上的分別，用這樣的突觸連接型式，讓不同的感覺刺激有不同的路徑傳遞。

在脊髓背角，最重要的，主要是有兩類的中間神經細胞：其中一類稱為胃泌激素釋放胜肽受體(gastrin releasing peptide receptor，簡稱 GRPR)，這是在脊髓背角最重要的一個癢覺刺激訊號轉接站，負責有關癢覺神經衝動和訊號往視丘傳遞[9]；另外一類，則是稱為神經激肽第 1 型受體(neurokinin receptor 1，簡稱 NK1)，這些主要是傳達有關痛的訊息，也就是在脊髓背角，癢覺和痛覺是經由不同的中間神經元，再往上传遞。

目前可以了解的是：從周邊傳輸進來的，包括化學性的癢刺激，組織胺型的刺激以及非組織胺型的刺激，以及觸覺所造成的癢訊號，這些如果傳達到脊髓背角，也都是要經由胃泌激素釋放胜肽受體這個中間神經元往上传遞，也就是胃泌激素釋放胜肽受體，在脊髓背角是最重要的一個轉接神經元。而這些轉接神經元，再進一步經由脊髓視丘徑傳遞到視丘。至於脊髓視丘徑裡面，是否有非常嚴



格區分癢覺和痛覺的神經，目前在神經生物學的領域知道有其專一性，但是結構上如何排列，尚有需要進一步的研究。

## 癢覺的大腦中樞路徑：和痛覺訊號傳遞、處理的比較

包括癢覺和痛覺，在中樞神經的連結以及感知，在痛覺的研究領域，是相當的清楚。目前認為是有幾個腦區，合稱為疼痛(pain matrix)，或是疼痛網路[10,11]。這些腦區一般可以分成兩類：一類是屬於判斷型的腦區(discriminatory areas)，也就是用於偵測認知周邊有不愉快的疼痛刺激，另外一類是整合型感知腦區(integrating or affective areas)，這些包括跟情緒相關的成分，因為痛本身其實是一個保護性的感覺，而這種保護性的感覺，如何做進一步的解讀，實際上是需要大腦不同腦區形成一個網路依據，參考過往的經驗，作整合性的判斷與決策[10,12]。

至於在中樞的癢覺，目前認為應該跟痛類似，但是是否有和痛覺有一樣的癢覺末組或是迴路，則尚缺清楚。簡單來說，從周邊傳來的刺激，可以是，比如皮膚疾病的癢源，通常是有有一個皮膚的病灶在。但是，有些病人可能沒有周邊皮膚的病灶，但是卻有慢性的癢感覺。這裡是否有神經性癢(neuropathic itch)的成分，則有賴進一步的研究。

在大腦，除了大腦不同的腦區有不同的功能角色，視丘也是很重要的中繼區，視丘負責除了神經性癢疼痛，也參與癢覺的路徑和區域。至於是否有像痛非常清楚的區域，目前對於癢是有待進一步的研究。簡單的說，在大腦，對於癢覺的訊號解讀，應該可能是類似於痛覺的訊號處理，一部分是區別性的功能腦區(discriminatory areas)，主要成分是在視丘和體感覺皮質；另外一部分是情緒性的功能腦區(affective areas)，主要是在邊緣系統，目前已知包括腦幹的臂旁神經核(parabrachial nucleus)、杏仁核(amygdala)，以及前扣帶腦迴(anterior cingulate gyrus)，應該是屬於癢對於中樞的處理機制[13]。

對癢覺和痛覺刺激的反應，有很大的不同：(1)在痛刺激，主要是要趕快離開這些會傷害身體的刺激；(2)至於癢刺激，並非以手撥開，而是搔抓。

那麼在中樞的處理上，是否有不一樣路徑或區域，在人腦的研究，還不清楚；但是，以啮齒類動物做研究，認為癢覺的神經路徑包括有三個成分：(1)感覺成分；(2)情緒成分；(3)動機成分(motivational component)。在老鼠的動機成分，認為主要是在於中腦的腹側背蓋區(ventral tegmental tract, 簡稱VTA)到紋狀的伏隔核(nucleus accumbens)這個路徑。如果破壞這個路徑，雖然給老鼠癢的刺激，但沒有搔抓的反應，顯示這一區域是和搔抓行為有關。伏隔核在神經生物學與神經學研究了解，與獎賞、快樂、愉悅等正向價值(positive valence)的感受有關，某種程度，說明癢覺的搔抓可以引起愉悅的感受。

對於癢覺的神經路徑，綜合而言，主要是來自於周邊的癢源感受的化學物質，這些刺激經由背根神經節傳達到脊髓背角，再上傳到視丘，最終終止於大腦的體感覺皮質以及邊緣系統，後者負責癢覺相關的認知成分，在啮齒類動物，還包括搔抓的動機路徑，對於人類應該有類似迴路，但是具體的大腦區域以及突觸連結，有賴進一步研究。依據疼痛治療的經驗，這些對於癢覺神經生物學的探討與了解，有助於對於慢性搔癢治療方法的開發(表一)。

## 癢覺研究的轉譯醫學：慢性搔癢診斷與治療的應用

慢性搔癢(chronic itch)的治療是臨床上的一大挑戰[14]，癢覺的神經生物學本質屬於一種保護感覺(protective sensation)，與痛覺相似，都是在保護生物體免於受傷。但是一旦慢性化(chronification)，本質上就不再是保護，因為不存在傷害性刺激或是致癢源，理論上對於身體並沒有傷害性，但仍持續有癢、痛的不舒服感覺，而會影響生活品質。

不論是慢性搔癢或是慢性疼痛(chronic pain)，治療的原則還是以病因的排除或治療(etiological treatment)為首要，畢竟雖然有慢性化的慢性搔癢或慢性疼痛，仍然要先排除造成搔癢與疼痛的結構性病因或疾病，其次才是針對搔癢與疼痛的機制與分子，給予合適的藥物(全身性或局部性

表一：「癢覺」與「痛覺」的比較：神經生物學與治療

	癢覺	痛覺
受體	1. 組織胺型受體 2. Mas 相關的 G 蛋白鏈合受體(Mas-related G protein-coupled receptor)	1. 瞬態感受器電位離子通道(transient receptor potential channel) 2. 壓電分子感受器 (piezo)
脊髓	胃泌素釋放肽受體 (gastrin-releasing peptide receptor)等	神經激肽第一型受體(neurokinin receptor 1, NK1)等
大腦*	視丘、體感覺皮質、邊緣系統	視丘、體感覺皮質、邊緣系統
治療	1. 抗組織胺 2. 免疫調節、生物製劑	1. 關節痛：非類固醇抗發炎藥 2. 神經痛：抗癲癇藥、抗憂鬱藥、類鴉片型藥物

\*：神經投射所在的細部分區，未必相同

給藥)，改善症狀，也就是症狀治療雖然可以給予舒緩不適，但仍然要窮盡一切可能，解除最源頭的病因，症狀治療與病因排除，二者不可偏廢。

以慢性搔癢為例，傳統上，以臨床病因(或機制)分成皮膚型、全身型、神經型(neurogenic)、精神心理型(psychogenic)、藥物導致之搔癢，以及原發型(即原因不明)。皮膚型如異位性皮膚炎(atopic dermatitis)、乾癬(psoasiasis)等，有其特定的過敏免疫機制，需要針對其機制給藥(除給予免疫調節劑或是特定分子之生物製劑)。全身型如慢性腎病之尿毒性搔癢(uremic pruritus)與肝臟疾病之膽汁淤積型搔癢(cholestatic pruritus)，需要針對慢性腎病與慢性肝病，一起治療。

神經性搔癢(neurogenic pruritus 或 neuroaptic pruritus)則是肇因於神經退化或損傷之神經系統疾病，從中樞神經到周邊神經，非常廣泛，包括脊髓損傷(spinal cord injury)、多發性硬化症(multiple sclerosis)，到小纖維神經病變(small fiber neuropathy)等，雖然神經系統疾病不易治療，不過有多篇報告指出腫瘤或壓迫性病灶，比如脊髓之腦室壁細胞瘤(ependyoma)會造成慢性、難治型之慢性搔癢(refractory itch)，因此對於症狀治療缺少療效的慢性搔癢，必需注意是否有結構性病灶。

精神或心理性之搔癢主要以癢之錯覺或幻覺(illusion or delusion)為表現，通常會合併神經科症狀，或是身體轉化型精神疾病之一種表現(somatoform pruritus)，如妄想等，或是在某一特定之生活事件或壓力(life event)精神疾病之發生，但是此種診斷屬於排除診斷(diagnosis by exclusion)，畢竟精神學症狀可能是神經疾病的一種表現，如瞻妄、幻想等精神症狀

就可能是顳葉腦炎(temporal encephalitis)的表現之一，必要時就需要結合影像學(磁共振造影)、生理學(腦波)及腦脊髓檢查等，排除腦部病灶之可能性。

隨著社會之老化及藥物治療之開發與多樣性，多重用藥之現象使藥物導致之副作用需要列入考量，有幾種藥物造成慢性搔癢之頻率較高，比如搔癢抗排斥之免疫調節藥物 tacrolimus(中文藥名：普樂可後)、部分抗癲癇藥物，特別是 carbamazepine(中文藥名：癲通)及其衍生物，類鴉片藥物(opioids)，後者又常用於慢性疼痛之病人。因此詳細的藥物使詢問，是評估慢性搔癢之一環。

對於慢性搔癢的症狀藥物，可以分成幾類：(1)抗組織胺型藥物；(2)新穎分子標的之藥物；(3)依據致癢機制之生物製劑[14,15]。抗組織胺藥物是大部分醫師最常使用的止癢藥物，其副作用如嗜睡等，已知也相當普遍，新一代針對特定組織胺受體的藥物，可以降低作用於中樞神經系統之副作用。

但是就如本文前段所敘述，除了組織胺依賴型的機制，還有組織胺獨立型的制癢，這些有賴於前述的新機制開發藥物，特別是 Mas 相關 G 蛋白建和受體這一家族分子，如 MRGPR 的不同亞型分子，包含 MrgprA、MrgprB 等等，都有藥物在研發。藥物開發另一個策略是使用如結構生物學設計藥物或是從美國藥物食品管理局已經核准之藥物尋找新的用途和適應症(repurposing drugs)。

這一領域方興未艾，是慢性搔癢治療的新曙光。搔癢之慢性化除了特定的分子受體，前述細胞之交互作用、下游之訊息機制以及免疫作用機制，目前已有藥物或生物製劑，提供了阻斷搔癢慢性化惡性循環的機會，這些包括：(1)阻斷介白素

(interleukin 31)，介白素 31 是第 2 類輔助型 T 細胞 (T Helper 2, TH2) 所製造之細胞激素，在異位性皮膚炎病人的皮膚有高濃度，於臨床試驗，可以減少慢性搔癢 [15,16]；(2) 拮抗胸腺基質淋巴細胞 (thymic stroma lymphopoietin) 是由表皮細胞所分泌，會促進第 2 類輔助型 T 細胞之活化，其單株抗體可以減少異味性皮膚炎之症狀。目前這些治療都還在臨床試驗的第 2 期或是第 3 期前期，但已經顯示從免疫機制著手，阻斷搔癢的慢性化是治療新方向。

### 慢性搔癢治療的展望

整體而言，在過去 10 年內，從癢覺受體的發現，提供了藥物開發的標的，而經由使用生物製劑，對於免疫機制的調控。是阻斷搔癢慢性化的可行路徑，應用這些新的發現與科技，對於慢性搔癢提供了依據精準醫學的原則，緩解病人症狀的機會。

### 聲明

本研究之利益衝突：無。知情同意：無。受試者權益：無人體或動物實驗。

### 參考文獻

- Lay M, Dong X. Neural mechanisms of itch. *Annu Rev Neurosci* 2020;43:187-205.
- Dong X, Dong X. Peripheral and central mechanisms of itch. *Neuron* 2018;98:482-94.
- Rosenbaum T, Morales-Lazaro SL, Islas LD. TRP channels: A journey towards a molecular understanding of pain. *Nat Rev Neurosci* 2022; 23:596-610.
- Jiang Y, Yang X, Jiang J, et al. Structural designs and mechanogating mechanisms of the mechanosensitive piezo channels. *Trends in Biochemical Sciences* 2021;46:472-88.
- Koivisto AP, Belvisi MG, Gaudet R, et al. Advances in TRP channel drug discovery: From target validation to clinical studies. *Nature Reviews Drug Discovery* 2022;21:41-59.
- Lewis CM, Griffith TN. The mechanisms of cold encoding. *Curr Opin Neurobiol* 2022;75: 102571.
- Meixiong J, Dong X. Mas-related G protein-coupled receptors and the biology of itch sensation. *Annu Rev Genet* 2017;51: 103-21.
- Barry DM, Munanairi A, Chen ZF. Spinal mechanisms of itch transmission. *Neuroscience Bulletin* 2018;34:156-64.
- Chen ZF. A neuropeptide code for itch. *Nat Rev Neurosci* 2021;22:758-76.
- Barroso J, Branco P, Apkarian AV. Brain mechanisms of chronic pain: Critical role of translational approach. *Transl Res* 2021;238: 76-89.
- Reckziegel D, Vachon-Preseu E, Petre B, et al. Deconstructing biomarkers for chronic pain: Context- and hypothesis-dependent biomarker types in relation to chronic pain. *Pain* 2019; 160(Suppl 1):S37-48.
- Chao CC, Hsieh PC, Janice Lin CH, et al. Limbic connectivity underlies pain treatment response in small-fiber neuropathy. *Ann Neurol* 2022;Dec 13. (Online ahead of print.)
- Chen XJ, Sun YG. Central circuit mechanisms of itch. *Nat Commun* 2020;11:3052.
- Sutaria N, Adawi W, Goldberg R, et al. Itch: pathogenesis and treatment. *J Am Acad Dermatol* 2022;86:17-34.
- Shibuya R, Takimoto-Ito R, Kambe N, et al. A new era with the development of cytokine-based therapy for pruritus. *J Invest Dermatol* 2022;142: 47-52.
- Ruzicka T, Hanifin JM, Furue M, et al. Anti-interleukin-31 receptor A antibody for atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2017;376: 826-35.

# Itch Therapy Progress from New Discovery of Basic Neurobiology to Clinical Applications of Translational Medicine

Sung-Tsang Hsieh<sup>1,2</sup>

**Abstract:** Itch is a protective sensation with a scratching response to pruritogens, in contrast to pain, which shows an escaping phenomenon as the response element. Both itch and pain have shared mechanisms and unique pathophysiology in neural substrates from the level of peripheral receptors and the central processing spinal cord and brain, respectively. During the previous decade, there has been substantial progress in our understanding on the basic neurobiology of itch which provides foundations of developing new medications for itch. From neurobiology and circuitry points-of-view, itch is initiated from the peripheral receptors in the skin. They are localized at the nerve terminals of primary sensory neuron (first order neuron) in the dorsal root ganglia which interact with various cells in the epidermis and dermis of the skin including keratinocyte, immune cells, such as dendritic cell, T cell, eosinophil, and mast cell etc. The itch signals will then synapse with the second order neurons in the dorsal horn of the spinal cord, and then transmitted via spinothalamic tract to the thalamus. Such itch signals will be processed in the brain including: (1) discriminative perspective at the somatosensory cortex and (2) affective perspective at the limbic system. Over the last decade, the most important progress in the itch field is the discovery of Mas-related G protein-coupled receptor (MRGPR) which opens a new avenue for designing new therapeutic targets for itch. The assessment and treatment of chronic itch pose a challenge in clinical practice. The first step is to identify the cause of itch, in particular, structural lesions or systemic diseases, such as uremia. The next step is then to prescribe personalized and specific therapies based on itch mechanisms and pathophysiology, including conventional antihistamine or biologics of new generation, such as the antagonist against interleukin 31 receptor. In summary, over the past ten years, we have seen the remarkable progress in itch neurobiology which offers a new horizon for designing new therapeutic strategies for chronic itch.

**Key Words:** itch, pain, neurobiology, Mas-related G protein-coupled receptor (Mrgpr), translational medicine, therapy

(Full text in Chinese: Formosan J Med 2023;27:32-8) DOI:10.6320/FJM.202401\_28(1).0004

---

<sup>1</sup>Department of Anatomy and Cell Biology, National Taiwan University College of Medicine; <sup>2</sup>Department of Neurology, National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan

Address correspondence to: Sung-Tsang Hsieh, Department of Anatomy and Cell Biology, National Taiwan University College of Medicine, No. 1, Sec. 1, Jen-Ai Rd., Taipei, Taiwan. E-mail: shsieh@ntu.edu.tw



## TRP 離子通道於致癢之角色

呂曜宇<sup>1</sup> 翁浩睿<sup>1-3</sup>

**摘要：**癢感(itch or pruritus)是一種令人不適，並誘發搔抓(scratching)反應的感覺，許多疾病都有癢的表現，例如異位性皮膚炎、乾癬、肝臟疾患，及尿毒症搔癢等等。急性癢感是人體的一種生理防禦機制，藉由移除或避開有害刺激，可以減少後續受到的傷害，但許多研究顯示慢性癢為神經免疫系統的病理性變化造成，會危害健康並降低病人的生活品質。TRP 離子通道(transient receptor potential channels)為感官相關之重要分子家族，在哺乳類動物中已發現 28 種 TRP 離子通道，並為 2021 年諾貝爾獎的主題之一。許多證據顯示 TRP 離子通道(transient receptor potential channels)在癢覺及痛覺的傳遞佔有重要的角色。除此之外，TRP 離子通道也擁有感知外在溫度、化學物質、滲透壓等變化的功能。在這些發現下，作用於 TRP 離子通道的藥物與化合物應運而生。本文將整理並介紹關於 TRP 離子通道的發現歷史、於癢覺的角色及新型 TRP 離子通道標的藥物的發展。

**關鍵詞：**TRP 離子通道，搔癢，皮膚疾病，止癢藥物，藥物研發

(台灣醫學 Formosan J Med 2024;28:39-47) DOI:10.6320/FJM.202401\_28(1).0005

### 前言

搔癢是一種令人困擾且不適的感覺，長期的搔癢會顯著降低生活品質，根據先前的研究，慢性搔癢對於生活品質的負面影響和慢性疼痛相當。常見的皮膚疾病包括異位性皮膚炎、慢性蕁麻疹及尿毒性癢癢症(uremic pruritus)的病人們都深受所苦。搔癢和疼痛同時也是人體避免外界有害刺激的保護機制，藉由感知外在的溫度、壓力、滲透壓等變化來避免受到傷害，這一直以來都是人類及其他生物賴以為生的能力。

接受刺激後，位於皮膚的神經末梢，會將訊號傳遞到位於背根神經節(dorsal root ganglia)的感覺神經元細胞本體，再將訊號傳送到脊髓與大腦而產生癢及痛感，目前認為負責傳遞相關感覺主要為 A $\delta$  神經纖維和 C 神經纖維。除了神經之外，許多的細胞也與癢感的產生有關，例如受到刺激的皮膚表皮細胞可以釋放出多種發炎物質像是前列腺素(prostaglandin)、組織胺(histamine)、血清素(serotonin)、胸腺基質淋巴生成素(thymic stromal

lymphopoietin, TSLP)等，免疫細胞像是肥大細胞(mast cell)、嗜中性白血球(neutrophil)、巨噬細胞(macrophage)，也都與發炎物質的釋放有關。

瞬時受體電位離子通道(transient receptor potential channel, TRP channel，以下簡稱 TRP 離子通道)是一種陽離子通道，近年來被發現與生物體重要的感覺接受有關，舉凡痛覺、癢覺、視覺、溫度、聽覺、本體感覺、味覺等感官都與 TRP 離子通道息息相關，該通道的發現，也成為 2021 年諾貝爾生理學或醫學獎的獲獎主題之一。本文將以臨床醫學與轉譯醫學的角度，介紹 TRP 離子通道的發現歷史、於癢覺的角色及 TRP 離子通道標的藥物的發展。

### TRP 離子通道的發現與歷史

TRP 離子通道的發現可以追溯到 1960 年代，當時的科學家們發現在果蠅的視覺細胞中，存在一種突變，一般在持續光刺激下，電流訊號應該是持續不斷的，但在該種突變的影響下，只會產生一個瞬間、不持久的電流訊號，該突變於 1989 年被美

<sup>1</sup> 衛生福利部雙和醫院皮膚部，<sup>2</sup> 台北醫學大學醫學系皮膚學科，<sup>3</sup> 台北醫學大學醫學院細胞治療與再生醫學國際博士學位學程

通訊作者聯絡處：翁浩睿，衛生福利部雙和醫院皮膚部，新北市中和區中正路 291 號。Email: wenghaojui@tmu.edu.tw

表一：TRP 離子通道之重要里程碑

年份	事件
1969	TRP 離子通道在突變果蠅中被發現
1989	Craig Montell 選殖出 TRP 基因
1995	第一個哺乳動物的 TRP 離子通道被發現-TRPC1
1997	David Julius & Michael Caterina 發現 TRPV1
2000	TRPV1 被證明與疼痛和溫度感覺相關
2002	TRPM8 被發現
2003	TRPA1 被發現
2021	David Julius 教授獲得了 2021 年諾貝爾生理醫學獎

國加州大學柏克萊分校 Gerald Rubin 實驗室的博士後研究員 Craig Montell 選殖出來，也被命名為瞬時受體電位離子通道(Transient receptor potential channel)，為後續幾十年 TRP 離子通道一連串重大發現之濫觴(表一)。其後的研究也發現 TRP 離子通道，不只存在於視覺感受細胞，在身體其他器官也可以發現它的存在，另外在果蠅身上發現了 17 種 TRP 離子通道，而哺乳類身上更有高達 28 種 TRP 離子通道。

到了 1980 年代，科學家們對於痛覺神經生理的研究有了初步進展，辣椒素(capsaicin)無嗅無味也不會破壞口腔黏膜，卻可以產生灼燒感，讓它時常被用於痛覺神經生理的研究。科學家也發現有一群痛覺神經對辣椒素特別敏感，因此許多團隊致力於尋找辣椒素受體分子，認為只要解開這個謎題，就可以在痛覺傳遞與相關治療取得很大的進展。

美國舊金山大學(University of San Francisco, UCSF)的 David Julius 教授實驗室的博士後研究員 Michael Caterina，利用功能性分子選殖(functional cloning)的方法，終於在 1997 年率先發現了辣椒素受體的真實身分-TRPV1，該發現也讓 David Julius 教授獲得了 2021 年的諾貝爾生理醫學獎。TRPV1 除了受到辣椒素刺激產生痛覺外，David Julius 教授也確認了該通道可以受到一定溫度的刺激而開啟，這個發現也啟發了後續關於周遭環境刺激與神經電生理的研究，一系列的 TRP 離子通道接著被發現，並且可以對應到不同溫度以及化學物質的刺激。

除了痛覺之外，於 2000 年之後，學界也陸續發現 TRP 離子通道在癢覺神經傳導路徑上的重要

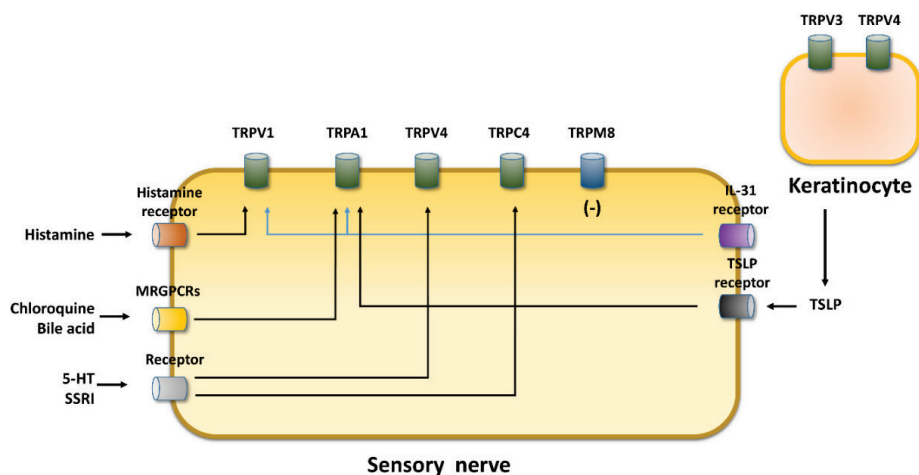
角色。相關的重要發現包含 TRP 離子通道在不同種類致癢的神經傳導路徑的分佈，以及 TRP 離子通道在止癢的神經傳導路徑等等(圖一)。這些發現讓我們更加了解人體是如何感知外界環境，對於新一代止痛止癢藥物的研發，也是劃時代的大躍進。

## TRP 離子通道和癢覺

目前在哺乳動物中被發現的 28 種 TRP 離子通道可以分為 6 個亞家族，分別為 TRPA (ankyrin)、TRPC(canonical)、TRPM(melastatin)、TRPML (mucolipin)、TRPP (polycystin) 和 TRPV (vanilloid)。其中特定的 TRP 離子通道和溫度的感知相關，也被稱為“ThermoTRPs”；這些溫度感覺的 TRP 離子通道有很多和癢覺有關，如 TRPV1、TRPV3、TRPV4、TRPA1、TRPM8。以下將簡要介紹幾個重要與癢覺的接收與傳遞有關的 TRP 離子通道(表二)。

### 一. TRPV1 (Transient Receptor Potential Vanilloid 1)

TRPV1 是第 1 個被發現和疼痛相關的 TRP 離子通道，也是一個非常重要的疼痛神經元之標記。它廣泛存在於皮膚組織與周邊神經纖維，且會受到周遭環境的變化而開啟，相關的刺激包括高溫(>43°C)、辣椒素(capsaicin)、低 pH 值及前列腺素(prostaglandin)等等。除了疼痛之外，目前的證據顯示 TRPV1 和組織胺依賴型癢感(histamine-dependent itch)相關。組織胺是人體內最廣為人知的瘙癢源(pruritogen)，當其與組織胺受體(histamine receptor)結合，在 TRPV1 的協同作用下造成鈣離子的湧入，使得瘙癢的訊號經由周邊神經纖維傳入



Bile acid(膽酸)；Chloroquine(氯奎寧)；Histamine(組織胺)；Keratinocyte(角質細胞)；MRGPCRs: mas-related G protein-coupled receptors；5-HT: 5-hydroxytryptamine；serotonin(血清素)；Sensory nerve(感覺神經)；SSRI: selective serotonin reuptake inhibitor(選擇性血清素再吸收抑制劑)；TSLP: thymic stromal lymphopoietin(胸腺基質淋巴生成素)

圖一：TRP 離子通道在感覺神經及皮膚上之表現

表二：具有止痛止癢特性之 TRP 離子通道家族

TRP 離子通道	開啟溫度	刺激通道開啟的化合物	新型標的藥物
TRPV1	>43°C	辣椒素	Asivatrep、AG1529
TRPV3	>33°C		Citrusinine-II、Dyclonine、FTP-THQ
TRPV4	27-35°C		
TRPA1	<17°C	異硫氰酸烯丙酯(allyl isothiocyanate)、肉桂醛(cinnamaldehyde)、大蒜素(allicin)	
TRPM8	10-25°C	薄荷醇(menthol)、桉樹油(eucalyptol)、冰片(borneol)	Icilin、Eucalyptol、DAPA、WS-12
TRPC3			
TRPC4			

中樞[1]。TRPV1 剔除的小鼠對於組織胺的刺激也表現出顯著減少的搔抓行為，更證實了 TRPV1 與癢覺傳遞的密切相關性。

介白素 31(Interleukin-31, IL-31)是一種 Th2 細胞產生的細胞激素，作為發炎細胞與癢感傳遞之間的媒介物質，在一些發炎性皮膚疾病中它的表現會增加，如異位性皮膚炎、結節性癢疹及接觸性皮膚炎等，局部注射 IL-31 到小鼠的皮下會促發強烈的搔癢。研究發現，人類及小鼠的背根神經元都會表現 IL-31 受體，該神經元往往也同時表現 TRPV1，

在 TRPV1 及 TRPA1 剔除的小鼠身上，IL-31 造成的癢感刺激明顯降低。

## 二、TRPA1 (Transient Receptor Potential Ankyrin 1)

TRPA1 主要分佈於背根神經節、三叉神經節、迷走神經節及表皮細胞上，它同樣存在於一些非神經組織例如胰臟、肺臟、泌尿道及血管內皮細胞。TRPA1 可直接被某些天然的刺激性物質激活，例如芥末(wasabi)中的 allyl isothiocyanate，會造成辛辣的味覺以及催淚的效果，其他像是肉桂醛



(cinnamaldehyde)、大蒜素(allicin)、洋蔥及大蒜中的 diallyl disulfide 等都能刺激 TRPA1 的開啟。

相對於 TRPV1 在組織胺作為神經傳導物質的癢的角色，TRPA1 則是在組織胺非依賴型癢感(histamine-independent itch)有重要功能。臨床上我們時常使用抗組織胺(antihistamine)來治療癢的症狀，但使用在一些慢性搔癢的疾病上，卻往往成效不彰，代表這些搔癢的成因可能有著與組織胺路徑截然不同的機制。舉例而言，氯奎寧(chloroquine)是一種時常被用來治療瘧疾和某些皮膚自體免疫疾病的藥物，它的其中一個副作用便是劇烈的皮膚癢感，此現象在非裔的病人身上最為常見。研究發現氯奎寧可活化 MrgprA3 (Mas-related G-protein coupled receptor member A3)受器[2]，接著活化下游的 TRPA1 來產生癢感的神經訊號，這即為一個組織胺非依賴型癢感(histamine-independent itch)的例子。

另一個常見和 TRPA1 相關的癢感是膽汁淤積性搔癢(cholestatic pruritus)。在膽汁淤積(cholestasis)的病人身上除了黃疸的表現，也時常出現劇烈搔癢的症狀，這些病人的血液中，往往可以偵測到過量的膽酸(bile acid)。臨床上我們可以使用膽酸的螯合劑(chelators)來治療相關症狀。在小鼠的實驗中若是給予皮下注射的膽酸，也可促發搔癢的症狀[3]，膽酸會結合到其受體 TGR5 (G-protein-coupled bile acid receptor, Gpbar1)，接著活化下游的 TRPA1 來傳遞神經訊號[4]。

皮膚表皮細胞在癢覺的產生，也佔有重要角色，表皮細胞上的 PAR2(protease-activated receptor 2)被活化後會促進 TSLP 的產生，TSLP 可以活化帶有 TRPA1 通道的感覺神經元而造成劇烈的搔癢[5]。在實驗的老鼠模型身上，TSLP 的過度表現，會促使小鼠表現出搔癢的行為，並且出現類似於異位性皮膚炎的表現型(phenotype)。將 TSLP 皮下注射於小鼠身上同樣也可以促進搔癢的行為，該行為在 TRPA1 被抑制的情況下則顯著地減少，更證實了 TRPA1 在癢覺傳遞上的重要性。

### 三. TRPM8 (Transient Receptor Potential Melastatin 8)

TRPM8 存在於表皮細胞及感覺神經元中，作為一個可以感知外界冷刺激的離子通道，它在溫度

介於 8°C 和 28°C 時會被活化[6]。除此之外，一些天然的化合物也可以刺激 TRPM8 的開啟，最有名的是薄荷醇(menthol)，其他包括桉樹油(eucalyptol)、冰片(borneol)等都有類似的效果，這些化合物塗抹於皮膚上會產生冰涼的感覺，傳統上作為抑制搔癢及疼痛的藥物使用。TRPM8 一開始是被證實和冷覺及其相關的疼痛有關，但近年來的研究發現，TRPM8 也和癢感有關聯。當表現 TRPM8 的周邊感覺神經被活化時，其投射到脊髓的神經傳導路徑，可以活化止癢和止痛的中間神經元(interneuron)，提供了使用這些常見成分止癢的科學證據。

在皮膚科醫師常衛教病人使用冰敷方式，來緩解皮膚搔癢，抑制搔抓可能產生的癢-搔抓惡性循環，也減少皮膚產生傷口而感染的機會。冰敷及塗抹薄荷醇也被發現可以同時抑制組織胺依賴型與組織胺非依賴型的癢感傳遞。除此之外，TRPM8 的強力促進劑如 icilin，在研究中可以有效地減少硬化性苔癬(lichen sclerosus et atrophicus)所產生的外陰部搔癢[7]。以上的例子都證明了 TRPM8 在癢覺的重要角色，在止癢藥物的研發方面，成為一個具有巨大潛力的目標。

### 四. TRPV3 (Transient Receptor Potential Vanilloid 3)

在溫度高於 33°C 時 TRPV3 會被活化。相較於前述主要分佈於感覺神經元的 TRPV1 及 TRPA1，TRPV3 主要分佈在表皮細胞及口腔、鼻腔黏膜，只有少數的感覺神經元會表現 TRPV3。在皮膚屏障、毛髮生長、皮膚發炎、癢及痛覺的產生等，皆與 TRPV3 有關聯。在 TRPV3 功能獲得型突變(gain-of-function mutation)的老鼠模型中，小鼠產生了皮膚炎及癢的表現型[8]。相對的在人類的 Olmsted 症候群(Olmsted syndrome)，其成因即為 TRPV3 的功能獲得型突變(gain-of-function mutation)，該疾病會出現劇烈搔癢、掌蹠角化(palmoplantar Keratoderma)、口腔周圍角化、指甲發育異常(onychodystrophy)等症狀[9]。目前為止科學家們在 TRPV3 上，發現了至少有 5 個突變點位可以造成 Olmsted 症候群[10]。

雖然 TRPV3 的突變，不論在老鼠或是人類身上都產生了癢的症狀，目前仍然不清楚該癢感的產



生是直接與 TRPV3 訊息傳遞有關，還是間接與 TRPV3 異常造成的皮膚發炎有關，仍然需要更多的研究，來了解參與其中的細胞與訊息傳遞之間的關係。

#### 五. TRPV4 (Transient Receptor Potential Vanilloid 4)

TRPV4 存在於表皮、泌尿道系統與背根神經元，其在溫度介於 27°C 到 35°C 時會被開啟[11]。除此之外，TRPV4 對於偵測環境中滲透壓的變化、化學物質及物理機械性的刺激都有其功能。在小鼠的動物模式中發現，TRPV4 和組織胺和血清素 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 導致的癢感相關[12]。在慢性搔癢(chronic idiopathic pruritus)病人的皮膚切片中，發現 TRPV4 的表現顯著比健康的對照組來得多，代表表皮細胞中的 TRPV4 與癢覺的產生，可能有一定的關聯。

#### 六. TRPC3 (Transient Receptor Potential Canonical 3)

TRPC3 通道廣泛存在於許多組織當中，它在感覺神經系統的出現，被認為可能與癢及痛覺的傳遞有關，在一些藥理學及動物實驗當中，也發現 TRPC3 通道參與了組織胺非依賴型搔癢的傳遞，但其細部的分子機制目前不明，即便如此，它未來仍有可能被利用於止癢藥物的研發。

#### 七. TRPC4 (Transient Receptor Potential Canonical 4)

選擇性血清素再回收抑制劑 (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)，是臨床上最常使用的抗憂鬱劑之一，它可能產生皮疹及皮膚搔癢等副作用，但相關機轉並沒有那麼明確，近期的研究發現 TRPC4 通道可能與 SSRI 造成的搔癢有關[13]。研究中使用 sertraline 這種 SSRI，將它注入老鼠的皮下後會產生劇烈的搔抓，但這種行為在 TRPC4 被剔除的老鼠身上卻不會發生。雖然 SSRI 造成的癢感，背後可能有一個複雜的生理機轉，但通過上面的實驗可以確定，至少有 TRPC4 通道參與其中。

另外研究中常使用局部塗抹 Imiquimod 於老鼠皮膚上來作為乾癬的生物模型，這些皮膚被長期刺激的老鼠也時常會表現劇烈的癢感，研究當中 TRPC4 無法作用的老鼠，卻不會表現強烈的搔抓，不論是使用基因靜默(gene silencing)的方式，

或是使用了 TRPC4 抑制劑[14]。以上的證據都使得 TRPC4 成為了一個有潛力的藥物研發目標。

## 針對 TRP 離子通道開發之止癢止痛藥物

自從發現 TRP channel 在人體的功能以來，藥廠已投入巨大資金於其相關藥物之開發，尤其是在新型止痛藥物方面。許多臨床疾患同時具有癢、痛之表現，如乾癬、異位性皮膚炎、帶狀皰疹等。在這類的疾患中，可以同時止癢止痛之藥物，具有簡化處方並減少多種藥物帶來副作用之益處。由於 TRP 離子通道對於痛、癢皆有重要功能，特定針對 TRP 離子通道開發的藥物，也會同時具有止痛及止癢的作用。以下將針對作用於不同 TRP 離子通道且同時具有止痛止癢潛力之藥物，做簡單的整理與介紹[15]。

### 一. 針對 TRPV1 開發之藥物

雖然 TRPV1 在疼痛和癢覺有重大角色，但因全身性的 TRPV1 拮抗劑(antagonist)被發現可能造成嚴重的副作用，像是核心體溫過高及對於有害的高溫感覺異常等等，因此限制了全身性的 TRPV1 拮抗劑的發展。因此，目前的研究重心，主要為外用的 TRPV1 拮抗劑。

辣椒素是最為人所知的 TRPV1 促進劑 (agonist)，它的止痛與止癢作用被認為與感覺神經長期的去敏感化(desensitization)有關。外用的辣椒素可以有效地減緩許多皮膚疾病的搔癢，像是尿毒症、皰疹後搔癢(postherpetic pruritus)、感覺異常性背痛(notalgia paresthetica)及結節性癢疹(chronic prurigo)等。

有些局部的新型 TRPV1 拮抗劑，已在動物和人類上證實可以同時止痛和止癢。Asivatrep (PAC-14028)是一種 TRPV1 拮抗劑，局部塗抹於異位性皮膚炎的老鼠身上，可以有效緩解搔癢，並且減少神經發炎(neuroinflammation)及肥大細胞的去顆粒作用(degranulation)[16]。此外，asivatrep 也可以緩解在糖尿病周邊神經病變和發炎性腸道疾患的疼痛。在 Phase III 的試驗當中，局部塗抹 asivatrep 可以緩解異位性皮膚炎病人的搔癢及皮膚發炎

[17]。另一個相似的藥物是 AG1529，也是 TRPV1 拮抗劑，在動物實驗當中可以緩解組織胺造成的搔癢與疼痛，因此也被認為具有作為新型局部止痛止癢藥物之潛力[18]。

## 二. 針對 TRPA1 開發之藥物

與 TRPV1 拮抗劑不同，全身性地給予 TRPA1 拮抗劑並不會造成嚴重的副作用。即便如此，所有單獨針對 TRPA1 通道的臨床試驗都停止了，最大的難題在於不同物種之間 TRPA1 通道的特性，有一定的差異存在，也因此動物實驗中成功的 TRPA1 拮抗劑藥物試驗結果，很難在臨床試驗上再現[19]。另外一個有潛力的標的，則是聚焦在可以調控 TRPA1-TRPV1 離子通道複合體的化合物上，如根據 Tmem100 蛋白設計的細胞穿透胜肽 (cell-penetrating peptides)，就是具有同時治療疼痛和癢的潛力標的[20]。

## 三. 針對 TRPV3 開發之藥物

針對 TRPV3 通道的藥物發展相對緩慢，其成功進入臨床試驗的化合物並不多，以下將針對目前幾個有潛力的新型化合物簡單介紹。

- (一) 第一個化合物是 citrussinine-II，是一種由 *Atalantia monophylla* 類植物衍生之生物鹼，是 TRPV3 之拮抗劑[21]。在動物模式中發現，citrussinine-II 對於組織胺及乾燥而產生的搔癢具有治療效果，且也可以緩解高溫和醋酸造成的疼痛。
- (二) 第二個化合物是 dyclonine，是一種用於緩解喉嚨痛的口服止痛藥，研究發現它的止痛效果與 TRPV3 離子通道的抑制有關[22]。在動物實驗中，也發現 dyclonine 可以抑制因 TRPV3 通道開啟而產生的癢感。
- (三) 第三個具治療潛力之藥物是 FTP-THQ，Hydra Biosciences 製作出之選擇性的 TRPV3 抑制劑，在小鼠實驗中有效地緩解組織胺造成的搔癢[23]。

## 四. 針對 TRPM8 開發之藥物

在自然界中可以提煉出許多 TRPM8 的活化劑，這些物質很早就被人類發現，可以作為止痛和止癢的藥物。活化 TRPM8 一方面可以去敏化

(desensitize)痛覺受器，另一方面也可以活化止癢的神經傳導路徑，達到同時止痛止癢的效果。

除了前段提到的薄荷醇(menthol)和 icilin 外，一些新的化合物也被認為具有成為止癢藥物的潛力。如桉樹油(eucalyptol)是由尤加利葉中提煉的物質，也是尤加利精油當中的主要成分，相關產品廣為使用於緩解疼痛的治療，在研究當中 eucalyptol 可以活化 TRPM8 離子通道[24]，但它的效力相對於其他研究中的化合物是比較低的。Diisopropyl-phosphinoyl-alkane (DAPA)是一種合成的 TRPM8 促進劑，已獲得專利並用於止痛和止癢。WS-12 則是另一種合成的 TRPM8 促進劑，且是目前研究的化合物中，對 TRPM8 專一性最高的[25]，在動物研究中可以產生止痛的功效，它的高專一性與高效力，也被認為能在止癢方面產生一定的效果。

## 結語

慢性且持續的搔癢，會顯著降低病人的生活品質，目前廣泛使用於治療慢性搔癢的藥物包括抗組織胺(antihistamine)、局部類固醇(corticosteroid)、局部 calcineurin inhibitors 及抗憂鬱劑(antidepressants)等等，然而有的病人對於上述的治療反應不佳，或是因此產生不良副作用，因此在止癢藥物的發展上，我們仍期待能有更有效，抑或是全新機轉的藥物加入。

雖然目前我們對於 TRP 離子通道的分子機轉與調控，還無法很完整地理解，但越來越多的證據顯示，TRP 離子通道可能是研發止癢藥物的可行目標。然而 TRP 離子通道除了負責癢覺的傳遞外，它也同時與人體許多生理機能有關，因此在藥物研發中，該如何將藥效侷限在我們想要控制的癢，而不至於影響其他功能，是研發中會碰到的一大問題。這些複雜的生理機轉與藥理作用，仍需要更深入的研究，來帶領我們揭開它的神秘面紗，相信未來在科學家們的努力下，更多的發展與應用是指日可待的。

## 利益衝突

本文無利益衝突。

## 參考文獻

1. Shim WS, Tak MH, Lee MH, et al. TRPV1 mediates histamine-induced itching via the activation of phospholipase A2 and 12-lipoxygenase. *J Neurosci* 2007;27:2331-7.
2. Liu Q, Tang Z, Surdenikova L, et al. Sensory neuron-specific GPCR Mrgprs are itch receptors mediating chloroquine-induced pruritus. *Cell* 2009;139:1353-65.
3. Mela M, Mancuso A, Burroughs AK. Review article: pruritus in cholestatic and other liver diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:857-70.
4. Lieu T, Jayaweera G, Zhao P, et al. The bile acid receptor TGR5 activates the TRPA1 channel to induce itch in mice. *Gastroenterology* 2014;147:1417-28.
5. Wilson SR, Thé L, Batia LM, et al. The epithelial cell-derived atopic dermatitis cytokine TSLP activates neurons to induce itch. *Cell* 2013;155:285-95.
6. Raddatz N, Castillo JP, Gonzalez C, et al. Temperature and voltage coupling to channel opening in transient receptor potential melastatin 8 (TRPM8). *J Biol Chem* 2014;289:35438-54.
7. Han JH, Choi HK, Kim SJ. Topical TRPM8 agonist (icilin) relieved vulva pruritus originating from lichen sclerosus et atrophicus. *Acta Derm Venereol* 2012;92:561-2.
8. Xiao R, Tian J, Tang J, et al. The TRPV3 mutation associated with the hairless phenotype in rodents is constitutively active. *Cell Calcium* 2008;43:334.
9. Nagai H, Takaoka Y, Sugano A, et al. Identification of a heterozygous p.Gly568Val missense mutation in the TRPV3 gene in a Japanese patient with Olmsted syndrome: In silico analysis of TRPV3. *J Dermatol* 2017;44:1059-62.
10. Choi JY, Kim SE, Lee SE, et al. Olmsted syndrome caused by a heterozygous p.Gly568Val missense mutation in TRPV3 Gene. *Yonsei Med J* 2018;59:341.
11. Shibasaki K, Sugio S, Takao K, et al. TRPV4 activation at the physiological temperature is a critical determinant of neuronal excitability and behavior. *Pflugers Arch* 2015;467:2495-507.
12. Akiyama T, Ivanov M, Nagamine M, et al. Involvement of TRPV4 in serotonin-evoked scratching. *J Invest Dermatol* 2016;136:154-60.
13. Lee SH, Cho PS, Tonello R, et al. Peripheral serotonin receptor 2B and transient receptor potential channel 4 mediate pruritus to serotonergic antidepressants in mice. *J Allergy Clin Immunol* 2018;142:1349-52.e16.
14. Shirolkar P, Mishra SK. Role of TRP ion channels in pruritus. *Neurosci Lett* 2022;768:136379.
15. Weng HJ, Pham QTT, Chang CW, et al. Druggable targets and compounds with both antinociceptive and antipruritic effects. *Pharmaceuticals* 2022;15:1-21.
16. Yun JW, Seo JA, Jang WH, et al. Antipruritic effects of TRPV1 antagonist in murine atopic dermatitis and itching models. *J Invest Dermatol* 2011;131:1576-9.
17. Park CW, Kim BJ, Lee YW, et al. Asivatrep, a TRPV1 antagonist, for the topical treatment of atopic dermatitis: Phase 3, randomized, vehicle-controlled study (CAPTAIN-AD). *J Allergy Clin Immunol* 2022;149:1340-7.e4.
18. Nikolaeva-Koleva M, Butron L, González-Rodríguez S, et al. A capsaicinoid-based soft drug, AG1529, for attenuating TRPV1-mediated histaminergic and inflammatory sensory neuron excitability. *Sci Reports* 2021;11:1-18.
19. Chen H, Terrett JA. Transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1) antagonists: A patent review (2015-2019). *Expert Opin Ther Pat* 2020;30:643-57.
20. Weng HJ, Patel KN, Jeske NA, et al. Tmem100 Is

- a regulator of TRPA1-TRPV1 complex and contributes to persistent pain. *Neuron* 2015;85: 833-46.
21. Han Y, Luo A, Kamau PM, et al. A plant-derived TRPV3 inhibitor suppresses pain and itch. *Br J Pharmacol* 2021;178:1669-83.
22. Liu Q, Wang J, Wei X, et al. Therapeutic inhibition of keratinocyte TRPV3 sensory channel by local anesthetic dyclonine. *Elife* 2021;10: e68128.
23. Broad LM, Mogg AJ, Eberle E, et al. TRPV3 in drug development. *Pharmaceuticals (Basel)* 2016;9:55.
24. Caceres AI, Liu B, Jabba SV, et al. Transient receptor potential cation channel subfamily M Member 8 channels mediate the anti-inflammatory effects of eucalyptol. *Br J Pharmacol* 2017;174:867-79.
25. Sherkheli MA, Gisselmann G, Vogt-Eisele AK, et al. Menthol derivative WS-12 selectively activates transient receptor potential melastatin-8 (TRPM8) ion channels. *Pak J Pharm Sci* 2008;21:370-8.



# TRP Channels in the Pathophysiology of Itch

Yao-Yu Lu <sup>1</sup>, Hao-Jui Weng <sup>1-3</sup>

**Abstract:** Itch (also known as pruritus) is an unpleasant sensation that elicits the desire or reflex of scratching. It is also an important manifestation of many diseases, including atopic dermatitis, psoriasis, hepatic diseases, and uremic pruritus. While acute itch is a protective mechanism to remove surface irritants to avoid further damage to the living organisms, chronic itch is a pathological phenomenon which poses detrimental effects on our health and significantly impacts the quality of life. TRP (transient receptor potential) channel superfamily consists of 28 individual channels in mammals. Mounting evidences show that TRP channels play important roles in itch and pain signaling. They are also responsive to changes of external temperature, chemical stimuli, and osmolality. Multiple molecules and pharmaceutical agents were identified targeting TRP channels in order to develop antipruritic drugs. In this mini-review article we will introduce a brief history of the TRP channels, the roles of specific TRP channels in itch, and novel compounds targeting TRP channels with both antipruritic and antinociceptive properties.

**Key Words:** transient receptor potential channel, pruritus, dermatologic disorders, antipruritic, drug development

(Full text in Chinese: Formosan J Med 2024;28:39-47) DOI:10.6320/FJM.202401\_28(1).0005

---

<sup>1</sup>Department of Dermatology, Taipei Medical University-Shuang Ho Hospital, New Taipei City; <sup>2</sup>Department of Dermatology, School of Medicine, College of Medicine, Taipei Medical University; <sup>3</sup>International Ph.D. Program for Cell Therapy and Regeneration Medicine, College of Medicine, Taipei Medical University, Taipei, Taiwan

Address correspondence to: Hao-Jui Weng, Department of Dermatology, Taipei Medical University-Shuang Ho Hospital, No.291, Zhongzheng Rd., Zhonghe District, New Taipei City, Taiwan. Email: wenghaojui@tmu.edu.tw

## 尿毒搔癢症的新進展

吳泓彥<sup>1-3</sup> 柯玫如<sup>4,5</sup>

**摘要：**尿毒性搔癢症是因腎臟功能異常而產生之皮膚搔癢疾患，為末期腎臟病及慢性腎臟病患者最常見的症狀之一。大多數尿毒性搔癢症的患者病程長，且會反覆發作，導致情緒障礙、睡眠不佳、及生活品質下降。尿毒性搔癢症的病理機轉涉及了腎臟、皮膚、免疫和神經多個系統複雜的交互作用。正確診斷、足量透析、妥善的皮膚照護、選擇合適的治療藥物及監測藥物的不良反應，每個環節皆是治療尿毒性搔癢症不可或缺的基石。諸多治療方式中，gabapentinoids, nalfurafine, difelikefaline 有最多的臨床試驗支持其療效，可惜的是 nalfurafine 與 difelikefaline 至今尚未取得台灣的藥物許可證。此外，紫外線 B 光線治療、抗組織胺藥物、活性炭、外用皮質類固醇藥膏、外用辣椒素( capsaicin) 藥膏、肥大細胞穩定劑等，leukotriene 受體拮抗劑，對某些患者可有效緩解尿毒性搔癢症，但須更多的證據支持其療效及安全性。

**關鍵詞：**慢性腎臟病，末期腎臟病，搔癢，光線治療，尿毒性搔癢症

(台灣醫學 Formosan J Med 2024;28:48-54) DOI:10.6320/FJM.202401\_28(1).0006

### 前言

尿毒性搔癢症須符合以下兩個條件：(一)因腎臟功能異常而產生之皮膚搔癢疾患。(二)無其他皮膚疾患可解釋之皮膚搔癢症狀。尿毒性搔癢症顯著影響多個面向的生活品質，造成情緒障礙、睡眠問題，是透析及慢性腎臟病患者最常見及最困擾之合併症之一。

台灣透析盛行率於 2019 年為每百萬人 3,679 人，盛行數為 86,840 人[1]，而第 1 至 5 期慢性腎臟病盛行率估計共達 11.9% [1]。尿毒性搔癢症發生率，可達血液透析患者 20%-50%。依據我們於台灣一北部醫學中心之研究，尿毒性搔癢症患者佔腹膜透析患者的 28.6%，佔血液透析患者 38.2%[2]。尿毒性搔癢症在尚未透析之慢性腎臟病族群之盛行率研究較少，一項跨國研究顯示，第 3 至 5 期慢性腎臟病患者，有高達 24% 有中度至嚴重之搔癢[3]。由上可知，尿毒性搔癢症的治療是臨床上重要的課題。

### 病理生理機轉

多種因素可能與尿毒性搔癢症之病理生理機轉相關，例如：皮膚乾燥、Interleukin (IL)-31、血液中發炎細胞或指數的上升、鈣磷乘積過高、副甲狀腺機能亢進、透析的廓清程度和致癢物質的清除、和內生性鴉片類系統(opioid system)不平衡等[4-6]。其機制包含腎臟生理學、皮膚科學、神經科學和免疫系統之間的複雜交互作用，並與多種發炎物質、神經傳導物質有關。

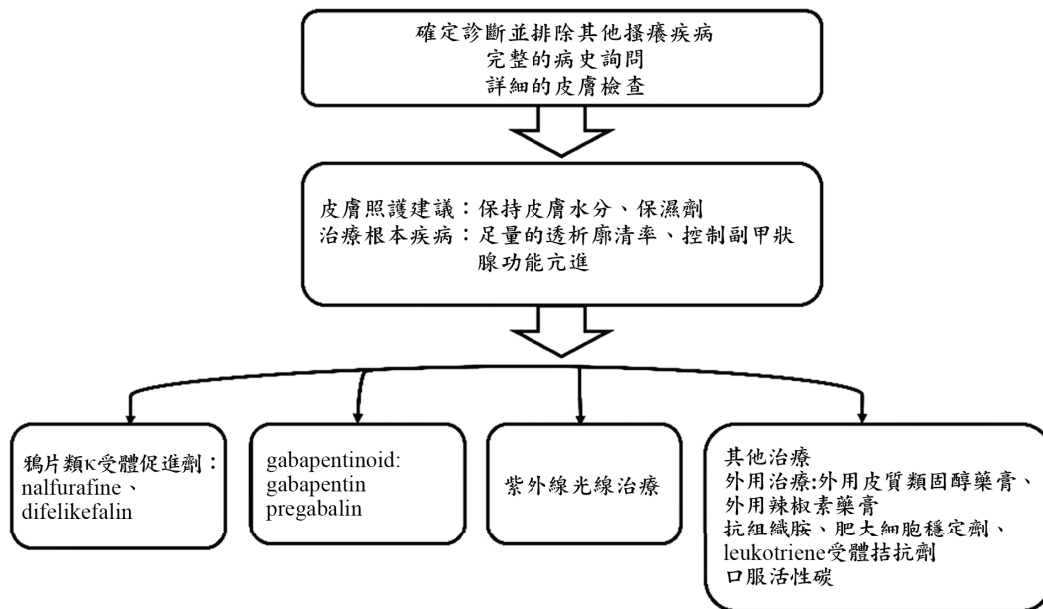
### 臨床表現與診斷

尿毒性搔癢症的病程漫長，許多病人的搔癢病史可以年計算。搔癢症狀幾乎每天都發生，並且影響大範圍之體表面積[6]。尿毒性搔癢症的患者通常沒有原發性皮炎，皮膚的檢查往往沒有發現明顯的皮膚變化。然而，癢和搔抓行為會形成惡性循環，導致繼發性皮膚變化，如：皮膚抓痕、結節性癢疹、單純苔蘚或非特異性濕疹等。

診治腎衰竭及慢性腎臟病患者的皮膚搔癢，

<sup>1</sup>亞東紀念醫院腎臟內科，<sup>2</sup>陽明交通大學醫學系，<sup>3</sup>臺大醫學院內科，<sup>4</sup>台北市立聯合醫院皮膚科，<sup>5</sup>臺大醫學院皮膚科

通訊作者聯絡處：柯玫如，台北市立聯合醫院皮膚科，台北市大安區仁愛路4段10號。E-mail: kmj@ntu.edu.tw



圖一：尿毒性搔癢症的評估及治療

第一步是診斷的確立 (圖一)。除了尿毒性搔癢症外，腎衰竭及慢性腎臟病患者，也可能患有其他的搔癢性皮膚疾病，例如：疥瘡、蕁麻疹、藥物疹、濕疹等等。完整的病史詢問及詳細的皮膚檢查，是做出正確診斷的必須條件。

搔癢症狀如果發生在腎功能惡化之前，應考慮尿毒性搔癢症以外，是否有其他導致搔癢的原因。搔癢症狀如果侷限於小部分區域或短期內迅速惡化，應尋找導致搔癢的暴露或加重因素。仔細檢查患者的用藥史，可排除與藥物相關的搔癢或過敏反應。皮膚檢查如果發現原發性皮疹，如風疹塊 (wheals)、毒性紅斑 (morbilliform eruption) 或水疱 (bullae)，應鑑別診斷其他搔癢性皮膚疾病。診斷尿毒性搔癢症，通常不需要皮膚切片檢查。臨床表現顯示有其他須進一步檢查病因的患者，才考慮進行實驗室及影像學檢查，例如甲狀腺功能亢進或皮膚 T 細胞淋巴瘤等 [6]。

## 治療

尿毒性搔癢症的患者，常常對許多治療方式反應不佳。現行許多治療方式缺少設計完整的大規模隨機、雙盲、對照臨床試驗支持。此外，尿毒性搔

癢症患者因腎臟功能不佳，藥物使用上須注意藥物動力學的改變，並監控藥物不良反應。近年來，新的藥物陸續推出，使得治療尿毒性搔癢症有更多的選擇。我們將尿毒性搔癢症的治療方式，分為外用治療、治療根本疾病、紫外線光線治療、全身性藥物治療 (圖一)。

## 外用治療

### 一. 保溼劑 (Moisturizer)

教導患者如何照顧皮膚，保持充足的皮膚水分，恢復角質層的障壁功能，是治療尿毒性搔癢症第 1 線的治療。尿毒性搔癢症的患者皮膚較為乾燥，清潔時應避免強力的清潔劑，不要使用太燙的水沐浴、不要長時間或多次的清潔皮膚。研究發現，患有尿毒性搔癢症的透析患者，常規使用保溼劑 1 周後，搔癢程度下降 [7]。建議 1 天至少使用 2 次保溼劑。剛洗完澡後，皮膚的角質層含水量很高，是使用保溼劑的最佳時機。

### 二. 外用皮質類固醇藥膏

一項跨國研究顯示，將近 10% 的醫師會處方外用皮質類固醇藥膏，來治療血液透析患者的尿毒性

搔癢症[8]。雖然外用皮質類固醇藥膏是常用的治療方式，不過至今沒有臨床試驗證實其療效。由於發炎反應在尿毒性搔癢症的致病機轉，扮演一定角色，可以嘗試使用外用皮質類固醇藥膏治療尿毒性搔癢症，特別是針對因搔抓造成皮膚繼發性濕疹或明顯發炎的區域。然而，由於尿毒性搔癢症，通常影響大範圍體表面積，醫師應選擇適當強度的皮質類固醇藥膏，避免類固醇可能之全身吸收和皮膚不良反應，如：皮膚萎縮、變薄、毛囊炎、長毛等等。

### 三. 外用免疫調節劑藥膏(tacrolimus 和 pimecrolimus)

外用免疫調節劑藥膏(calcineurin inhibitors)，包括 tacrolimus 和 pimecrolimus，適應症為異位性皮膚炎的治療。其機制為抑制 calcineurin，而減少 T 細胞活化。用 tacrolimus 或 pimecrolimus 治療尿毒性搔癢症的臨床試驗，有研究結果發現有效果[9]，有些則顯示無效[10,11]。與外用皮質類固醇藥膏相比，雖然沒有皮膚萎縮、長毛...等副作用，但使用時皮膚會有灼熱、刺激感，且尚未建立長時間使用之安全性。

### 四. 其他外用藥膏

外用辣椒素(capsaicin)藥膏，有研究指出相較於安慰劑，可有效舒緩尿毒性搔癢症[10,11]，不過塗擦部位會有一些局部熱、刺、發紅。此外，研究也發現加入局部麻醉劑 Pramoxine 的乳液，比起對照組基劑，可有效減少尿毒性搔癢症的強度[12]。乳霜中加入植物果實油中的必需脂肪酸  $\gamma$ -linolenic acid，有緩解尿毒性搔癢症的效果[13]。但是這些結果來自少數的小規模研究，證據力較為不足。

## 治療根本疾病

### 一. 足量的透析廓清率

我們的研究發現，透析患者尿毒性搔癢症的嚴重程度與透析廓清率相關[4,14]。透析廓清率常以尿素氮清除指標 Kt/V 來表示。Kt/V 中的 K 為血中尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)的清除率，t 為透析時間，Kt 即是一定時間內 BUN 的總清除量，再除以 V 為體內 BUN 分布的體積。若血液透析患者的 Kt/V 超過 1.5(稍微高於現行目標的 1.4)，尿毒性搔癢症的程度會減輕[4]。若腹膜透析患者的

每周 Kt/V 大於 1.88，(稍微高於現行目標的 1.7)，尿毒性搔癢症的程度也會較輕微[14]。此外，隨機分派的研究發現 Kt/V 從 1.08 增加到 1.19，可顯著減少血液透析患者的搔癢程度[15]。

### 二. 控制副甲狀腺功能亢進

納入 37 位副甲狀腺功能亢進之透析患者的病例系列報告發現，副甲狀腺切除術後一周，患者的搔癢程度顯著降低[16]。研究也顯示，給予控制副甲狀腺功能亢進的藥物 cinacalcet，比起使用維生素 D 和磷結合劑的傳統治療，在有效的減緩血液透析患者的搔癢程度[17]。然而，是否安排副甲狀腺切除術或 cinacalcet 藥物治療，目前仍取決於副甲狀腺功能亢進的程度，而非尿毒性搔癢症的標準治療。

### 三. 腎臟移植

成功的腎臟移植，應該可以完全治癒尿毒性搔癢症。不過仍有一部分腎臟移植患者有慢性皮膚搔癢的問題，其原因尚不清楚，可能因素包括移植之腎臟功能不理想，或藥物引起之搔癢等[18]。

## 紫外線光線治療

紫外線光線治療(ultraviolet phototherapy)是皮膚科醫師常用來治療尿毒性搔癢症的治療方式。紫外線可調節 Th1 和 Th2 淋巴細胞分化，減少 IL-2 的產生。紫外線光線治療可視為針對皮膚的免疫調節治療。

兩個隨機對照研究顯示，寬波段紫外線 B 光光線治療可顯著緩解血液透析患者的尿毒性搔癢症[10,11]。我們執行的隨機對照研究也顯示，對藥物治療反應不佳的尿毒性搔癢症患者，窄波段紫外線 B 光光線治療，可減少受搔癢影響之體表面積，但對降低搔癢強度之效果僅有邊際顯著(marginal significant)[31]。紫外線 B 光光線治療的不良反應有曬黑、曬傷，長期治療有可能增加皮膚癌的風險。分析台灣的健保資料庫，我們發現接受紫外線 B 光光線治療的尿毒性搔癢症患者，非黑色素瘤皮膚癌和皮膚黑色素瘤的長期風險並沒有增加[19]。



## 全身性藥物治療

### 一. Gabapentinoid (gabapentin 及 pregabalin)

Gabapentinoid 類藥物是尿毒性搔癢症治療中有較多臨床試驗證據支持的藥物。不過, gabapentin 的適應症為局部癲癇發作之輔助療法及帶狀疱疹後神經痛; 而 pregabalin 的適應症則為帶狀疱疹後神經痛、成人局部癲癇的輔助治療、纖維肌痛、糖尿病周邊神經病變引起的神經性疼痛、脊髓損傷所引起的神經性疼痛。Gabapentinoid 類藥物的適應症, 並未包括搔癢或尿毒性搔癢症。

系統性回顧與統合分析研究發現, gabapentin 及 pregabalin 比起對照組或是抗組織胺, 顯著減少尿毒性搔癢症搔癢強度[10,11]。這兩個藥物在透析患者止癢效果類似。腎功能不佳的患者需要調整劑量。血液透析患者 gabapentin 建議 100mg-300mg 一周 3 次, 透析後給予; pregabalin 建議 75-150mg 一周 3 次, 透析後給予。嗜睡和頭暈是 gabapentinoid 常見的不良反應。

### 二. 鴉片類拮抗劑(opioid antagonist)和促進劑(agonist)

鴉片類受體主要有三大類:  $\mu$  受體、 $\kappa$  受體、 $\delta$  受體。 $\mu$  受體的活化會造成搔癢,  $\kappa$  受體的活化則抑制搔癢。使用  $\mu$  受體的拮抗劑 naltrexone 治療透析患者的尿毒性搔癢症之療效未有定論, 兩個隨機雙盲對照試驗, 一顯示出有治療效果, 一則未顯示療效[10, 11]。 $\kappa$  受體的促進劑 nalfurafine, 已於 2009 年在日本核准用於血液透析患者搔癢的治療[20]。Difelikefalin 是作用在周邊  $\kappa$  受體的促進劑, 因其親水性化學結構所以不易進入中樞神經系統。第 3 期隨機雙盲對照臨床試驗顯示, 以 difelikefalin 治療之尿毒性搔癢症患者, 搔癢程度比起對照組顯著減少, 搔癢相關的生活品質亦有改善[21]。

可惜的是 nalfurafine, difelikefalin 尚未取得台灣的藥品許可證。併有  $\mu$  受體拮抗劑和  $\kappa$  受體促進劑的 nalbuphine 在一隨機雙盲對照試驗, 則稍可減輕血液透析患者的搔癢程度[22]。

### 三. 抗組織胺、肥大細胞穩定劑(mast cell stabilizers)和 leukotriene 受體拮抗劑

口服抗組織胺是尿毒性搔癢症最常用的藥物之一, 但評估其對尿毒性搔癢症療效的臨床試驗很少。第 2 代抗組織胺藥物, 如: cetirizine、levocetirizine、fexofenadine、desloratadine 於腎功能不佳之患者需要調整劑量。Ketotifen 是抗組織胺也是肥大細胞穩定劑, 一項納入 5 位尿毒性搔癢症血液透析患者的開放性前瞻研究指出 ketotifen 可減少搔癢程度[23]。Cromolyn sodium 可抑制肥大細胞釋放組織胺及 leukotriene, 但本身無抗組織胺的特性。一項收案 62 位血液透析患者的隨機雙盲對照試驗顯示, cromolyn sodium 對尿毒性搔癢症有療效[10,11]。Montelukast 是 leukotriene 受體拮抗劑。一項收案 80 位血液透析患者的隨機雙盲對照試驗, 顯示 montelukast 比起對照組, 可有效減少搔癢程度[10,11]。

### 四. 口服活性炭

口服活性炭可用來吸收腸道中的一些毒性物質, 一些早期的臨床試驗中顯示, 可減少透析患者的搔癢程度[24]。其副作用較少, 主要為腸胃道症狀, 如便秘、噁心和腹脹。

### 五. Cholestyramine

Cholestyramine 是不可吸收的 resin, 用於治療慢性肝病和膽道阻塞患者的高脂血症和搔癢症。早期小規模的臨床試驗顯示, cholestyramine 在一些尿毒性搔癢症病人有療效[25]。

### 六. 生物製劑

研究顯示血清中 IL-31 與尿毒性搔癢症的搔癢程度呈正相關[26]。不過, 阻斷 IL-31 受體的生物製劑 nemolizumab, 無法減少尿毒性搔癢症的搔癢程度[27]。Dupilumab 是阻斷 IL-4 和 interleukin-13 受體的抗體, 其適應症為異位性皮膚炎的治療。在個案報告及個案系列中, 發現可減少尿毒性搔癢症的搔癢程度[28]。

### 七. Thalidomide

Thalidomide 有鎮靜、免疫調節和抗血管生成特性。在一項小型雙盲交叉試驗中顯示, Thalidomide 對血液透析患者的尿毒性搔癢症, 有止癢效果[29]。然而, 由於其潛在的副作用, 包括

致畸性、周圍神經病變、便秘和鎮靜作用，治療前應仔細評估其益處和風險[29]。

#### 八. Sertraline

Sertraline 是選擇性血清素再攝取抑制劑 (serotonin reuptake inhibitor)，用於治療重度憂鬱症、恐慌症、強迫症和創傷後壓力疾病。在一些小型的研究顯示，sertraline 可能減少尿毒性搔癢症[30]，常見不良反應包括噁心、震顫和嗜睡。

### 結 論

尿毒性搔癢症的治療，仍然是臨床上的挑戰！總而言之，正確的評估和診斷、足量透析、適當的皮膚照護、選擇合適的外用和口服藥物，以及監測藥物的不良反應，都是治療尿毒性搔癢症時缺一不可的環節。藥物治療中，gabapentinoids，nalfurafine，difelikefaline 有最多的證據支持其療效。此外，紫外線 B 光光線治療、抗組織胺藥物、肥大細胞穩定劑，leukotriene 受體拮抗劑、活性炭、外用皮質類固醇藥膏、外用辣椒素藥膏，也是治療的選擇 (圖一)。臨床醫師應考慮不同的臨床表現、藥物的耐受性、共病症等，給予患者最適當的治療。

### 聲 明

本研究之利益衝突：無。知情同意：無。受試者權益：無人體或動物實驗。

### 參 考 文 獻

1. 財團法人國家衛生研究院及台灣腎臟醫學會：2021 台灣腎病年報。台北，衛生福利部，2022。
2. Wu HY, Peng YS, Chen HY, et al. A comparison of uremic pruritus in patients receiving peritoneal dialysis and hemodialysis. *Medicine* 2016;95:e2935.
3. Sukul N, Speyer E, Tu C, et al. Pruritus and patient reported outcomes in non-dialysis CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019;14:673-81.
4. Ko MJ, Wu HY, Chen HY, et al. Uremic pruritus, dialysis adequacy, and metabolic profiles in hemodialysis patients: A prospective 5-year cohort study. *PloS One* 2013;8:e71404.
5. Ko MJ, Tsai WC, Peng YS, et al. Altered monocytic phenotypes are associated with uraemic pruritus in patients receiving haemodialysis. *Acta Derm Venereol* 2021;101:adv00479.
6. Ko MJ, Peng YS, Wu HY. Uremic pruritus: pathophysiology, clinical presentation, and treatments. *Kidney Res Clin Pract* 2023;42:39-52.
7. Morton CA, Lafferty M, Hau C, et al. Pruritus and skin hydration during dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:2031-6.
8. Rayner HC, Larkina M, Wang M, et al. International comparisons of prevalence, awareness, and treatment of pruritus in people on hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:2000-7.
9. Kuypers DR, Claes K, Evenepoel P, et al. A prospective proof of concept study of the efficacy of tacrolimus ointment on uraemic pruritus (UP) in patients on chronic dialysis therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1895-901.
10. Hercz D, Jiang SH, Webster AC. Interventions for itch in people with advanced chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;12:CD011393.
11. Simonsen E, Komenda P, Lerner B, et al. Treatment of uremic pruritus: A systematic review. *Am J Kidney Dis* 2017;70:638-55.
12. Young TA, Patel TS, Camacho F, et al. A pramoxine-based anti-itch lotion is more effective than a control lotion for the treatment of uremic pruritus in adult hemodialysis patients. *J Dermatolog Treat* 2009;20:76-81.
13. Chen YC, Chiu WT, Wu MS. Therapeutic effect of topical gamma-linolenic acid on refractory uremic pruritus. *Am J Kidney Dis* 2006;48:

- 69-76.
14. Wu HY, Huang JW, Tsai WC, et al. Prognostic importance and determinants of uremic pruritus in patients receiving peritoneal dialysis: A prospective cohort study. *PloS One* 2018;13: e0203474.
  15. Hiroshige K, Kabashima N, Takasugi M, et al. Optimal dialysis improves uremic pruritus. *Am J Kidney Dis* 1995;25:413-9.
  16. Chou FF, Ho JC, Huang SC, et al. A study on pruritus after parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism. *J Am Coll Surg* 2000;190: 65-70.
  17. El-Shafey EM, Alsahow AE, Al saran K, et al. Cinacalcet hydrochloride therapy for secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. *Ther Apher Dial* 2011;15:547-55.
  18. Schricker S, Weisshaar E, Kupfer J, et al. Prevalence of pruritus in a single cohort of long-term kidney transplant recipients. *Acta Derm Venereol* 2020;100:adv00066.
  19. Ko MJ, Huang JW, Wu HY, et al. Risk of skin cancer among patients with chronic kidney disease treated with ultraviolet B phototherapy for uraemic pruritus: A nationwide cohort study. *Acta Derm Venereol* 2021;101:adv00390.
  20. Kumagai H, Ebata T, Takamori K, et al. Effect of a novel kappa-receptor agonist, nalfurafine hydrochloride, on severe itch in 337 haemodialysis patients: A Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:1251-7.
  21. Fishbane S, Jamal A, Munera C, et al. A phase 3 trial of difelikefalin in hemodialysis patients with pruritus. *N Engl J Med* 2020;382:222-32.
  22. Mathur VS, Kumar J, Crawford PW, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of nalbuphine ER tablets for uremic pruritus. *Am J Nephrol* 2017;46:450-8.
  23. Francos GC, Kauh YC, Gittlen SD, et al. Elevated plasma histamine in chronic uremia. Effects of ketotifen on pruritus. *Int J Dermatol* 1991;30:884-9.
  24. Pederson JA, Matter BJ, Czerwinski AW, et al. Relief of idiopathic generalized pruritus in dialysis patients treated with activated oral charcoal. *Ann Intern Med* 1980;93:446-8.
  25. Silverberg DS, Iaina A, Reisin E, et al. Cholestyramine in uraemic pruritus. *Br Med J* 1977;1:752-3.
  26. Ko MJ, Peng YS, Chen HY, et al. Interleukin-31 is associated with uremic pruritus in patients receiving hemodialysis. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:1151-9.
  27. Kinugasa E, Igawa K, Shimada H, et al. Anti-pruritic effect of nemolizumab in hemodialysis patients with uremic pruritus: A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Clin Exp Nephrol* 2021;25:875-84.
  28. Zhai LL, Savage KT, Qiu CC, et al. Chronic pruritus responding to dupilumab-A case series. *Medicines (Basel)* 2019;6:72.
  29. Sharma D, Kwatra SG. Thalidomide for the treatment of chronic refractory pruritus. *J Am Acad Dermatol* 2016;74:363-9.
  30. Chan KY, Li CW, Wong H, et al. Use of sertraline for antihistamine-refractory uremic pruritus in renal palliative care patients. *J Palliat Med* 2013;16:966-70.

## Recent Advances in Uremic Pruritus

Hon-Yen Wu<sup>1-3</sup>, Mei-Ju Ko<sup>4,5</sup>

**Abstract:** Uremic pruritus is a pruritic disorder caused by impaired kidney function. It is one of the most common symptoms in patients with end-stage renal disease and chronic kidney disease. Patients with uremic pruritus have prolonged and relapsing clinical course, resulting in mood disturbance, poor sleep, and impaired quality of life. The pathophysiology of uremic pruritus involves complex multi-system interactions, including kidney, skin, immune and nervous systems. The cornerstones of the management for uremic pruritus are correct diagnosis, optimization of dialysis regimens, appropriate skin care, selection of proper topical and oral medications, and monitoring adverse effects of drugs. Among the treatments, gabapentinoids, nalfurafine, and difelikefalin are the most well studied drugs to support their efficacy. However, nalfurafine, and difelikefalin are not available in Taiwan. In addition, ultraviolet B phototherapy, antihistamines, activated charcoal, topical steroids, topical capsaicin, mast cell stabilizers, and leukotriene receptor antagonists have been reported to be effective in some patients, but more evidence is needed to support their efficacy and safety.

**Key Words:** chronic kidney disease; end-stage renal disease; itch; phototherapy; uremic pruritus.

(Full text in Chinese: Formosan J Med 2024;28:48-54) DOI:10.6320/FJM.202401\_28(1).0006

---

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, Far Eastern Memorial Hospital, New Taipei City; <sup>2</sup>School of Medicine, College of Medicine, National Yang Ming Chiao Tung University; <sup>3</sup>Department of Internal Medicine, National Taiwan University College of Medicine; <sup>4</sup>Department of Dermatology, Taipei City Hospital; <sup>5</sup>Department of Dermatology, National Taiwan University College of Medicine, Taipei, Taiwan.

Address correspondence to: Mei-Ju Ko, Department of Dermatology, Taipei City Hospital, No. 10, Section 4, Ren-Ai Rd., Taipei, Taiwan. E-mail: kmj@ntu.edu.tw



## 皮膚致癢病生理機轉的新進展

顏育達<sup>1</sup> 黃麗珊<sup>2</sup>

**摘要:** 搔癢是皮膚科患者求診的最常見主訴，並會嚴重影響患者損害生活品質。搔癢是經由發炎性介質、神經傳遞物質和神經胜肽等，刺激活化皮膚神經末梢，導致搔癢信號從周邊皮膚通過脊髓，再傳遞到大腦皮層。雖然一些發炎性皮膚病，如紅斑狼瘡、蜂窩組織炎和苔蘚樣糠疹，可能不太會引起或只有輕微搔癢，但牛皮癬和異位性皮膚炎等其他發炎性皮膚病，會在大多數患者中引起中度至重度搔癢。因此探查導致這種差異的關鍵介質對於搔癢的傳導非常重要。另外非發炎性皮膚疾病，如尿毒症搔癢，通過皮膚中的某些搔癢原引起搔癢，卻沒有皮膚的發炎皮膚變化。同時，有證據表明，搔癢原不僅會引起搔癢，還會與免疫細胞相互作用並充當發炎介質，從而加劇疾病活性。所以能夠增加對這些媒介物以及發炎性和非發炎性致癢原的了解，能有效就常見的搔癢性皮膚病建立目標性治療。

**關鍵詞:** 致癢原，癢感

(台灣醫學 Formosan J Med 2024;28:55-60) DOI:10.6320/FJM.202401\_28(1).0007

### 前言

「癢」是人類重要的感覺，雖然是一種不愉悅的感受，但能保護人體產生反射性防禦動作。「癢」也是皮膚科疾病中最常見的症狀，眾多的皮膚疾病中例如異位性皮膚炎，結節性癢疹以及乾癬，皆常常以「癢」作為其常見的臨床表現之一。

### 癢的生理機轉

「癢」的病理生理學非常複雜，涉及多重機制，從皮膚到神經系統都扮演了重要角色，近年來在相關的研究有了很多重要的突破，尤其免疫細胞在「癢」的傳導上，被發現有更多新的作用機轉。癢感的傳導主要來自背節神經元的無髓鞘 C 傳入神經纖維，和少量有髓 A 傳入神經纖維，這些神經纖維廣泛分布到皮膚，並負責癢的感覺傳導[1]。這些分布在皮膚的神經纖維末梢受到外界物質刺激後，不僅能傳導搔癢的神經感覺信號到背節感覺神經元，同時這些被活化的神經纖維末梢，也能釋放各種神經胜肽，並進一步刺激多種免疫細胞，例如肥大細胞、T 細胞和嗜酸性粒細胞等。接

著這些被活化的免疫細胞會釋出發炎因子。除了造成發炎反應外，部份發炎因子還能進一步活化初級傳入感覺神經元 [2] (圖一)。

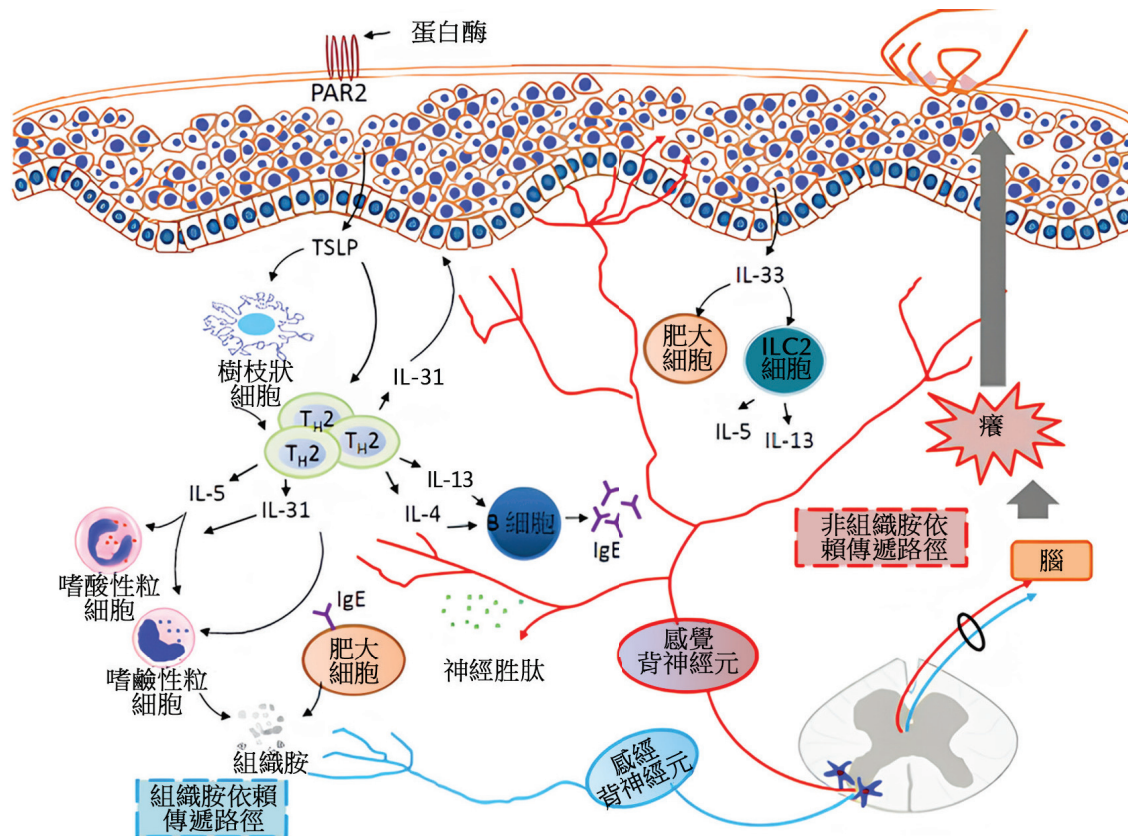
同時值得注意的是，搔癢感所引發的搔抓行為會進一步損害皮膚屏障，皮膚屏障破壞時，會導致角質細胞進一步釋放大量發炎因子，進而引發「癢-搔抓-發炎」的惡性循環，最終導致搔癢且發炎加劇。

### 組織胺依賴型癢感

這些能誘發搔癢的因子，即被稱作「致癢原」。在眾多的致癢原中，組織胺是最為人熟知的物質[3]。組織胺主要由肥大細胞以及嗜鹼性粒細胞釋放，傳統上組織胺是被公認為造成癢感的重要因子。而最近的研究發現，組織胺能導致搔癢感覺與否，與它的受體有重要的相關性。除了較為大眾所認識的 H1 受體外，組織胺還被發現有另外三個受體，包括 H2R, H3R 以及 H4R。組織胺能活化 H1R 和 H4R 這二個受體，進而產生搔癢的感覺，其中 H1R 對蕁麻疹等急性搔癢有重要的作用，因而抗組織胺對於蕁麻疹有一定的治療效果。

<sup>1</sup> 輔英科技大學附設醫院皮膚科，<sup>2</sup> 高雄長庚醫院皮膚科

通訊作者聯絡處：黃麗珊，高雄長庚醫院皮膚科，高雄市鳥松區大埤路 123 號。E-mail: laisan7@hotmail.com



圖一：皮膚中的免疫細胞以及神經系統，藉由各種致癢原在搔癢傳導上之交互作用，其中搔癢的傳導可以分為組織胺依賴型以及非組織胺依賴型二大類

研究發現，活化 H3R 此受體，可以抑制癢感的傳導[4]，可見藉由與不同受體結合與活化，組織胺可產生相反的作用。而對於其他以慢性搔癢為主要症狀的疾病，抗組織胺的效果則非常有限。近年來大量的研究發現，一些被認為是發炎因子的物質本身，即能直接引起癢感。所以除了傳統所了解的「組織胺依賴型癢感」傳導外，最近的研究針對「非組織胺依賴型癢感」的傳導，逐漸受到更多注意。

## 非組織胺依賴型癢感

### 一. 蛋白酶

除了上述的肥大細胞，嗜鹼性粒細胞外，皮膚的其他細胞，包含角質細胞，各種免疫細胞對於癢感的傳導都有比以往了解的有更多層面的影響與作用。首先如角質細胞上的蛋白酶，除了對於皮

膚屏障的平衡穩定很重要外，近年也發現它與其受體對癢感也具有相關的作用。皮膚上的蛋白酶活性能維持皮膚屏障的平衡，無數的蛋白酶的作用則由 PAR (protease and protease-activated receptors) 受體負責。PAR 是 G 蛋白受體，主要有 4 個成員組成，分別為 PAR1、PAR2、PAR3 和 PAR4。在蛋白酶激活相應的受體後，會進而誘發下游發炎反應 [5,6]。

近年研究發現 PAR2 不僅存在於角質細胞，也存在於皮膚的周邊神經上，還有初級感覺神經元中。這些被活化的 PAR2 感覺神經元，會再進一步影響其他與癢感傳導相關的通道，例如 TRPV1 通道，進而引發「非組織胺依賴性的癢感」傳導[7,8]。由此可見，PAR2 可能在角質細胞和感覺神經元中，具有不同的功能，並作為表皮-神經系統溝通的傳導橋樑。

## 二. 胸腺基質淋巴細胞生成素(TSLP)與白細胞介素-33(IL-33)

角質細胞在受到刺激後所分泌的發炎性細胞因子，如胸腺基質淋巴細胞生成素(TSLP)與IL-33，是異位性皮膚炎中重要的病理致病因子[9,10]，它們除了引起發炎反應外，也會傳遞癢的訊號[11,12]。環境過敏原、微生物和內源性發炎症介質，如蛋白酶和 Th2 細胞因子，都能誘發角質細胞分泌 TSLP。研究發現當 TSLP 被注射到老鼠的臉頰，能立即引起老鼠的抓癢行為[12]。此外，TSLP 也可以間接透過 ORAI1/NFAT 路徑信號，活化背神經元細胞中的 TSLP 受體，進而透過 TRPA1 通道依賴所誘發的搔癢行為。因此可見發炎因子在搔癢上的直接作用機制。

角質細胞分泌的另一個發炎因子 IL-33，也在癢的傳導有重要的作用。IL-33 本身是一種有效的肥大細胞激活因子，它也可刺激 ILC2s 細胞和嗜鹼性粒細胞，釋放 Th2 細胞因子，例如 IL-5 和 IL-13，這些都能加劇發炎的情形。此外 IL-33 的受體 ST2 不只存在於人和小鼠的皮膚，ST2 也存在於初級感覺神經元的神經末梢。研究也發現感覺神經元中，ST2 與 TRPV1 通道共同存在，且 IL-33 可以通過誘導鈣離子的流入，來活化背節神經元，達到癢感的傳導作用。

## 三. 白細胞介素-14/13 (IL-14/13)

免疫細胞中，Th2 細胞是第 2 型發炎反應的重要作用者，它所釋放的發炎因子 IL-4/IL-13 [13]，能引起異位性皮膚炎的發炎反應。以往認為 IL-4/IL-13 不直接參與癢的傳導，它們主要是透過其他物質，來間接導致搔癢。但近年的研究則發現，它們在搔癢的誘發有直接的作用。一項研究發現 IL-4 受體存在於人類的背節神經元中，IL-4 和 IL-13 能直接活化這些感覺神經元[14]。這個研究發現 IL-4 或 IL-13 雖然不能直接誘發急性搔癢，但能增強感覺神經元對多種致癢原的作用，例如致癢原 IL-31 的作用。同時背節感覺神經元中的 IL-4 受體，對慢性搔癢以及皮膚發炎，都有重要的作用。

而在皮膚過度表現 IL-13 的轉基因小鼠中也發現，可以產生搔癢表現型的小鼠模型[15]。這些重

要的發現幫助我們了解到，如同異位性皮膚炎這類常出現極度癢感的皮膚疾病中，第 2 型發炎反應的相關因子，對於癢感的傳導的重要性。

## 四. 白細胞介素-31(IL-31)

近年來研究發現，Th2 細胞分泌的另一個發炎因子 IL-31 在引起搔癢上的重要作用。IL-31 被認為是一個重要的「非組織胺依賴性的致癢原」，主要由 Th2 細胞所分泌，但嗜鹼性粒細胞，嗜酸性粒細胞也會釋放 IL-31[16]。IL-31 的作用信號，主要透過 IL-31 受體鏈(IL-31RA)和 OSM (oncostatin M) 鏈形成的異二聚體受體所負責。這些受體分佈於多種細胞中，包括免疫細胞、角質細胞、周邊神經以及背節神經元[16]。研究發現，利用轉基因誘發過度表現 IL-31 的小鼠模型，除了出現異位性皮膚炎的皮膚發炎特徵外，也出現嚴重的抓癢行為，顯示了 IL-31 在導致搔癢的重要角色[17]。

此外，IL-31 也可以促進神經元生長基因表現，活化感覺神經元，同時促進感覺神經的纖維延長和進一步分枝[18,19]。這些作用都能增加癢感的過度敏感反應。需要注意的是，與 TSLP 刺激所引起的「立即搔癢」反應相比，IL-31 刺激皮膚後誘導的是「延遲性的搔癢」反應 [20]，這代表 IL-31 可能通過其他皮膚細胞(如角質細胞)，間接引起搔癢，而不是直接活化皮膚中的感覺神經受體。

## 五. 神經胜肽

皮膚感覺神經末梢可釋放多種神經胜肽，如物質 P(substance P, SP)、降鈣素基因相關胜肽(CGRP)和血管活性腸胜肽(VIP)，這些胜肽可在組織損傷和發炎時釋放。在這些神經胜肽中，SP 和 CGRP 是其中針對癢感傳導研究較深入的神經胜肽[21]。

SP 是一種重要的神經炎症介質，主要通過神經激肽 1 受體 (NK1R)，也稱為速激肽受體 1 (TACR-1)，傳達其下游作用。除了中樞和周邊神經系統會表現外，皮膚中多種細胞也有它的受體，包括角質細胞、肥大細胞以及各種免疫細胞[22]。SP 可調節多種細胞因子，進而激活免疫細胞，如 T 細胞、樹突細胞和嗜酸性粒細胞[22]。SP 可刺激肥大細胞釋放組織胺、白三烯 B4、前列腺素 D2、腫瘤壞死因子(TNF- $\alpha$ )、血管內皮生長因子(VEGF)和



IL-1，而引起神經性發炎[23]。

SP 除了作用在 NK1R 受體外，SP 還被發現能與 Mas 相關的 G 蛋白偶聯受體(MRGPCR)結合，活化肥大細胞[24]。值得注意的是 MRGPCR 受體與搔癢信號傳遞有著重要的關係[25]。SP 在搔癢的誘發有其相關的作用。它的受體 NK1R 表現於背神經細胞元、脊髓角和負責搔癢信號傳導的大腦區域[26-28]，另外最近的研究發現，脊髓中 NK1R 表現的神經元，能媒介小鼠的搔癢，研究中顯示，注射 SP 到小鼠可通過 NK1R 引起搔癢，所以 SP 所引起的搔癢，被認為與 NK1R 受體作用有關[29]。

然而，另一研究小組顯示 SP 激活 MRGPCR 在感覺神經元進而誘導小鼠搔癢[30,31]。因此 SP 誘導搔癢的機轉，是經由哪一個受體或是在不同疾病中的角色，還需要進一步的研究加以確立。

## 結語

從這些重要的科學研究發現，提供了我們對「癢」更巨觀的了解。同時又能從這些微觀的病理生理機轉的變化，包括發炎因子在致癢的直接作用，以至致癢本身對發炎的相互影響[32]，進而加深了解皮膚與神經二大系統的溝通互動，以上都能有助於我們發展出更針對性的治療方向。如在異位性皮膚炎，這類以發炎以及癢感為主要表徵的疾病，有創新而重要的臨床意義。所以可見近年來，無論針對控制皮膚發炎以及搔癢這二方面，都有相關嶄新的生物製劑，作為目標性的治療，未來也能期待將會有更多突破性的成果。

## 聲明

本研究之利益衝突：無。知情同意：無。受試者權益：無人體或動物實驗。

## 參考文獻

- Han L, Dong X. Itch mechanisms and circuits. *Annu Rev Biophys* 2014;43:331-55.
- Kabata H, Artis D. Neuro-immune crosstalk and allergic inflammation. *J Clin Invest* 2019;129:1475-82.
- Simons FE, Simons KJ. Histamine and H1-antihistamines: Celebrating a century of progress. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:1139-50.e4.
- Rosbach K, Nassenstein C, Gschwandtner M, et al. S. Histamine H1, H3 and H4 receptors are involved in pruritus. *Neuroscience* 2011;190:89-102.
- Lee SE, Jeong SK, Lee SH. Protease and protease-activated receptor-2 signaling in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Yonsei Med J* 2010;51:808-22.
- Moniaga CS, Jeong SK, Egawa G, et al. Protease activity enhances production of thymic stromal lymphopoietin and basophil accumulation in flaky tail mice. *Am J Pathol* 2013;182:841-51.
- Akiyama T, Carstens MI, Carstens E. Excitation of mouse superficial dorsal horn neurons by histamine and/or PAR-2 agonist: Potential role in itch. *J Neurophysiol* 2009;102:2176-83.
- Amadesi S, Nie J, Vergnolle N, et al. Protease-activated receptor 2 sensitizes the capsaicin receptor transient receptor potential vanilloid receptor 1 to induce hyperalgesia. *J Neurosci* 2004; 24:4300-12.
- Leyva-Castillo JM, Hener P, Jiang H, et al. TSLP produced by keratinocytes promotes allergen sensitization through skin and thereby triggers atopic march in mice. *J Investig Derm* 2013;133: 154-63.
- Unutmaz D, Moussion C, Ortega N, et al. The IL-1-like cytokine IL-33 is constitutively expressed in the nucleus of endothelial cells and epithelial cells in vivo: A novel 'alarmin'? *PLoS ONE* 2008;3:e3331.
- Imai Y. Interleukin-33 in atopic dermatitis. *J Derm Sci* 2019;96:2-7.
- Wilson SR, Thé L, Batia LM, et al. The epithelial cell-derived atopic dermatitis cytokine TSLP activates neurons to induce itch. *Cell*



- 2013;155:285-95.
13. Weidinger S, Beck LA, Bieber T, et al. Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4:1.
  14. Oetjen LK, Mack MR, Feng J, et al. Sensory neurons co-opt classical immune signaling pathways to mediate chronic itch. *Cell* 2017;171:217-28.e213.
  15. Zheng T, Oh MH, Oh SY, et al. Transgenic expression of interleukin-13 in the skin induces a pruritic dermatitis and skin remodeling. *J Invest Dermatol* 2009;129:742-51.
  16. Nakashima C, Otsuka A, Kabashima K. Interleukin-31 and interleukin-31 receptor: New therapeutic targets for atopic dermatitis. *Exp Dermatol* 2018;27:327-31.
  17. Dillon SR, Sprecher C, Hammond A, et al. Interleukin 31, a cytokine produced by activated T cells, induces dermatitis in mice. *Nat Immunol* 2004;5:752-60.
  18. Cevikbas F, Wang X, Akiyama T, et al. A sensory neuron-expressed IL-31 receptor mediates T helper cell-dependent itch: Involvement of TRPV1 and TRPA1. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133:448-60.
  19. Feld M, Garcia R, Buddenkotte J, et al. The pruritus- and Th 2-associated cytokine IL-31 promotes growth of sensory nerves. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:500-08.e24.
  20. Hawro T, Saluja R, Weller K, et al. Interleukin-31 does not induce immediate itch in atopic dermatitis patients and healthy controls after skin challenge. *Allergy* 2014;69:113-7.
  21. Kabata H, Artis D. Neuro-immune crosstalk and allergic inflammation. *J Clin Invest* 2019; 129:1475-82.
  22. Mashaghi A, Marmalidou A, Tehrani M, et al. Neuropeptide substance P and the immune response. *Cell Mol Life Sci* 2016;73:4249-64.
  23. Siiskonen H, Harvima I. Mast cells and sensory nerves contribute to neurogenic inflammation and pruritus in chronic skin inflammation. *Front Cell Neurosci* 2019;13:422.
  24. Subramanian H, Gupta K, Ali H. Roles of Mas-related G protein-coupled receptor X2 on mast cell-mediated host defense, pseudoallergic drug reactions, and chronic inflammatory diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:700-10.
  25. Meixiong J, Dong XZ. Mas-related G protein-coupled receptors and the biology of itch sensation. *Ann Rev Genet* 2017;51:105-21.
  26. Akiyama T, Tominaga M, Davoodi A, et al. Roles for substance P and gastrin-releasing peptide as neurotransmitters released by primary afferent pruriceptors. *J Neurophysiol* 2013;109:742-8.
  27. Sheahan TD, Warwick CA, Fanien LG, et al. The neurokinin-1 receptor is expressed with gastrin-releasing peptide receptor in spinal interneurons and modulates itch. *J Neurosci* 2020;40:8816-30.
  28. Lai JP, Cnaan A, Zhao H, et al. Detection of full-length and truncated neurokinin-1 receptor mRNA expression in human brain regions. *J Neurosci Methods* 2008;168:127-33.
  29. Andoh T, Nagasawa T, Satoh M, et al. Substance P induction of itch-associated response mediated by cutaneous NK1 tachykinin receptors in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 1998;286:1140-5.
  30. Azimi E, Reddy VB, Shade KC, et al. Dual action of neurokinin-1 antagonists on Mas-related GPCRS. *JCI Insight* 2016;1:e89362.
  31. Azimi E, Reddy VB, Pereira PJS, et al. Substance P activates Mas-related G protein-coupled receptors to induce itch. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:447-53.e3.
  32. Wong LS, Yen YT, Lee CH. The implications of pruritogens in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Int J Mol Sci* 2021;22:7227.

# Recent Advances in the Mechanisms of Pruritus Transmission in Itchy Dermatitis

Yu-Ta Yen<sup>1</sup>, Lai-San Wong<sup>2</sup>

**Abstract:** Itch is the main chief complaint in patients visiting dermatologic clinics and has the ability to deeply impair life quality. Itch results from activation of cutaneous nerve endings by noxious stimuli such as inflammatory mediators, neurotransmitters and neuropeptides, causing itch signal transduction from peripheral skin, through the spinal cord and thalamus, to the brain cortex. While some inflammatory skin diseases such as lupus erythematosus, cellulitis, and pityriasis lichenoides may or may not cause itch, others such as psoriasis and atopic dermatitis cause moderate-to-severe itch in a majority of the patients. It is important to find the key mediators that cause such differences. On the other hand, primarily noninflammatory diseases, such as uremic pruritus, cause itch through certain pruritogens without causing skin inflammatory change. Meanwhile, there is evidence that pruritogens are not only responsible for eliciting pruritus, but also interact with immune cells and act as inflammatory mediators, which exacerbate disease activities. The understanding of these mediators can provide targeted therapies for inflammatory and noninflammatory itch in common itching skin diseases.

**Key Words:** pruritogen, pruritus

(Full text in Chinese: Formosan J Med 2023;27:55-60) DOI:10.6320/FJM.202401\_28(1).0007

---

<sup>1</sup>Department of Dermatology, Fooyin University Hospital, Pingtung; <sup>2</sup>Department of Dermatology, Kaohsiung Chang Gung Memorial Hospital and Chang Gung University College of Medicine, Kaohsiung, Taiwan

Address correspondence to: Lai-San Wong, Department of Dermatology, Kaohsiung Chang Gung Memorial Hospital, No.123, Ta-Pei Road, Niao-Sung District, Kaohsiung, Taiwan. E-mail: laisan7@hotmail.com

## 皮膚搔癢治療新概念

周佑儒 陳志強

**摘要：**慢性搔癢會嚴重影響病人身心健康及生活品質，對於健康保險支出，亦是沉重的負擔。傳統上較常使用口服抗組織胺和類固醇等藥物，但療效有限。另外，根據癢的致病機轉，亦有神經傳導物質相關的藥物被證實有效。然而，這些治療並無法完全解決病人慢性搔癢的問題。近年由於異位性皮膚炎的研究，我們對於皮膚屏障破壞到癢的產生機轉，也日益清楚。因此，藉由針對抑制特定細胞激素包括 IL-4、IL-13 及 IL-31 等的生物製劑，被陸續研發出來，用以治療異位型皮膚炎及結節性癢疹(一種極度搔癢的皮膚疾病)。此外，由於多種細胞激素的作用，皆須經由 JAK-STAT 的路徑往下游傳輸，因此近期已有多種抑制 JAKs 的口服小分子藥物，在臨床試驗和真實世界患者使用中，被證實能有效且快速改善搔癢的嚴重程度。藉由更加了解與搔癢有關的信號傳遞通路，並針對的特定分子予以調控，將可幫助患者在未來擺脫搔癢的噩夢。

**關鍵詞：**慢性搔癢，異位性皮膚炎，生物製劑，JAK 抑制劑

(台灣醫學 Formosan J Med 2024;28:61-7) DOI:10.6320/FJM.202401\_28(1).0008

### 前言

「癢」造成病人搔抓是人體防禦的重要機轉之一，但長期的癢與搔抓會形成惡性循環，讓皮膚發炎進一步惡化，並嚴重影響病人的生活品質和與身心健康。根據統計，超過 3 分之 1 的皮膚科病人都為癢所困擾[1]。超過 6 週以上，我們定義為慢性癢，但大部分慢性癢的病人，都為癢困擾長達數月甚至數年之久[2]。根據病因，我們可以將慢性癢分成四大類，包括皮膚疾病相關(例如：異位性皮膚炎、乾癬)、系統性疾病相關(例如：慢性腎臟病、甲狀腺機能亢進、膽汁淤積等)、神經疾病相關(例如：帶狀疱疹後慢性癢、周邊神經擠壓症候群等)、精神疾病相關。

不論何種原因造成的慢性癢，皆會使病人反覆搔抓而出現皮膚症狀。因此，看到皮膚病灶並不能直接排除其他類疾病所造成。慢性癢對於病人的影響與慢性疼痛相當，是不容輕忽的症狀[3]。長期下來，會降低病人睡眠品質和工作表現，並增加病人憂鬱和自殺的風險[4]。另外，有美國的研究統計指出，在 2017 年平均 1 位病人 1 年花費在慢

性癢的金額為 1,067 美元[5]。雖然時空背景不同，但慢性癢在個人和社會經濟上，一直是個沉重的負擔。

### 傳統治療

癢在傳統治療上常使用抗組織胺和類固醇等藥物，但常無法達到令病人滿意的療效，且長期服用類固醇，可能產生水牛肩、月亮臉、血糖控制不穩和庫欣氏症(Cushing's syndrome)等副作用。

其他非類固醇外用型藥膏包含以下幾種：

- 一. 鈣調磷酸酶抑制劑(calcineurin inhibitors)可使癢感受器去敏感化，不過常有局部刺激灼熱等副作用。
- 二. 局部麻醉藥物像是 lidocaine 和 pramoxine 等藉由拮抗鈉離子通道抑制癢感，對於神經疾病相關慢性癢和尿毒性搔癢症(uremic pruritus)的病人，會有輕微的幫助。
- 三. 辣椒素(capsaicin)可使癢感受器去敏感化並拮抗組織胺和 P 物質(substance P)，但使用於發炎皮膚上會造成劇烈疼痛須避免。
- 四. 含有薄荷醇和樟腦的藥膏，可活化神經上的

臺北榮民總醫院皮膚部

通訊作者聯絡處：陳志強，臺北榮民總醫院皮膚部，臺北市北投區石牌路二段 201 號。E-mail: docs1.tw@yahoo.com.tw

transient receptor potential melastatin 8 (TRPM8) 通道，使皮膚產生涼感和癢感抑制，特別是使用於神經疾病相關慢性癢效果顯著。

- 五. 含有大麻素(cannabinoids)的藥膏在隨機對照試驗中，有效改善冬季溼疹造成之癢感。磷酸雙酯酶 4 型抑制劑(phosphodiesterase 4 inhibitor, 簡稱 PDE4-inhibitor)。
- 六. 使用於異位性皮膚炎病人身上，亦可有效抑制癢感產生。Doxepin 藥膏藉由抑制組織胺受器，而抑制癢感，對於發炎性皮膚疾病造成之癢感有顯著效果，但塗抹體表面積大於 10% 可能造成嗜睡，使用於年長者身上需特別注意[6]。

### 癢的生理機轉

過去研究發現，在傳遞物質上，癢感又可區分為組織胺相關和非組織胺相關兩大類。傳遞上是藉由無髓鞘 C 類神經纖維和有髓鞘 A $\delta$  神經纖維，傳輸至背根神經節(dorsal root ganglion)、脊髓背角(dorsal horn)，並經由脊髓丘腦束(spinothalamic tract)至丘腦(thalamus)和大腦體感覺皮質(somatosensory cortex)而產生[6,7]。搔抓本身會進一步活化大腦中的獎勵迴路(reward system)，並產生愉悅的感覺。以上所提及的傳遞路徑中，有許多神經傳遞物質參與其中。因此，有許多相關的藥物被研究證實有效，並運用在臨床上。

### 神經傳遞物質相關藥物

沙利度胺(thalidomide)會使無髓鞘 C 類神經纖維的退化失調，過去研究使用於結節性癢疹(prurigo nodularis)和尿毒性搔癢症(uremic pruritus)的病人身上有顯著療效，但使用上需注意其鎮靜和周邊神經病變等副作用，通常停藥後會逐漸恢復。另外，thalidomide 有很強的致畸胎性，不能使用於懷孕病人[6]。

神經傳遞物質， $\gamma$ -氨基丁酸( $\gamma$ -aminobutyric acid, 簡稱 GABA)，相關的藥物包含 gabapentin 和 pregabalin，能使中樞神經對癢去敏感化。在 1 篇隨機雙盲的臨床試驗中，在血液透析後使用低劑量

的 gabapentin(300 毫克，1 週 3 次)，能顯著改善血液透析病人的尿毒性搔癢症。在實驗組中，病人使用 4 週 gabapentin 後，能使病人癢的嚴重分數，從平均 8.4 分改善至平均 1.2 分，且有統計上顯著意義。常見的副作用為輕微至中度的嗜睡、疲倦和頭暈，大多在第 1 次使用後產生，並在 1 週內緩解。並無病人在實驗期間內，因為副作用需要停藥[8]。另外，有個案報導 GABA 類藥物，能改善神經性相關的慢性癢(例如：帶狀疱疹後慢性癢)[9]。

選擇性血清素再吸收抑制劑(selective serotonin reuptake inhibitors, 簡稱 SSRI)，包含 paroxetine 和 fluoxetine，在研究中能顯著改善 6 到 7 成病人慢性癢的問題，特別是針對有精神科診斷的病人。但使用上須注意其禁忌症和副作用，常見與中樞神經系統、腸胃道、自主神經系統和心血管相關，通常副作用輕微，且停藥後能完全恢復。實驗的 72 位參與者中，有 2 位病人出現嚴重需停藥的副作用，包含：高血壓、暈眩和疲倦。另外，須特別注意，其使用上的禁忌症包含有自殺意圖的病人[10]。

三環抗憂鬱劑(tricyclic antidepressants, 簡稱 TCA)像是 doxepin，在隨機對照試驗中，每天 2 次 10 毫克的劑量使用 1 週後，可以使 6 成血液透析合併慢性癢的病人，達到完全緩解。整體而言，87.5% 的病人達到顯著的進步。其最常見的副作用為疲倦，平均約 2 天內會緩解[11]。

鴉片類藥物在慢性癢的身理機轉中，也佔有一席之地，根據刺激的受體不同，會產生截然相反的反應。 $\mu$  鴉片受體抑制劑(mu-opioid antagonists, 簡稱 MORA)例如 naloxone，一開始被使用於海洛因成癮或鴉片類藥物過量造成之呼吸抑制。在隨機對照研究中，能顯著改善慢性蕁麻疹、異位性皮膚炎和膽汁淤積造成的慢性癢，但在慢性腎臟病的族群中效果不一[12]。然而此類藥物，受限於腸胃道、心血管、神經相關副作用，臨床上較少使用。 $\kappa$  鴉片受體活化劑(kappa-opioid agonists)，例如 nalfurafine hydrochloride 在日本已上市多年，用於慢性腎臟病造成之尿毒性搔癢，失眠為其最主要之副作用。Butorphanol 鼻噴劑同時抑制  $\mu$  鴉片受體和活化  $\kappa$  鴉片受體，受美國食品藥物管理局批准，可使用於淋巴瘤和膽汁淤積造成的慢性癢[13]。



## 生物製劑相關藥物

近幾年，在異位性皮膚炎的致病機轉相關研究中發現，反覆搔抓會破壞表皮細胞，並釋放胸腺基質淋巴生成素(thymic stromal lymphopoietin, 簡稱 TSLP)和介白質 33(IL-33)等警報素(alarmins)。alarmins 進一步刺激下游的樹突細胞、肥大細胞和第 2 型淋巴細胞等，釋放組織胺(histamine)、神經肽(neuropeptides)，和細胞激素包含介白質 4(IL-4)、介白質 13(IL-13)與介白質 31(IL-31)等，刺激周邊神經產生癢感[14]。同時，此類第 2 型免疫反應，會回頭過來抑制皮膚絲聚蛋白(filaggrin)和脂質的生成，造成皮膚屏障功能下降，並使皮膚處於更易發炎的狀態。如此惡性循環，便導致惱人的慢性癢[15]。隨著研究的進展，我們發現 histamine 僅佔癢生成機轉中的一部分。因此，單用抗組織胺，常無法完全緩解慢性癢的問題。如今，我們有許多抗體藥物，針對以上所提及的細胞激素，能大幅改善病人慢性癢和皮膚疾病的程度。

針對介白質 33(IL-33)的抗體藥物為 etokimab，在其第 2 期臨床試驗於異位性皮膚炎的病人上，使用 16 週後皮膚病灶與安慰劑組相比，並無法達到程度上顯著的改善。針對 TSLP 的抗體藥物 tezepelumab，在其第 2 期臨床試驗於異位性皮膚炎的病人上，使用 12 週後，皮膚病灶無法達到顯著的改善，癢的嚴重程度雖有進步，但沒有達到統計上顯著的差異[16]。就過去的研究中顯示，抑制介白質 33(IL-33)和胸腺基質淋巴生成素(TSLP)無法抑制癢和皮膚發炎的產生。

在台灣已列入健保給付的 dupilumab(Dupixent®)，為結合於介白質 4 受體  $\alpha$  次單位(IL-4R $\alpha$ )的單株抗體，藉此抑制介白質 4(IL-4)和介白質 13(IL-13)的作用。針對異位性皮膚炎的研究中，dupilumab 作單一治療的實驗組相較於安慰劑組，在成人受試者中使用第 2 天，即可達到癢感顯著的改善，在青少年受試者中使用後第 5 天可顯著改善癢感。且在其使用的期間，皆可有效抑制癢感的產生，實驗中最長使用達 52 週[17]。

在臨床實驗中，dupilumab 並無明顯副作用。但後續有個案報導關於結膜炎、急性鼻咽炎和頭痛等副作用。近期，dupilumab 使用於結節性癢疹的

病人也有相當的療效。另外，tralokinumab 針對介白質 13(IL-13)的抗體藥物，在第 2 期臨床試驗中能有效減緩癢的症狀，近期也獲得美國食品藥物管理局批准，用於治療異位性皮膚炎，但尚未在台灣上市。而 lebrikizumab，亦是介白質 13(IL-13)的抗體藥物，仍在臨床試驗中。

近期研究發現，介白質 31(IL-31)不僅刺激急性和慢性搔癢的產生，也與抑制表皮細胞分化，進而降低皮膚保護屏障有關。在異位性皮膚炎患者血液檢體中，發現其體內的介白質 31(IL-31)顯著高於健康族群。然而，針對介白質 31(IL-31)的抗體藥物，例如：lokivetmab 目前僅使用在犬類的異位性皮膚炎，並不適合人類使用。

雖然直接抑制介白質 31(IL-31)的藥物研究，並無明顯斬獲。但朝向抑制介白質 31 受器(IL-31R)方向的研究，獲得不錯的成效。IL-31R 包含 IL-31RA 和抑癌蛋白 M 受器(OSMR)兩個部分，表現在人體的周邊神經細胞、表皮細胞和免疫細胞中。針對 IL-31RA 的抗體藥物 nemolizumab，有許多研究證實能大幅改善癢的程度。在其第 3 期臨床試驗中，使用後第 2 天癢的視覺類比量表分數(VAS score)減少程度，即與對照組達到顯著差異。在使用後第 16 週，平均可以改善病人癢的程度 42.8%。另外，也可以改善病人異位性皮膚炎嚴重程度 45.9%[18]。雖然沒有研究直接證實，但目前認為 nemolizumab 對於癢的治療效果較 dupilumab 好，但對於皮膚病灶的改善不如後者[19]。Nemolizumab 在 2019 年獲得美國食品藥物管理局(FDA)認證，用於結節性癢疹(prurigo nodularis)的病人。

## 小分子藥物(JAK 抑制劑)

JAK 抑制劑近年來大放異彩，特別是在發炎性疾病如風濕性關節炎、異位性皮膚炎和乾癬，都有不錯的治療成效。多種細胞激素的作用，皆須經由 JAK-STAT 的路徑往下游傳輸。其中也包含上述與癢相關的介白質 4(IL-4)、介白質 13(IL-13)和介白質 31(IL-31)。因此，不管是口服或者外用的 JAK 抑制劑，在癢的治療上也是未來可期。

口服藥物 baricitinib(Olumiant®)為 JAK 1 和

JAK 2 的抑制劑，在其針對異位性皮膚炎病人的第 3 期臨床試中，每日單用 baricitinib 4 毫克，在 1 週後平均可以改善病人癢的數字評定量表(numeric rating scale, NRS score 為從 0 至 10 分，將癢的程度定量為 11 個等級之量表)大約 4 分。且持續使用 16 週後，改善癢的程度，與安慰劑組達到統計上顯著的差異。根據過往使用於風濕性關節炎的研究，baricitinib 會增加病人輕微感染，例如：急性鼻咽炎、上呼吸道感染和帶狀疱疹的機率，但嚴重感染的比例與安慰劑組無明顯差異。使用於異位性皮膚炎患者上，帶狀疱疹的比例不若風濕性關節炎患者多，但較多病人會感染單純性疱疹。副作用上的差異，推測與風濕性關節炎的病人本身較易與帶狀疱疹共病相關[20]。

Upadacitinib(Rinvoq®)為口服的選擇性抑制 JAK 1 的藥物，在第 3 期臨床試驗中，可以顯著改善病人癢的情形。試驗中將 847 位異位性皮膚炎的病人隨機分配到安慰劑組、單用每日 upadacitinib 15 mg 和單用每日 upadacitinib 30 mg 的組別，並統計第 1 週、4 週和 16 週癢的數字評定量表分數(NRS score)。在 3 個時間點，15 mg 和 30 mg 的組別中分數改善達到 4 分以上的比例，皆顯著高於安慰劑組。在第 1 週的統計上，15 mg 組即有 15% 左右的病人癢的分數改善在 4 分以上，而 30 mg 組更有 20% 左右的病人。在第 4 週和 15 週的統計上，15 mg 組別有 5 成左右病人癢的分數，改善在 4 分以上，而 30 mg 組別約有 6 成左右的病人。在使用 upadacitinib 16 週的時間內，最常見的副作用為青春痘，大約佔了 1 到 2 成的病人[21]。

另一種口服選擇性抑制 JAK 1 的藥物 abrocitinib(Cibinqo®)，在第 3 期臨床試驗中，將異位性皮膚炎的病人隨機分配到安慰劑組、單用每日 abrocitinib 100 mg、單用每日 abrocitinib 200 mg，和使用 dupilumab(起始劑量 600 mg，之後每 2 週 300 mg)的組別，追蹤癢的數字評定量表分數(NRS score)。第 2 週，100 mg 的組別中有 31.8% 左右病人癢的分數改善在 4 分以上，而 200 mg 的組別中 49.1% 的病人，而 dupilumab 組別中則有 26.4% 的病人。分別比較各個組別間統計上的差異，200 mg 和 100 mg 組，皆與安慰劑組達到顯著差異。200 mg 組，統計上改善比例顯著較 dupilumab

組高。而 100 mg 組與 dupilumab 組之間並無顯著差異。有關副作用方面，在 abrocitinib 的組別中，較常見的為嘔吐和青春痘，且 200 mg 組前兩者副作用比例皆較 100 mg 組高。結膜炎方面則以 dupilumab 組 6.2% 的病人為最多，abrocitinib 組較安慰劑組比例低。感染方面如急性鼻咽炎、上呼吸道感染，組別間並無顯著差異[22]。

JAK 抑制劑中亦有外用型藥膏可供使用，像是 delgocitinib(Corectim®)油膏為無選擇性抑制 JAK(pan-JAK inhibitor)的藥物。在其第 3 期臨床試驗中，將異位性皮膚炎的病人分成使用 0.5% delgocitinib 和賦形劑兩組，同樣追蹤其癢的數字評定量表分數(NRS score)。使用 1 天後，即可顯著降低病人的分數，且與賦形劑組達顯著差異。在此研究的 1 個月內皆持續有效。安全性上，0.5% delgocitinib 不像類固醇會造成皮膚萎縮和微血管擴張，也不會有 tacrolimus 外用藥膏常見的局部刺激感。整體而言，並無嚴重之副作用，最常見的為急性鼻咽炎，也僅有零星局部感染的個案。但關於 delgocitinib 的詳細資料，還需要更長時間的臨床使用來做驗證[23]。

另一種外用型 JAK 抑制劑 ruxolitinib(Opzelura®)乳膏，為選擇性 JAK 1 和 JAK 2 抑制的藥物。第 3 期臨床試驗同樣是使用於異位性皮膚炎患者，將其隨機分派成 3 組，分別是 0.75% ruxolitinib、1.5% ruxolitinib 和賦形劑，皆為每天 2 次連續使用 8 週。1.5% ruxolitinib 乳膏使用後 12 小時，與賦形劑組在癢的數字評定量表分數(NRS score)下降量，即達統計上顯著差異。使用後 36 小時，1.5% ruxolitinib 乳膏的組別，約有 11% 的病人癢的數字評定量表分數(NRS score)可以達到 4 分以上的改善。連續使用 8 週後，達到癢的數字評定量表分數(NRS score)下降 4 分以上的病人比例分別為，0.75% ruxolitinib 乳膏組有 4 成左右，1.5% ruxolitinib 乳膏組有 5 成左右，而賦形劑組僅有約 1 成 5。前兩者皆與賦形劑組達統計上顯著差異。在 8 週的使用期間內，並沒有產生嚴重的副作用，局部的皮膚刺激發生率在 1% 以下，且 0.75% ruxolitinib 和 1.5% ruxolitinib 組的發生率皆較賦形劑組低[24]。

近期 JAK 抑制劑在癢的治療獲得不錯的成

效，間接證明了 JAK-STAT 路徑尤其是 JAK 1 對於癢感的產生相當重要。但目前研究受試者皆是以異位性皮膚炎患者為主，未來還需要更多臨床研究，將其運用在其他病人身上，以了解其在不同致病機轉造成慢性癢的效果。

## 結 論

近幾年，對於癢感的致病機轉日益清楚，相關治療也正蓬勃發展中。隨著藥物研發的進步，我們能更精準的抑制特定細胞激素和相關受器，不僅讓治療更為有效，也同時避免產生過多副作用。了解這些藥物的機轉與利弊，讓我們有更多武器，來協助病人對抗甚至打敗慢性癢的惡夢！

## 聲 明

本研究之利益衝突：無。知情同意：無。受試者權益：無人體或動物實驗。

## 參 考 文 獻

1. Wong LS, Wu T, Lee CH. Inflammatory and noninflammatory itch: Implications in pathophysiology-directed treatments. *Int J Mol Sci* 2017;18:1485.
2. Mack MR, Kim BS. The itch-scratch cycle: A neuroimmune perspective. *Trends Immunol* 2018;39:980-91.
3. Kini SP, DeLong LK, Veledar E, et al. The impact of pruritus on quality of life: The skin equivalent of pain. *Arch Dermatol* 2011;147:1153-6.
4. Hawro T, Przybylowicz K, Spindler M, et al. The characteristics and impact of pruritus in adult dermatology patients: A prospective, cross-sectional study. *J Am Acad Dermatol* 2021;84:691-700.
5. Luk KM, Shaw FM, Zhang C, et al. The annual direct and indirect health care costs for patients with chronic pruritus and their determining factors. *J Invest Dermatol* 2020;140:699-701.
6. Sutaria N, Adawi W, Goldberg R, et al. Itch: Pathogenesis and treatment. *J Am Acad Dermatol* 2022;86:17-34.
7. Stander S, Raap U, Weisshaar E, et al. Pathogenesis of pruritus. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011;9:456-63.
8. Gunal AI, Ozalp G, Yoldas TK, et al. Gabapentin therapy for pruritus in haemodialysis patients: A randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:3137-9.
9. Ehrchen J, Stander S. Pregabalin in the treatment of chronic pruritus. *J Am Acad Dermatol* 2008;58(2 Suppl):S36-7.
10. Stander S, Bockenholt B, Schurmeyer-Horst F, et al. Treatment of chronic pruritus with the selective serotonin re-uptake inhibitors paroxetine and fluvoxamine: results of an open-labelled, two-arm proof-of-concept study. *Acta Derm Venereol* 2009;89:45-51.
11. Pour-Reza-Gholi F, Nasrollahi A, Firouzan A, et al. Low-dose doxepin for treatment of pruritus in patients on hemodialysis. *Iran J Kidney Dis* 2007;1:34-7.
12. Phan NQ, Bernhard JD, Luger TA, et al. Antipruritic treatment with systemic mu-opioid receptor antagonists: A review. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63:680-8.
13. Dawn AG, Yosipovitch G. Butorphanol for treatment of intractable pruritus. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54:527-31.
14. Wang F, Kim BS. Itch: A paradigm of neuroimmune crosstalk. *Immunity* 2020;52:753-66.
15. Yang G, Seok JK, Kang HC, et al. Skin barrier abnormalities and immune dysfunction in atopic dermatitis. *Int J Mol Sci* 2020;21:2867.
16. Nakajima S, Kabata H, Kabashima K, et al. Anti-TSLP antibodies: Targeting a master regulator of type 2 immune responses. *Allergol Int* 2020;69:197-203.

17. Silverberg JI, Yosipovitch G, Simpson EL, et al. Dupilumab treatment results in early and sustained improvements in itch in adolescents and adults with moderate to severe atopic dermatitis: Analysis of the randomized phase 3 studies SOLO 1 and SOLO 2, AD ADOL, and CHRONOS. *J Am Acad Dermatol* 2020;82:1328-36.
18. Kabashima K, Matsumura T, Komazaki H, et al. Trial of nemolizumab and topical agents for atopic dermatitis with pruritus. *N Engl J Med* 2020;383:141-50.
19. Shibuya R, Takimoto-Ito R, Kambe N, et al. A new era with the development of cytokine-based therapy for pruritus. *J Invest Dermatol* 2022;142:47-52.
20. Simpson EL, Lacour JP, Spelman L, et al. Baricitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis and inadequate response to topical corticosteroids: Results from two randomized monotherapy phase III trials. *Br J Dermatol* 2020;183:242-55.
21. Guttman-Yassky E, Teixeira HD, Simpson EL, et al. Once-daily upadacitinib versus placebo in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (Measure Up 1 and Measure Up 2): Results from two replicate double-blind, randomised controlled phase 3 trials. *The Lancet* 2021;397:2151-68.
22. Bieber T, Simpson EL, Silverberg JI, et al. Abrocitinib versus placebo or dupilumab for atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2021;384:1101-12.
23. Nakagawa H, Nemoto O, Igarashi A, et al. Delgocitinib ointment, a topical Janus kinase inhibitor, in adult patients with moderate to severe atopic dermatitis: A phase 3, randomized, double-blind, vehicle-controlled study and an open-label, long-term extension study. *J Am Acad Dermatol* 2020;82:823-31.
24. Papp K, Szepietowski JC, Kircik L, et al. Efficacy and safety of ruxolitinib cream for the treatment of atopic dermatitis: Results from 2 phase 3, randomized, double-blind studies. *J Am Acad Dermatol* 2021;85:863-72.



# New Concept of Skin Pruritus Treatment

Yu-Ju Chou, Chih-Chiang Chen

**Abstract:** “Itching” has negative impact on not only patient’s health but also quality of life. In addition, it is a heavy burden on our community resource. Traditionally, antihistamines and steroids are used to control pruritus. In addition, some different mechanisms of medicine, including variety of neurotransmitters are proved to be effective in itching reduction. However, in most of the time the efficacy of these drugs is limited, especially for chronic itching. In recent years, researches on atopic dermatitis (AD) find out the mechanism of damage of keratinocytes and the cause of itchiness. Based on this scenario of pruritus molecular mechanism, several biologics, targeting on interleukin 4 (IL-4), IL-31, IL-31, etc. were developed to control AD and prurigo nodularis, an extremely itching skin disease. Going downstream of the pathogenesis of itching, all the involved cytokines belong to type II inflammation, all of which are activated by the JAK-STAT pathway. A variety of oral small-molecule drugs that inhibit JAKs have been approved to be effectively and rapidly improve the severity of itching in clinical trials and real-world patient usage. Understating the signaling pathway involved in pruritus more and targeting the specific molecules identified allow physicians to help patients get rid of the nightmare of itching in the future.

**Key Words:** chronic itching, atopic dermatitis, biologics, JAK inhibitor

(Full text in Chinese: Formosan J Med 2024;28:61-7) DOI:10.6320/FJM.202401\_28(1).0008

---

Department of Dermatology, Taipei Veterans General Hospital, Taipei, Taiwan.

Address correspondence to: Chih-Chiang Chen, Department of Dermatology, Taipei Veterans General Hospital, No.201, Sec. 2, Shipai Rd., Beitou District, Taipei, Taiwan. E-mail: docs1.tw@yahoo.com.tw

## 執行分散式臨床試驗之倫理考量

蔡甫昌<sup>1,2</sup> 胡嘉輝<sup>1</sup>

**摘要：**臨床試驗經常面臨研究結果之可推論性(generalizability)及招募對象代表性不足之疑慮，研究方法須針對此問題進行調整方能持續精進。2020年起歷時3年多的新冠肺炎全球大流行，也顯露出臨床試驗以醫學中心為基礎而執行之中心化模式恐有所不足。發展「真實世界數據」分析及「分散式臨床試驗」等概念於是受到更多重視與發展。本文指出傳統臨床試驗有所不足之處、介紹真實世界數據研究及分散式臨床試驗之內涵與特色、執行分散式臨床試驗涉及之研究倫理考量，並提出相關實務建議。

**關鍵詞：**分散式臨床試驗，真實世界證據，研究倫理

(台灣醫學 Formosan J Med 2024;28:68-80) DOI:10.6320/FJM.202401\_28(1).0009

## 前言

臨床試驗是系統性地測試某項醫療介入，或技術之安全性與有效性的方法，有效率地執行臨床試驗，能促進醫療科技的進步[1,2]。然而，臨床試驗對於試驗參與者，大多必須設定嚴格的納入及排除條件(inclusion and exclusion criteria)，以提升其科學的精確性與嚴謹度，如此也可能造成研究成果之「可推論性(generalizability)」受到限制。另一方面，由於醫學研究必須對「易受傷害族群」，提供更多的保護，導致某些群體不易被納入成為試驗對象，造成針對他們的研究不足、其健康需求反而長期被忽視。

美國近年掀起「多元、平等及包容(diversity, equity and inclusive, DEI)」運動，美國國家衛生研究院(National Institute of Health, NIH)及美國國家科學院(National Academies, NA)，即將此倡議精神融入到臨床試驗，以期增加各個年齡層、性別、族裔等不同對象，參與臨床試驗的比例，鼓勵各界針對過往不易被納入研究的群體進行研析，例如孕婦及哺乳期婦女(pregnant and lactating women)[3,4]。

此外，要求受試者必須前往指定醫療院所，方能參與臨床試驗，對於罹患重症、行動不便、及身心障礙之病人及其照顧者，亦可能造成沉重負擔。

我國法規將「人體試驗」限制於教學醫院進行，如此也難以吸引居住較遠者前往參與，間接壓縮偏遠地區民眾參與臨床試驗的機會。因此，如何在維繫科學嚴謹性之前提下，有效降低參與臨床試驗的門檻與方便性，成為十分務實的技术與法規問題。

另一方面，Covid-19全球大流行，造成大量臨床試驗被迫暫停執行，也促使試驗人員省思傳統式臨床試驗的限制。Gaudino等依據NIH的ClinicalTrials.gov全球性臨床試驗登錄資料指出，2020年前5個月，共321,218例非Covid-19相關之臨床試驗中，有5,758例終止執行，相當於每月平均有1,147例試驗終止，此趨勢與疫情前，每月平均638例試驗終止，有顯著差異[5]。此時，使用電子化方式來收集研究資料，並容許受試者無需前往醫療院所進行試驗，使得臨床試驗得以恢復進行，成為重要的方法變革[6,7]。

鑑於上述科學之有效性、減少受試者參與試驗的限制，及順應電子化趨勢之考量，學界遂重視「真實世界證據」(real-world evidence, RWE)，及「分散式臨床試驗」(decentralized clinical trials, DCT)之運用。本文指出傳統臨床試驗的特徵，介紹RWE及DCT的概念、分析DCT的倫理議題，並提出針對我國研究倫理與相關法規之實務建議。

<sup>1</sup> 臺大醫學院醫學教育暨生醫倫理學科暨研究所，<sup>2</sup> 臺大醫院醫學研究部

通訊作者聯絡處：蔡甫昌，臺大醫學院醫學教育暨生醫倫理學科所，臺北市仁愛路一段一號。

E-mail: fctsai@ntu.edu.tw

## 傳統臨床試驗設計之特徵與限制

傳統典型的「探索性臨床試驗(exploratory trials)」，以隨機分配試驗(randomized controlled trials)為典範，其目的在透過嚴格的納入及排除條件、限制實施介入的環境等、控制干擾因素，以得出可普遍化的知識(generalizable knowledge)及評估試驗介入的療效[8]。然而，即便臨床試驗獲得正面結果，要獲得上市許可卻十分耗時，病患常需長期等候合適藥物的上市。根據 Brown 及 Wobst 以 2010 至 2019 年間的資料分析，在 268 宗向美國食品藥物管理局(Food and Drug Administration, FDA)提出試驗用新藥(investigational new drug, IND)申請、執行臨床試驗、最終通過新藥申請(new drug application)研究案所需耗時的中位數為 8.1 年(2.2 至 23.2 年)；平均數時間則為 8.3 年(±3.8)[9]。

此外，Martin 等綜合 2010 至 2015 年由 7 家藥廠所執行的 726 宗介入性研究(intervention study)發現，臨床試驗各個階段所涉及的成本中位數為 340 萬美元(第一期)；860 萬美元(第二期)；2140 萬美元(第三期)，顯示傳統臨床試驗的執行涉及高昂費用，造成高昂費用的因素包括：試驗地點的數量及地區多寡、受試者人數、受試者回診次數、試驗所需時間等[10]。除了上述特徵，傳統臨床試驗也有至少兩項限制：

- 一. 傳統臨床試驗過度強調內在效度(internal validity)、提出十分詳細的收納條件(eligibility criteria)，反而對研究成果的普遍性/可推論性產生不確定性，使得投入巨大成本的試驗，無法擴大研究成果的適用對象及情境[11]。
- 二. 我國醫療法第 78 條第一項(為提高國內醫療技術水準或預防疾病上之需要，教學醫院擬定計畫，報請中央主管機關核准，或經中央主管機關委託者，得施行人體試驗...)，及第二項(非教學醫院不得施行人體試驗。但醫療機構有特殊專長，經中央主管機關同意者，得準用前項規定。)也明確限制臨床試驗，原則上必須於教學醫院執行[12]，又此類醫院經常分佈於各縣市中心，形成臨床試驗案經常集中於都會區，大大降低居住偏遠地區者參與試驗的機會。

以美國為例，在 Covid-19 大流行前針對癌症的試驗中，約有 45.6%乳癌(breast)，50.2%前列腺癌(prostate)，52.2%大腸直腸癌(colorectal)及 38.4%非小細胞肺癌(non-small cell lung cancer)之病患需乘車至少 1 小時/趟才能抵達試驗場所[13]；而針對 Covid-19 藥物之臨床試驗中，也發現近 3 分之 1 的美國人口、超過半數的美洲印地安裔/阿拉斯加原住民(American Indian/Alaskan Native)人口、以及超過 4 分之 3 的郊區人口，皆需乘車至少 1 小時才能抵達都會區中心(metropolitan centers)的試驗場所[14]。

同時，國外研究也顯示，居住地較偏遠者，通常是健康需求相對被忽視的族群。因此，傳統臨床試驗之設計，需進行相應調整，以增加該族群能參與試驗的機會[15]。受試者實體參與試驗，經常涉及許多時間及金錢成本，例如：上班請假、交通費用、安排小孩照護等，若受試者同時罹患重大傷病、心理疾病或肢體障礙等，也將大幅增加其照護者之負擔，進一步降低其參與研究之意願[16]。

因此，傳統臨床試驗之某些研究設計及嚴格要求，可能有礙於不同群體受試者的廣泛參與，長期下來便導致某些族群因為參與稀少、而缺乏能改善其健康照護的實證基礎，例如前述之孕婦及哺乳期婦女[4]、未成年族群之藥物經常是藥品仿單標示外使用(off-label use)[17]、以及存在於某些弱勢族群之健康不平等(health disparities)。因此，臨床試驗必須極力拓展其可推論性，並有效招募傳統上較不積極參與試驗之族群，方能改善上述問題。

## 運用真實世界證據之趨勢

RWE 概念的提出，即為了矯正傳統臨床試驗設計的不足，充當傳統臨床試驗的補充性證據來源[11,18]。美國自 2016 年通過 21 世紀醫療法案(21st Century Cures Act)，明確要求主管機關，應重視 RWE 在推動醫藥發展的角色後，美國食品藥物管理局(Food and Drug Administration, FDA)陸續於 2018 年起，發布若干文件指導運用 RWE 之研究設計，及上市審查事項[19,20]。歐洲藥品管理局

(European Medicines Agency, EMA) 轄下的 European Medicines Regulatory Network，也預期在 2025 年管制決策(regulatory decision-making)中，全面運用 RWE，顯示 RWE 在藥品管制上，逐漸扮演重要角色[21]。

為因應國際趨勢，衛生福利部食品藥物管理署(食藥署)陸續於 2020 年至 2021 年發布 5 份 RWE 相關指引[22-26]。根據食藥署指引，RWE 是「以真實世界數據(real-world data, RWD)作為資料來源，經適當分析方法產生的臨床證據，此證據得用於協助說明藥品之使用及其效益風險」；而 RWD 是指「常規性蒐集(routinely collect)與病人健康狀態相關，或來自於健康照護過程所得之多種數據」[22]。

RWD 的數據來源十分多元，包括：電子病歷或電子健康紀錄(electronic health records, EHRs)、全民健康保險資料庫，或其他健康保險給付資料庫、藥品登記或上市後研究資料、病人登記(patient registry)資料庫、疾病或藥品登記(disease or product registry)資料庫、經由病人產生的健康數據資料(例如：居家生理監測資料)、穿戴裝置產生的數據[22]。

RWE 得以在傳統臨床試驗設計上扮演部分角色，例如：招募、研究資料蒐集、不良事件監測等，通過電子化形式達成，進而提升研究成果之普遍性/可推論性，DCT 屬於符合 RWE 理念的臨床試驗設計之一，針對將部分任務予以電子化形式的 DCT，食藥署將此模型定義為「混合型臨床試驗」(hybrid clinical trial)或「混合型分散式臨床試驗」(hybrid DCT)[22,27]，而「完全的分散式臨床試驗」(full DCT)則另指不需要受試者前往試驗場所的試驗設計[27]。

## DCT 之定義及特點

### 一. DCT 之定義

為降低部分族群參與臨床試驗的障礙，及因應 Covid-19 全球大流行，造成民眾無法前往醫療院所參與臨床試驗的困境，多國紛紛提出臨床試驗之調適指引，尤其著重開放電子化、受試者無需到院參與的研究設計。Vayena 等指出，自 2020 年至 2023 年間，已有至少 8 個國家(澳洲、加拿大、丹

麥、新加坡、瑞典、瑞士及美國)或組織(歐盟委員會, European Commission)提出 DCT 的管制指引或草案[28]。我國也於 2023 年度 6 月提出 DCT 指引，介紹 DCT 操作時應注意事項[27]。

然而，綜觀我國指引及國際文獻，都曾使用不同詞語指稱與 DCT 內涵相似的研究設計，例如：數位試驗(digital trial)、遠端試驗(remote trial)、虛擬試驗(virtual trial)、互聯網為基礎的試驗(internet-based trial)、無試驗場所的試驗(site-less trial)、以病人為中心的試驗(patient-centric trial)等，缺乏對 DCT 的統一定義[29]。

Santa-Ana-Tellez 等在統合 34 篇文獻後，提出 DCT 的定義，認為「DCT 應被視為一種臨床試驗的操作模型(operational model of clinical trial)，使試驗中的活動能在受試者家中，或就近其居家進行，而非傳統的試驗場所(clinical sites)。此模型運用科技(technologies)或其他創新的操作方式(other innovative operational approaches)進行資料蒐集」。據此定義，DCT 並非全然與傳統臨床試驗設計相衝突，乃是提供補充性的資料蒐集方式。Santa-Ana-Tellez 等指出，上述「其他創新的操作方式」包括視訊問診、將藥物直接配送到受試者住家、提請活動或在地(mobile/local)的醫療團隊，協助檢測或施以介入。上述定義與食藥署的兩類 DCT 定義內涵相符。

### 二. DCT 的特點

全球在 2012 年僅執行 250 件 DCT，但在 Covid-19 大流行發生的 2020 年及 2021 年，卻各別執行了 912 及 1291 件，足見產學界對 DCT 興趣漸增[30]。Goodson 等針對 DCT 在試驗各階段的操作與傳統臨床試驗進行比較(表一)；提出 DCT 具簡便性、節省前往試驗場所的負擔、及不受醫療院所感染控制措施影響，仍得以施行試驗的特點；進而提升受試者人數及受試者之地理、族裔等特徵之多元性[31]。

根據表一，DCT 在招募及篩選潛在受試者時，以電子媒介擴大民眾獲取試驗資訊的機會。電子平台也支援研究團隊，將多種語言的試驗資訊，同步置於單一介面，克服語言障礙，並允許受試者聲明不參與試驗的理由，建立即時的反饋機制，讓研究



表一：在臨床試驗中各操作階段運用 DCT 提升包容性(inclusivity)的契機

操作階段 (operational phase)	現有挑戰 (current challenge)	運用 DCT 獲得的契機 (DCT-enabled opportunities)
1. 招募 (recruitment)	經常仰賴缺乏行銷知識(marketing knowledge)之專科教學型場所(specialist academic sites)。	招募策略上廣納多元群體、使用數位頻道(digital channels)及線上社群、使 DCT 成為試驗登陸(trial registries)中能被搜尋的域名(searchable domain)。
2. 篩選 (screening)	當研究團隊使用與受試者母語不同的語言，將降低篩選合適受試者的能力，或無法得知受試者不參與研究的理由。	電子招募可支援多種語言的試驗前篩選(prescreening)，及可持續性獲得受試者不參與研究的回饋意見，以利修正策略。
3. 同意 (consent)	傳統徵求知情同意的模型易使低健康識能(low health literacy)、非母語人士者感到困惑。徵求紙本同意書效率低(inefficient)，且經常被受試者感知為強調法律保護，而非告知過程。	電子同意(electronic consent)允許多重方式確保受試者對試驗的理解程度，如影視同意程序(video consenting)、測驗(quizzes)及提供試驗資訊之電子副本。然而，某些地區可能仍要求受試者實體簽署同意書。
4. 試驗用藥品供應 (investigational medicinal product provisioning)	受試者或需要多次回診，但其可能無法掌握病患的服藥紀錄。	優化藥品配送流程，且能搭配 DCT 用藥遵從方案(DCT medication adherence solutions)，例如電子提示、照片、影片、智慧包裝等。
5. 排程及回饋 (scheduling and reimbursement)	試驗場地人員難以排程，對病患造成重大負擔。提供回饋涉及紙本作業，且病患經常需自費-對最貧窮的受試者相當費力。	擴充部分試驗服務，以電子化方式集中安排，例如醫療影像、抽血等。居家訪視或組織性運輸流程可降低成本。
6. 研究結果-實驗室及客觀檢測 (outcomes-labs and objective tests)	此服務僅能在平日上班時間前往中心綜合醫院(central clinics)進行-讓照護者、單親家長、輪班工作者難以配合。	Covid-19 大流行使居家自行採檢套組(at-home self-collection kits)變得普及、居家醫療訪視、在地檢驗室/實驗室或藥局可協助採檢。
7. 研究成果-受試者自述結果 (outcomes-patient reported outcomes)	冗長、重複的問卷產生大量紙張；受試者之問卷填寫及評分也容易出錯(error-prone)。	電子化受試者自述結果、問卷及日記的設計，使擁有數位裝置的受試者易於填寫。此舉將提供更安全及經驗證的數據，使研究數據更貼合臨床相關的重要時間觀察點。
8. 研究成果-裝置及客觀感測器 (outcomes-devices and objective sensors)	試驗場所缺乏技術專家，將增加設置及支援試驗裝置的成本。	數位生物標記(digital biomarkers)可減少文化偏誤，例如健康識能。但必須確保此標記能適用於各個族群。
9. 研究成果-臨床人員與表現相關之自述結果 (outcomes-clinician and performance reported outcomes)	繁忙的排程或重大事件干擾(如傳染病大流行)，使研究數據缺漏或不完整。	許多臨床人員自述結果及照護標準實作可經由遠距醫療或居家訪視完成-減少受試者及臨床人員的負擔。
10. 副作用及安全性 (side effects and safety)	受試者回顧潛在副作用經常是不可靠的，並且現場報告是艱難的。	DCT 通過多種機制讓事件的紀錄，盡可能即時，貼近受試者的經驗-增加即時安全性監測的能力。

續表一：在臨床試驗中各操作階段運用 DCT 提升包容性(inclusivity)的契機

11.諮詢 (engagement)	在傳統設計中，試驗場所得自行決定如何諮詢受試者-產生高度變異及不一致的溝通。	內建持續性的受試者回饋機制，例如提供手機諮詢機會，包括電子提示、讓受試者提出修正建議等。
12.整合 (integrations)	需設置多個獨立運作系統收集試驗數據。	提供整合型及自動化方案，減少科技負擔。
13.研究結果之回報 (return of results)	受限於保密及受試者回診的時間，受試者可能先從媒體或散播於網路的假訊息中得知研究結果。	挹注資金及研究量能，建立讓臨床人員、給付者、投資者、長期被邊緣化社群能彼此溝通研究成果，尤其注重讓邊緣化社群理解他們參與研究的貢獻。
14.試驗後活動 (post-trial activities)	試驗完成後，研究團隊沒有系統性方法與受試者維繫關係。	發展試驗後溝通策略 (post-trial communication strategies)，維繫與受試者關係及提供未來參與試驗之機會。

取自參考文獻[31]Goodson 等，表格中之 DCT 代表「分散式臨床試驗」。

團隊可在最短時間內，調整招募策略。相同的電子平台可搭配生動的影片、線上測驗等設計，以確保受試者，能按自己的節奏理解資訊、保障其理解程度，受試者也可以直接以簽署電子同意書的方式，來同意參與試驗，此舉有望降低研究團隊在執行知情同意流程的成本。於 DCT 試驗執行階段，藥物可配送至受試者家中或指定地點，配送包裹中另可搭載說明書照片等，以提升受試者的用藥遵從性。研究團隊及試驗場所人員，也可使用電子排程系統集中化管理試驗(如抽血)及藥品配送流程，減少其工作負擔及成本。

Covid-19 大流行期間，民眾已經對於居家自行採集檢體、居家訪視、視訊診療等方式感到熟悉。表一也闡明 DCT 允許民眾自行採集檢體後，通過電子平台上傳檢測結果及自述結果，在發現身體異常時，亦可即時進行不良事件通報，使試驗安全性的偵測能力提升。運用受試者手機等數位設備，來收集數位生物標記、紀錄受試者生理數據，可減少數據解讀產生的偏誤，降低另聘技術人員及添購設備的成本。

針對醫療人員而言，採用視訊診療，可提升研究數據蒐集，避免受繁忙的工作時程及突發事件影響，保障研究數據的完整性及品質。DCT 採用分散式工具，改善了傳統試驗需整合多個散落系統的缺點外，也強調受試者與研究團隊關係之深化，例如持續諮詢受試者，允許其得以隨時回饋研究團隊，能使試驗安排更符合受試者觀點。研究團隊也能適

時回報研究成果予受試者，肯定其研究貢獻及參與；此正向關係在試驗後，亦可透過發展適當的溝通策略進行維繫，活化整體研究社群。

上述訴諸分散式/電子化工具、無需實體前往試驗機構之特點，使得 DCT 被廣泛認為能達成美國 DEI 運動廣納臨床試驗研究對象的訴求，有潛力改善過往受試者招募成效不佳之窘境，更能有效降低受試者參與臨床試驗的門檻[32,33]。Moseson 等發現相較於傳統臨床試驗招募方式(實體廣告、紙本單張等)，需耗時約 16 個月才達到目標招募人數，採網路招募在 4 個月就達成招募目標，顯示 DCT 確有招募效率的優勢[34]。

此外，Adams 等針對 1,183 名癌症患者，及過去 7 年有癌症治療史者的問卷中，填答者對採用分散式工具普遍持肯定態度，並肯定採分散式工具，能提升參與試驗者之意願，這些工具之接受度依序為：試驗步驟由受試者熟悉或在地醫療團隊、在鄰近受試者住家的在地機構中實施(local facility with my regular or a local provider)執行(85%)；使用穿戴式裝置收集個人健康資訊(82%)；使用健康應用程式(81%)；將口服試驗用藥配送至受試者家中並允許家中服用(81%)；能以電子同意方式加入試驗(77%)；研究團隊使用視訊進行參與試驗前/後續追蹤訪視(check-in/follow-up visits, 77%)；在研究團隊視訊指導(video supervision)下，在家參與試驗(73%)；將肌肉或皮下試驗藥物(intramuscular or subcutaneous drugs)配送至受試者家中並允許家中

注射(67%)；將靜脈注射試驗藥物(intravenous drugs) 配送至受試者家中，並允許家中注射(60%)[35]。上述正面意見促使有學者主張 DCT 應成為臨床試驗之「新常態」(new normal)[36]。

本文認為，上述討論雖正面肯定 DCT 能降低受試者參與試驗的門檻，唯提醒部分身心障礙、慢性疾病等受試者之照顧者，也可能直接承擔受試者施行試驗步驟的辛勞。另外，部分需特殊長期照護者，可能是長照機構、護理之家等機構住民，在此類機構的受試者參與 DCT 的議題，似乎尚未被文獻或我國指引所重視。

## DCT 之研究倫理考量

### 一. 知情同意之電子化

研究對象之招募若是採 DCT 或電子化方式進行，研究團隊在使用受試者電子同意書之操作方面，就必須有完整之預備。我國衛部醫字第 1061663913 號已確認電子同意的合法性：有關臨床試驗受試者同意書之簽署，如能符合電子簽章法第 4 條第 2 項規定，即內容可完整呈現，並可於日後取出供查驗，經相對人同意，則得以平板等電子裝置進行簽署，簽署後文件(eICF)之保存，須符合前揭原則並配合主管機關調閱需求[37]。

然而，Vayena 等認為徵詢受試者電子同意有三個議題值得深究：(一)身分驗證(verify)程序；(二)在電子平台上如何提供淺顯易懂的資訊；(三)應確保受試者的自願性、不受脅迫或不當利誘影響[28]。關於受試者自願性之探討，DCT 應符合一般知情同意之基本原則，茲就前兩項議題進行分析：(一) 受試者身分驗證問題

相較傳統方法要求受試者簽署紙本同意書及回診，同意之電子化可供研究團隊立即確認受試者身分。然而，DCT 若採用大量電子化方式進行，研究團隊與受試者在缺乏實體互動的狀態，難免引起「受試者是否本人」的疑慮。

對此，我國食藥署建議研究團隊得：1. 指派合格人員進行面對面溝通；2. 以遠距方式進行告知同意流程，視訊過程中，「應盡一切努力確認受試者或法定代理人/監護人/有同意權人身分」；3. 所用方法應允許重建流程，確認簽名之有效性，及所

使用的系統之機密保護性；4. 確保受試者得下載具簽名及加註日期的同意書副本或紙本列印[27]。

上述意見尚難全適用於「完全分散式臨床試驗」，或許提請受試者提供身分證件影像，或以自然人憑證進行確認是可行的。由此可知，電子同意雖可省卻部分傳統紙本/口頭知情同意的金錢及時間成本，但其在告知過程、儲存文件之系統建置及後續追認的負擔，也未必較小[38,39]。

### (二) 告知內容之範圍

運用電子平台或數位資訊單張，進行試驗資訊揭露，可能與傳統紙本形式，搭配研究人員提供即時答詢所達到的效果不同。電子平台上所提供的資訊，除應符合醫療法、人體試驗法、藥品臨床試驗受試者招募原則等外，由於部分 DCT 要求受試者及其照顧者進行檢測、服藥、紀錄試驗資訊等，此資訊應在電子平台上詳實揭露，在必要時，研究團隊應在試驗階段，進行確認受試者之理解程度，以確保受試者所上傳資訊之品質。因此，上述追認流程可能提高研究成本，也應注意是否增加研究者之負擔。

## 二. 電子研究資料收集之特殊倫理議題

### (一) 隱私風險

Gelinas 等將行動醫療(mHealth)研究中，通過手機取得研究資料的蒐集方式區分成兩類：主動(active)及被動(passive)。前者是指受試者因參與研究後，循指示進行問卷填寫等任務，而後者則指受試者不被要求執行任務，而由電子裝置進行資料蒐集，例如地理位置追蹤(location tracking)、聲音及影像數據(audio and video data)及人臉辨識(facial recognition)[40]。Gelinas 等分析，被動的資料蒐集模式會產生若干倫理議題：

1. 雖然使用去識別化技術，但由於地理位置追蹤等資料，仍與受試者身分高度相關，故仍有推論出受試者身分的疑慮。
2. 若被動資料蒐集涉及語音或影像資料，可能會收集到「非受試者」、如家庭成員的資訊。
3. 若部分研究採用電子應用程式(App)進行研究，其在使用前所顯示的隱私政策與使用條款(privacy policies and terms of use)，可能強迫受試者需要同意上述條款，才可以參加試驗，恐



有違「禁止在同意書上使用開脫罪責詞語的規定 (regulatory prohibition against exculpatory language in consent materials)」，且上述條款之運用，也被證實無法保障民眾權益。

#### (二) 針對電子技術及廣泛社會效應之評估

Vayena 等建議，研究團隊應事前進行隱私衝擊評估(privacy impact assessment)，除儘早識別試驗中所使用之電子技術的弱點，所造成的隱私外洩風險外，也應關注某些社會群體，可能因獨特的健康狀態及行為資訊外洩遭遇的污名風險[28]。研究團隊也應預先考慮其研究成果之「可能的廣泛社會效應」，DCT 計畫於送請倫理審查時，審查委員也應具備考慮此面向之敏感度[41]。

### 三. 不良反應通報

#### (一) 潛在不良事件發生率之高估及低估

由於受試者可能因電子媒介的簡便，當身體出現不適即隨時通報至電子平台，可能造成不良事件發生率高估的情況[28]。同時，由於民眾沒有返診的必要，可能導致醫學上觀察受到挑戰，例如試驗主持人透過外觀、顏色、步態、氣味等評估方式可能被忽略，造成不良事件被低估。此外，民眾可能會誤以為，只要通報即可立即獲得必要的協助，也不會再另行通知研究團隊[27]。

#### (二) 電子化不良事件通報之隱私保護

由於不良事件通報屬於高度可識別的資料，此時若全面改採電子化形式，進行不良事件溝通，則將有更深層隱私保護之考量。Vayena 等建議研究團隊，可考慮使用較進階的先進隱私保護技術(如同態加密，homomorphic encryption 等)，確保受試者與研究團隊的通報溝通之保密性，也必須嚴格界定何者有權限瀏覽此類敏感資料[27,28]。

### 四. 受試者參與研究之公平性議題

#### (一) 公平招募受試者

DCT 得不受限於地區招募受試者的特點，輔以民眾高度使用網路的習慣，被廣泛認為有潛力提振傳統臨床試驗外推性不足的問題。然而，近期學界針對上述 DCT 之優點提出疑慮，提醒試驗單位 DCT 亦可能招致研究對象之選擇偏誤(selection bias)、損及民眾公平參與研究的機會，值得研究者

與試驗管理單位注意：

1. 數位落差(digital divide)可區分成兩層意義：(1) 連網和數位設備持有狀況(第一層)；(2) 網路使用能力與使用狀況(第二層)[42]。按此分類，第一層數位落差，將可能高比例吸引居住在網路高度普及的地區，及持有數位設備者參與 DCT，進而加劇非屬上述族群者參與試驗的門檻。Gelinas 等認為，研究團隊可以考慮提供相關電子設備，給予潛在受試者，減少後者因無法自備電子設備，而無法參與研究的可能性[40]。

然而，Dahne 及 Hawk 指出，美國遭遇健康不平等(health disparity)族群，也通常是近用(access)行動網路及居家寬頻低下的族群，如黑人及西班牙裔(Hispanic)、65 歲以上者、最高學歷為高中以下、家戶年收入低於 3 萬美金，及居住地為郊區(rural)等，提醒高度仰賴數位設備的 DCT，不必然能招募健康需求最迫切之群體[15,31]。

2. 高度仰賴手機、網路等電子方式，進行研究資料蒐集的 DCT，似乎預設受試者具備相當程度之數位熟識度(digital proficiency)，能順利操作電子設備及虛擬介面[43]。然而，數位識能(digital literacy)較佳者，得合理推測，是較頻繁使用電子設備及虛擬介面的年輕族群，導致研究招募有很大機率排除年長族群，及有肢體、知覺或靈巧度較低者(individuals with physical, perceptual, or dexterity issue)，使得第二層數位落差，也將造成 DCT 排除某些群體參與試驗的疑慮。此外，若研究團隊僅使用網路或社交媒體進行招募，將加劇上述趨勢[28]。

Vayena 等認為，研究團隊及研究倫理審查委員會(Institutional review board, IRB)可利用歐盟聯合研究中心(Joint Research Centre)開發的 DigiComp2.1 工具，評估不同研究案中，參與研究所需的數位識能是否過高[28,44]。van Rijssel 等則認為，醫師研究員可以在研究初始，為受試者提供實體培訓(in-person training)，降低潛在試驗參與者因不諳設備使用方式，而遭排除之疑慮[43]。



- 部分學者發現個人及群體因年齡、性別、社經地位等社會類別，形成複雜的交織性(intersectionality)，可能造成納入某人口變項或社會類別的試驗時，將排擠或過度招募另類變項的效果。Goodson 等引述由史丹佛大學及加州大學三藩市分校(University of California, San Francisco)聯合辦理的 The PRIDE(Population Research in Identity and Disparities for Equality) 研究，以期使用網路方式及連結各個利益團體組織的能量，以招募長期未被充分代表的生理性別與社會性別之少數者(sexual and gender minority people)。

然而，PRIDE 研究最終也遭受部分人口特徵過度被代表(overrepresentation)及代表性不足(underrepresentation)的狀況：PRIDE 研究共招募 32.8% 社會性別少數者，但美國社會性別少數者之人口，推估僅有 0.6%；其他人口學變項如黑人及西班牙裔(8.4% vs 16.3%)及擁有大學以上學歷者(65% vs 32.2%)，也發生不同比例的代表性偏差[31,45]。

- 由於參與 DCT 門檻相對低，使得本來就有意參與研究的受試者，更傾向參與研究，造成研究對象更單一、更不具代表性的疑慮[15]。
- 單靠 DCT 研究設計，來提升民眾參與研究的便利性，不代表其他阻卻參與研究的障礙皆被排除，例如低落的研究察覺度(low research awareness)、參與臨床研究的態度性障礙(attitudinal barriers to participating clinical research)，及對學術機構的不信任[15,46]。

前述意見 1 及 2 均可印證數位落差會加劇健康不平等的觀點[47]，研究團隊及 IRB 應依照本土經驗證據，審視 DCT 是否會因數位落差效應而排擠某些群體的參與。據我國財團法人台灣網路資訊中心 2022 年統計，雖然國內 84.3% 成年民眾表示，近 3 個月內有上網經驗，但部分族群卻有高比例未曾有上網經驗：出生於民國 40 年以前(70 歲及以上者，68.09%)及民國 41 至 50 年間(60 至 69 歲者，31.75%)；最高學歷為國小以下(77.48%)及國中(39.13%)；居住地區為雲嘉南(22.47%)、中彰投(19.69%)及宜花東(18.33%)。

同時，此報告指出高達 93.71% 非網路使用者，

沒有學習使用網路的意願、55.43% 者沒有他人能協助上網才可以處理的事項，這群民眾不使用網路的原因包括：自認「不需要」使用網路(69.59%)、年齡太大(64.95%)、沒設備(50.93%)、無興趣(50.87%)及對電腦恐懼或不熟悉(48.2%)[42]。值得注意的是，國內第一層及第二層數位落差最顯著的群體是「年齡 70 歲及以上、具小學及以下學歷、及居住於雲嘉南地區」民眾。

## (二) 制定合適的報酬

據一項以 DCT 為藍本的模擬研究倫理審查(mock ethics review)研究指出，部分 IRB 成員擔憂在缺乏實體互動的狀態，DCT 可能不成比例地把責任轉介到受試者，要求受試者需自行完成大部分的試驗程序，在其對研究團隊缺乏信任度的情況下，使得研究的風險/利益評比上，不優於傳統試驗[43]。因此，研究團隊應重視受試者所投注的勞動及成本，建議應實質計算受試者可能的直接與間接成本，以制定合理的報酬[28]。

## 五. 以受試者為中心的研究設計

### (一) 試驗程序應顧及受試者之簡便性

Cummings 以全球首個 DCT 的 REMOTE (Research on Electronic Monitoring of Overactive Bladder Treatment Experience) 試驗為例，說明試驗設計應盡可能減少受試者負擔：此試驗原來共吸引 1,159 位女性有意參加，評估 sildenafil citrate 於膀胱過動症(overactive bladder)療效，但他們經過繁複的身分驗證、篩選、知情同意及前往實驗室檢測，確認符合招募條件後，仍須自行執行為期 2 週收集、測量及回報尿量(urine volume)的作業，使得最終僅有 18 名受試者進行隨機分配[16,48]。由此可知，雖然 DCT 主張電子化，可省卻試驗團隊及受試者的負擔，但是若執行過程未能對受試者之需求保持敏感度，DCT 反而會減損受試者的參與度及福祉，使受試者大舉退出試驗。

### (二) 電子化資料收集對受試者的心理影響

參與 DCT 的受試者，可能需要在自行施用藥物外，還需執行許多與日常診療或參與研究無需執行的步驟，例如填寫電子化之受試者自述結果(electronic patient-reported outcomes, ePRO)，而研究所使用的 App 或工具，若頻繁提出提醒(reminders)

及請求(requests),可能使受試者感到厭煩,生活受到干擾。另外,使用穿戴式裝置,也可能讓受試者產生「被監視」的感覺[28]。

### (三) 落實受試者及相關團體之諮詢

為避免 DCT 執行之倫理爭議,我國食藥署建議,研究團隊「在設計、規劃以及進行臨床試驗的過程中,諮詢病人或病人團體,均有助於確保取得各面向的觀點。在試驗設計早期階段,廣納病人參與,將有助增加病人對試驗的信任、有利於招募受試者,並能提高受試者之順從度」[27]。

此外,除了應擴及因身心狀況無法獨立操作試驗流程之受試者外,也應進一步考慮非居住在自宅以執行試驗流程之參與者,例如安養中心、長照機構、護理之家等住民,這些中心或機構如何支援其空間、硬體或人力讓受試者及其照顧者,得以完好執行 DCT 之試驗任務,因而能擴大這些機構潛在受試者之試驗參與率,實乃值得研究者與試驗管理相關單位之注意。

## 結 論

RWE 及 DCT 概念之結合,有助於彌補傳統臨床試驗設計之不足,而民眾日漸習慣數位化的生活型態,也促使對於 DCT 試驗模式的接受度與發展趨勢。美國 National Academies 在 2030 臨床試驗願景中,揭示數位工具之大量運用將是臨床試驗,邁向下一紀元的重點[49]。相較於美國國土遼闊、往返醫院交通不便利,可能造成其臨床試驗招募較困難之情況,我國雖然地窄人稠、跨縣市移動較便利,然而對於偏遠地區民眾、弱勢族群、行動不便者等群體,一樣可能遭遇參與試驗不易、研究族群代表性不足之問題。

DCT 模式在我國之推展,若能結合公共衛生與基層醫療體系、醫療可近性高、高網路普及率...等優勢,充實各地醫療院所及相關機構能執行 DCT 的量能,將有助於提升臨床試驗之可近性及招募人數。食藥署亦積極提出指引與政策,足見其相當重視 RWE 及 DCT 的發展。然而,DCT 所附隨的倫理議題,應當謹慎以待,本文提出以下建議:

一. DCT 之執行,可能需高度仰賴教學醫院外之社區藥局、基層醫療院所、住民機構...等單位

的協力,我國醫療法限制人體試驗,必須予以放寬教學醫院執行之嚴格規定。

- 二. 由於社區協力單位將執行部分 DCT 的運作,此涉及各類職業人員在法規及職能上,能否提出相應的調適。我國衛生福利部已公告將修訂護理人員法,期使任職醫療研究單位之護理人員,得執行人體研究或試驗計畫[50]。主管機關亦應檢視其他人員規範有無修訂之必要,尤其是藥師、住民機構照顧服務員等。此外,當發生突發不良試驗事件(如受試者發生非預期嚴重不良事件),應確保各單位有適當的溝通、因應或轉介計劃,讓社區診所、衛生局等單位,也能擔任適當的輔助角色。
- 三. 我國雖已確立電子同意之合法性,但實務上受試者身分認證議題,及追認受試者是否如實遵照試驗指示執行步驟,皆有可能提高試驗成本及人力負擔,研究團隊應謹慎評估,研究資源能否支援全面電子化作法。由於部分受試者必須高度仰賴照護者之生活照顧、可能也無法親自簽署同意書,故研究團隊必須確保不違反受試者參與意願情況下,保留由其代理人簽署同意書的可能性。此外,部分潛在受試者可能不諳文字或無法操作電子設備,研究團隊應考慮保留其經由諮詢、進行書面或口頭同意之機制,以保障其參與研究之權益。
- 四. 納入較多元背景之受試者是 DCT 的優點之一,然而在缺乏數位設備、基礎網路建設、數位落差大的社區,民眾參與 DCT 機會將十分微小,而一般對數位熟識度較低之病人者,也可能無法參與試驗。我國相關單位(如衛生福利部、食藥署)在推動 DCT 執行時,應考量數位基礎建設與健康不平等是息息相關的,與數位發展部合作,共同改善軟硬體條件與民眾數位識能之增進,期能有助於 DCT 之推行、減少健康不平等、促進全體國民健康。
- 五. 研究團隊及 IRB 審查應注意由於個人或群體在各種生理性別、社會性別、族裔、社經地位、居住地等條件與類別之差異存在之現象,避免過度強調招募單一特徵,從而導致該特徵過度代表,或其他特徵代表性不足之疑慮,減損研究成果效力。

六. 我國在發展與執行 DCT 之過程，一方面需要本國相關法規之配合修訂，與建立具體的指引與流程，另一方面試驗藥廠與計畫委託執行單位，也必須建立縝密的配套措施與作業流程，以確保受試者之知情同意、於家中或社區能順利與精確地配合執行試驗與蒐集資料；在擴大受試者參與之層面與可近性時，依然能維持治療介入之安全性、及科學性之精確與嚴謹。

### 參考文獻

1. 蔡甫昌編：我應該參加臨床試驗嗎？。臺北：健康世界，2017。
2. 蔡甫昌：生醫研究倫理。臺北：國立臺灣大學醫學院，2021。
3. National Institute on Minority Health and Health Disparities: Diversity and Inclusion in Clinical Trials, 2023/4/23. <https://www.nimhd.nih.gov/resources/understanding-health-disparities/diversity-and-inclusion-in-clinical-trials.html/> Accessed August 1, 2023.
4. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine: Inclusion of Pregnant and Lactating Persons in Clinical Trials: Proceedings of a Workshop. Washington DC: The National Academies Press, 2023.
5. Gaudino M, Arvind V, Hameed I, et al. Effects of the COVID-19 pandemic on active non-COVID clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:1605-6.
6. McDermott MM, Newman AB. Preserving clinical trial integrity during the coronavirus pandemic. *JAMA* 2020;323:2135-6.
7. McDermott MM, Newman AB. Remote research and clinical trial integrity during and after the coronavirus pandemic. *JAMA* 2021; 325:1935-6.
8. The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research: The Belmont Report: Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research, 1979/4/18. [https://www.hhs.gov/ohrp/sites/default/files/the-belmont-report-508c\\_FINAL.pdf/](https://www.hhs.gov/ohrp/sites/default/files/the-belmont-report-508c_FINAL.pdf/) Accessed August 1, 2023.
9. Brown DG, Wobst HJ. A decade of FDA-approved drugs (2010-2019): Trends and future directions. *J Med Chem* 2021;64:2312-38.
10. Martin L, Hutchens M, Hawkins C, et al. How much do clinical trials cost?. *Nat Rev Drug Discov* 2017;16:381-2.
11. Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ, et al. Real-world evidence - What is it and what can it tell us?. *N Engl J Med* 2016;375:2293-7.
12. 台灣臨床試驗資訊平台：醫療機構現況-台灣可執行臨床試驗的教學醫院，2022/7/22。 [https://www.taiwanclinicaltrials.tw/tw/spotlight/health\\_overview/medical\\_institution/](https://www.taiwanclinicaltrials.tw/tw/spotlight/health_overview/medical_institution/) Accessed August 1, 2023.
13. Galsky MD, Stensland KD, McBride RB, et al. Geographic accessibility to clinical trials for advanced cancer in the United States. *JAMA Intern Med* 2015;175:293-5.
14. Khazanchi R, Powers SD, Rogawski McQuade ET, et al. Inequities in the geographic accessibility of COVID-19 biomedical therapeutic trials in the United States. *J Gen Intern Med* 2021;36:3650-3.
15. Dahne J, Hawk LW. Health equity and decentralized trials. *JAMA* 2023;329:2013-4.
16. Cummings SR. Clinical trials without clinical sites. *JAMA Intern Med* 2021;181:680-4.
17. Yackey K, Stanley R. Off-Label prescribing in children remains high: A call for prioritized research. *Pediatrics* 2019;144:e20191571.
18. 吳馥羽：真實世界證據於藥品發展及應用之法規科學審查考量。當代醫藥法規月刊 2019; 110:1-10。
19. U.S. Food and Drug Administration: Framework for FDA's Real-World Evidence Program, 2018/12, <https://www.fda.gov/media/120060/download/> Accessed August 1, 2023.



20. U.S. Food and Drug Administration: Real-World Evidence, 2023/5/2, <https://www.fda.gov/science-research/science-and-research-special-topics/real-world-evidence> Accessed August 1, 2023.
21. Arlett P, Kjaer J, Broich K, et al. Real-world evidence in EU medicines regulation: Enabling use and establishing value. *Clin Pharmacol Ther* 2022;111:21-3.
22. 衛生福利部食品藥物管理署: 真實世界證據支持藥品研發之基本考量, 2020/7。 <https://www.fda.gov.tw/tc/includes/GetFile.ashx?id=f637309468122576914&type=1/Accessed> August 1, 2023.
23. 衛生福利部食品藥物管理署: 採用電子病歷資料進行臨床研究指引, 2020/11。 <https://www.fda.gov.tw/tc/includes/GetFile.ashx?id=f637419758766087291&type=1> Accessed/ August 1, 2023.
24. 衛生福利部食品藥物管理署: 真實世界證據的研究設計－務實性臨床試驗的考量重點, 2021/1。 <https://www.fda.gov.tw/tc/includes/GetFile.ashx?id=f637466694573486019&type=1/Accessed> August 1, 2023.
25. 衛生福利部食品藥物管理署: 真實世界數據—關聯性與可靠性之評估考量, 2021/3。 <https://www.fda.gov.tw/tc/includes/GetFile.ashx?id=f637515745731524625&type=1/Accessed> August 1, 2023.
26. 衛生福利部食品藥物管理署: 使用真實世界數據/真實世界證據作為申請藥品審查技術文件應注意事項, 2021/7。 <https://www.fda.gov.tw/tc/includes/GetFile.ashx?id=f637608198237888344&type=1> Accessed/ August 1, 2023.
27. 衛生福利部食品藥物管理署: 藥品臨床試驗執行分散式措施指引, 2023/6。 <https://www.fda.gov.tw/tc/includes/GetFile.ashx?id=f638222569811341079/Accessed> August 1, 2023.
28. Vayena E, Blasimme A, Sugarman J. Decentralised clinical trials: ethical opportunities and challenges. *Lancet Digit Health* 2023; 5:e390-4.
29. Santa-Ana-Tellez Y, Lagerwaard B, de Jong AJ, et al. Decentralised, patient-centric, site-less, virtual, and digital clinical trials? From confusion to consensus. *Drug Discov Today* 2023;28: 103520.
30. Clinical Trials Arena: 2022 projected to be a leading year for decentralised clinical trials, 2022/10。 <https://www.clinicaltrialsarena.com/comment/2022-decentralised-trials/#:~:text=According%20to%20GlobalData's%20Clinical%20Trial,the%20end%20of%20the%20year./> Accessed August 1, 2023.
31. Goodson N, Wicks P, Morgan J, et al. Opportunities and counterintuitive challenges for decentralized clinical trials to broaden participant inclusion. *NPJ Digit Med* 2022;5:58.
32. Kelsey MD, Patrick-Lake B, Abdulai R, et al. Inclusion and diversity in clinical trials: Actionable steps to drive lasting change. *Contemp Clin Trials* 2022;116:106740.
33. Washington V, Franklin JB, Huang ES, et al. Diversity, equity, and inclusion in clinical research: A path toward precision health for everyone. *Clin Pharmacol Ther* 2023;113:575-84.
34. Moseson H, Kumar S, Juusola JL. Comparison of study samples recruited with virtual versus traditional recruitment methods. *Contemp Clin Trials Commun* 2020;19:100590.
35. Adams DV, Long S, Fleury ME. Association of remote technology use and other decentralization tools with patient likelihood to enroll in cancer clinical trials. *JAMA Netw Open* 2022;5:e2220053.
36. Dorsey ER, Kluger B, Lipset CH. The new normal in clinical trials: Decentralized studies. *Ann Neurol* 2020;88:863-6.
37. 衛部醫字第 1061663913 號: [https://irb.sinica.edu.tw/uploads/ckeditor/attachments/1409/MOH\\_W1061663913.pdf/](https://irb.sinica.edu.tw/uploads/ckeditor/attachments/1409/MOH_W1061663913.pdf/) Accessed August 1, 2023.
38. Grady C. Enduring and emerging challenges of informed consent. *N Engl J Med* 2015;372:855-62.
39. Grady C, Cummings SR, Rowbotham MC, et al. Informed consent. *N Engl J Med* 2017;376:856-67.
40. Gelinas L, Morrell W, White SA, et al.



- Navigating the ethics of remote research data collection. *Clin Trials* 2021;18:606-14.
41. 蔡甫昌、胡嘉輝、黃從仁等：資料科學倫理與人工智慧醫療研究。台灣醫學 2023;27:360-70.
  42. 財團法人台灣網路資訊中心：2022 台灣網路報告，2022/7。https://report.twinc.tw/2022/assets/download/TWNIC\_TaiwanInternetReport\_2022\_CH.pdf /Accessed August 1, 2023.
  43. van Rijssel TI, de Jong AJ, Santa-Ana-Tellez Y, et al. Ethics review of decentralized clinical trials (DCTs): Results of a mock ethics review. *Drug Discov Today* 2022;27:103326.
  44. Carretero S, Vuorikari R, Punie Y. DigComp 2.1: The Digital Competence Framework for Citizens with Eight Proficiency Levels and Examples of Use. Luxembourg: Publications Office of the European Union, 2017.
  45. Lunn MR, Lubensky M, Hunt C, et al. A digital health research platform for community engagement, recruitment, and retention of sexual and gender minority adults in a national longitudinal cohort study--The PRIDE Study. *J Am Med Inform Assoc* 2019;26:737-48.
  46. Rodríguez-Torres E, González-Pérez MM, Díaz-Pérez C. Barriers and facilitators to the participation of subjects in clinical trials: An overview of reviews. *Contemp Clin Trials Commun* 2021;23:100829.
  47. Saeed SA, Masters RM. Disparities in health care and the digital divide. *Curr Psychiatry Rep* 2021;23:61.
  48. Orri M, Lipset CH, Jacobs BP, et al: Web-based trial to evaluate the efficacy and safety of tolterodine ER 4 mg in participants with overactive bladder: REMOTE trial. *Contemp Clin Trials* 2014;38:190-7.
  49. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. Envisioning a Transformed Clinical Trials Enterprise for 2030: Proceedings of a Workshop. Washington DC: The National Academies Press, 2022.
  50. 衛生福利部：公告訂定「護理人員法第十二條所定其他經中央主管機關認可之機構」（如公告事項），並自即日生效，2023/7/6。https://www.mohw.gov.tw/cp-18-75080-1.html Accessed August 1, 2023.

# Ethical Consideration in Conducting Decentralized Clinical Trials

Daniel Fu-Chang Tsai<sup>1,2</sup>, Kar-Fai Foo<sup>1</sup>

**Abstract:** Clinical trials often face concerns about the generalizability of research results and insufficient representation of recruited subjects. Research methods must be adjusted to address these issues to continue to improve. The global COVID-19 pandemic that has lasted for more than three years since 2020 has also revealed that the centralized model of clinical trials based on medical centers may be insufficient. Concepts such as “real-world data” analysis and “decentralized clinical trials” have received more attention and development. This article explores the limitations of conventional clinical trials, introduces the features of real-world evidence and decentralized clinical trials, and analyzes possible ethical issues while utilizing decentralized clinical trials. Finally, several practical recommendations are proposed.

**Key Words:** decentralized clinical trials, real-world evidence, research ethics

(Full text in Chinese: Formosan J Med 2024;28:68-80) DOI:10.6320/FJM.202401\_28(1).0009

---

<sup>1</sup>Department and Graduate Institute of Medical Education and Bioethics, College of Medicine, National Taiwan University;

<sup>2</sup>Department of Medical Research, National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan.

Address correspondence to: Daniel Fu-Chang Tsai, Department and Graduate Institute of Medical Education and Bioethics, College of Medicine, National Taiwan University, No. 1, Sec.1, Jen-Ai Rd., Taipei, Taiwan. E-mail: fctsai@ntu.edu.tw

# 降低麻醉術後恢復室病人口渴程度

張珈瑜<sup>1</sup> 許齡方<sup>1</sup> 倪育涵<sup>1</sup> 馮嘉瑩<sup>1</sup> 楊季儒<sup>2</sup> 趙安怡<sup>3</sup> 蕭偉伶<sup>1,4</sup>

**摘要：**口渴被證實是全身麻醉術後病人最常見的不適反應之一，會導致病人感到焦慮、擔心及脫水等併發症。統計全身麻醉術後病人於轉出恢復室時口渴程度 $\geq 4$ 分高達 66.7%，本文旨在降低全身麻醉術後病人口渴程度，其原因包括：(1)缺乏麻醉後口渴評估工具；(2)缺乏照護規範；(3)護理師口渴認知率低；(4)口渴緩解設備不足。擬定並施行改善對策包括：訂定麻醉術後口渴評估工具、增設口渴評估於護理資訊系統、修訂麻醉術後照護規範、建立定期稽核及持續追蹤制度、訂定麻醉術後口渴評估與處置流程、舉辦在職課程、進行案例分析與回饋及增設口渴處理區；經方案實施後，全身麻醉術後病人於轉出恢復室時，口渴程度 $\geq 4$ 分由 66.7%降至 25%，建議方案可推廣至其他麻醉術後照護單位。

**關鍵詞：**全身麻醉，術後照護，口渴評估工具，口渴處置流程

(台灣醫學 Formosan J Med 2024;28:81-92) DOI:10.6320/FJM.202401\_28(1).0010

## 前言

手術後口渴(postoperative thirst)是指接受全身麻醉手術患者，於術後想喝水以維持體液平衡的生理需求和主觀感受，是術後即刻期(immediate postoperative period, IPP)常見不適反應，僅次疼痛排名第 2，發生率高達 89%，平均口渴程度為中度至重度口渴，遠超出病人所預期的程度[1]。人體長期感受到口渴而未妥善處理，則可能導致一連串的合併症，如低血容積休克、脫水、腎衰竭等，影響病人安全[2]。

麻醉恢復期中手術病人因麻醉藥物尚未完全代謝、意識狀態不穩定、對陌生的環境感到焦慮，或術後急性疼痛，導致 88%的病人即便感到嚴重口渴卻也未主動提出口渴主訴[1]。因此臨床上需要醫護人員主動介入，早期辨識口渴症狀，進行口渴程度評估，並提供合適的口渴緩解措施，減少病人在麻醉恢復過程中的不適症狀。

本單位為醫學中心恢復室，由 2021 年 200 份病人轉出恢復室時滿意度調查中發現，68%麻醉術後病人表示在恢復室期間感到強烈口渴，影響舒適程度，引發改善之動機，希藉由此提出具體實證方案，降低全身麻醉術後病人口渴程度，進而改善

麻醉術後病人的照護品質。

## 現況分析

### 一. 恢復室簡介

本單位為麻醉後恢復室，鄰近手術室，共設置 4 樓 18 床及 5 樓 5 床，2021 年總病人數 21,782 人次，病人來源包含急診、門診、住院手術及各種全身麻醉侵入性檢查及治療後恢復之相關業務。在麻醉方式方面，2021 年之統計約有 90.1%為全身麻醉、9.9%為區域麻醉，照護病人中 92%術前需禁食 8 小時，72%術中使用 Glycopyrodyn 注射劑、95%術後使用鴉片類藥，24%需使用利尿劑以及術後須持續禁食的病人占 47%。經統計 2022 年 1 月至 6 月共 8813 位全身麻醉術後病人，於轉出恢復室時，口渴程度 $\geq 4$ 分高達 66.7%。

在照護人力方面，恢復室護理師含護理長共 18 位，護理人力配置為白班 11 位，小夜 4 位、大夜 1 位，平均每人照護 8 位病人。護理師恢復室平均年資為 15 年，N3 護理師佔 70%。

### 二. 護理師對全身麻醉術後病人口渴現行做法

為了解單位護理師執行全身麻醉術後病人的

臺大醫院<sup>1</sup>護理部，<sup>2</sup>藥劑部，<sup>3</sup>麻醉部，<sup>4</sup>臺大醫學院護理系

受文日期：2023年6月19日

接受日期：2023年8月11日

通訊作者聯絡處：蕭偉伶，臺大醫院護理部，臺北市中正區中山南路7號 E-mail: hsiao0603@ntuh.gov.tw

表一：全身麻醉術後口渴組合式照護查檢表-前後測(n=17)

項目	前測執行率%	後測執行率%
第一階段-評估		
1-1. 進行病人辨識，核對此項手術後有無禁食醫囑	47	100
1-2. 評估意識狀態(無刺激下可保持清醒 15 秒)	76	100
1-3. 評估血氧飽和度(回復至與術前狀況)	29	100
1-4. 評估無噁心嘔吐狀況	82	100
1-5. 評估吞嚥能力	0	100
1-6. 評估咳嗽力氣	0	100
1-7. 口渴分數 $\geq 4$ 分需處置	58	100
第二階段-緩解措施		
2-1. 床頭抬高 30 度	17	100
2-2. 提供口渴處置	11	100
2-3. 觀察是否有嗆咳情形	29	100
第三階段-處置後再評估		
3-1. 每 15 分鐘再次評估並記錄	17	100
3-2. 口渴分數 $\geq 4$ 分需再處置	11	100
總平均執行率	<b>31</b>	<b>100</b>

口渴照護過程，透過實際觀察於 2022 年 7 月 2 日至 7 日，觀察單位 17 位護理師，執行口渴現行做法如下：

- (一) 病人手術結束後，送至恢復室，照護期為 1 至 2 小時；
- (二) 照護期間評估其生命徵象、意識狀態，並給予支持性照護如疼痛護理等；
- (三) 當病人主訴口渴時，護理師依據手術方式自行判斷是否需禁食；
- (四) 若手術後需禁食則不予處置；
- (五) 若手術後不需禁食者，護理師依個人經驗提供 10-30ml 不等的常溫水飲用。有關口渴評估，有 88% 護理師無主動評估病人口渴程度。

在解渴設備方面，恢復室呈狹長型走道，共有 18 床，僅有一飲水機設立於護理站後方配膳室，若病人主訴口渴，護理師須自庫房取出小藥杯及大棉枝，前往配膳室裝水提供病人使用。

### 三. 護理師對全身麻醉術後病人口渴評估與緩解措施執行率

為瞭解護理師對全身麻醉術後病人口渴程度評估與緩解措施執行現況，於 7 月 5 日麻醉科主治醫師、臨床藥師、護理長與 2 位護理師共 5 人，參考文獻共同制定「全身麻醉術後口渴組合式照護查

檢表」，標準照護流程依口渴措施安全評估守則 (safety protocol for thirst management, SPTM) 分為口渴安全評估、緩解措施及處置後評估三階段 [3]，訂定內容依序步驟為病人辨識與核對禁食醫囑、評估意識狀態、評估血氧飽和度、評估有無噁心嘔吐狀況、評估吞嚥能力、評估咳嗽力氣。

在緩解措施方面，依序為床頭抬高 30 度(除脊椎手術需嚴格要求平躺的病人外)、選擇合適的口渴緩解措施。在處置後評估部分，依序為觀察是否嗆咳、間隔 15 分鐘再評估與紀錄、口渴分數 $\geq 4$ 分再處置。於 2022 年 7 月 8 日至 7 月 12 日，觀察 17 位護理師。結果顯示「評估吞嚥能力」及「評估咳嗽力氣」之執行率 0% 最低，其次以「提供口渴處置」及「口渴分數 $\geq 4$ 分需再處置」之執行率 11% 次低，口渴評估與緩解措施總平均執行率為 31%，結果如表一。

### 四. 護理師對全身麻醉術後病人口渴程度的認知情形

為瞭解護理師對全身麻醉術後病人口渴評估與緩解措施執行率低之原因，依相關文獻設計「全身麻醉術後病人口渴不適相關認知問卷」，經麻醉醫師與護理長共同討論後制定，內容包含口渴的機轉、危險因子、評估方式及口渴照護重點。於 2022



表二：全身麻醉術後病人口渴不適相關認知問卷-前後測(n=17)

試卷題目	前測答對率%	後測答對率%
1. 當病人口渴分數為幾分時需給予處置？	58	100
2. 口渴不適發生率為術後不適反應中的第幾名？	41	100
3. 手術過程中造成病人口渴程度加重的原因何者為非？	0	94
4. 何者術後常見電解質不平衡狀態將加劇口渴程度？	18	94
5. 何者常見麻醉用藥易引起術後口渴？	6	100
6. 口渴生理機轉下列何者為非？	18	88
7. 下列何者口腔評估可以反映病人口渴程度？	24	100
8. 哪些情況表示病人可能有術後口渴不適？	6	94
9. 術後口渴緩解處置前須進行哪些安全評估？	6	100
10. 有關麻醉術後口渴觀念的敘述下列何者錯誤？	12	94
平均	19	96

年 7 月 16 日至 7 月 23 日調查 17 位護理師口渴認知情形，試題共 10 題，總分 100 分，平均正確率僅 19%(表二)。以開放式問卷調查單位護理師「請問您是否曾參與全身麻醉術後病人口渴相關在職教育，若無原因為何？」，17 位(100%)護理師表示未參與。

### 問題及導因確立

根據以上現況分析及實際訪談單位內 17 位護理師分析全身麻醉術後病人口渴程度高的原因，統整與歸納分析後，繪製「全身麻醉術後病人轉出恢復室口渴程度高」之特性要因圖如圖一所示。再由 5 位成員利用照護經驗法則，票選出「全身麻醉術後病人轉出恢復室口渴程度高」之原因。最高 5 分，最低 0 分，圈選出常見原因共 8 項，製成查檢表，於 2022 年 7 月 27 日至 7 月 31 日，進行真因驗證。由實際查檢恢復室 17 位護理師及 376 照護人次，經統整分析，根據 80%比例原則，製作柏拉圖(圖二)經現況分析、查核結果及真因驗證得知，造成全身麻醉術後病人口渴程度高的主因為「缺乏麻醉後口渴評估工具」、「缺乏口渴照護規範」、「護理師口渴認知率低」、「口渴緩解設備不足」。

### 目的與目標設定

為降低全身麻醉術後轉出恢復室病人口渴程度 $\geq 4$  分之比例，因此目標並無同儕值或文獻可供參考。參考品管圈活動負向指標公式，公式為現況

值-(現況值 $\times$ 改善重點 $\times$ 成員能力)，現況值為 66.7%，改善重點為柏拉圖 80%之要因，成員圈選能力為 70%，換算結果為 29.3%，故將目標設定為，降低麻醉術後轉出恢復室病人口渴程度 $\geq 4$  分之比例由 66.7%至 30%。

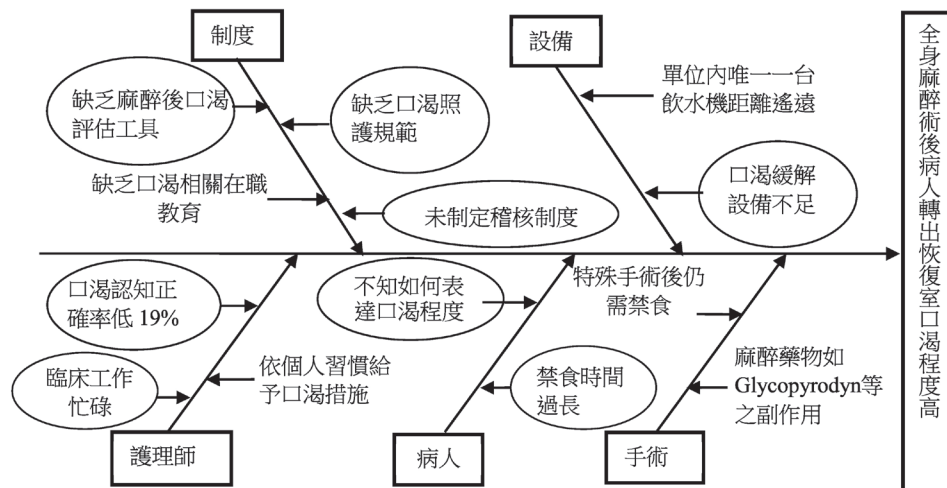
### 文獻查證

#### 一. 全身麻醉術後病人口渴相關因素與評估

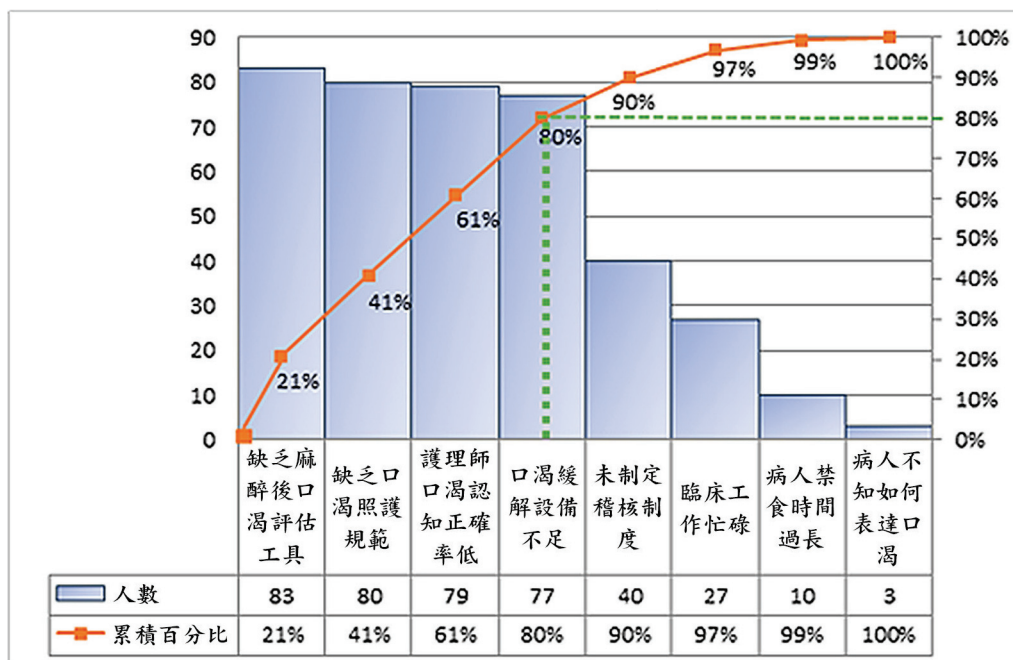
在手術全期中，病人暴露於多種誘發口渴因素，包含手術期間口腔保持張開、手術前超過 8 小時的禁食，術中為減少唾液的分泌而使用之麻醉藥物，如Glycopyrodyn注射劑、Atropine注射劑、鴉片類藥物及利尿劑等，及手術中的電解質不平衡、失血及輸出入不平衡造成細胞脫水、體液體積過少，亦引發病人強烈口渴[4]。

有效且客觀的口渴評估工具，如Martins等人於 2017 年發展了口渴不適量表(perioperative thirst discomfort scale, PTDS)，以評估手術全期病人口渴不適之程度[5]，制定口渴最具代表的 7 個狀態：口乾、嘴唇乾燥、舌頭乾、唾液稠、喉嚨乾、口中味道不佳及想喝水主訴，以詢問病人困擾程度的方式進行評分，0 分為不感到困擾、1 分為稍微困擾、2 分為非常困擾，總分為 0-14 分，分數愈高代表口渴程度愈高[5]。

除此之外，口渴程度視覺類比量表(thirst intensity visual analogue scales)亦被廣泛使用，詢問病人口渴程度，以 0-10 分評估，0 分為完全不渴、



圖一：全身麻醉術後病人轉出恢復室口渴程度高之特性要因圖



圖二：全身麻醉術後病人轉出恢復室口渴程度高之柏拉圖

10 分為非常口渴, 0-3 分為輕度、4-6 分為中度、7-10 為重度口渴, 此量表具有良好信效度, 是一直觀、簡單之口渴評估工具, 並將口渴程度設定以  $\geq 4$  分為措施介入的判斷值, 可有效識別需緩解措施的病人[6]。

麻醉術後口渴的評估時機點建議於：(一) 麻醉初醒, 並可維持清醒  $\geq 15$  秒時；(二) 給予口渴緩解

措施後 15 分鐘, 再評估及是否有併發症；(三) 轉出恢復室時評估成效[10]。在執行口渴措施前執行 SPTM 可用來評估病人狀態內容包含：(一) 意識狀況、(二) 氣道保護(包含咳嗽和吞嚥)、(三) 血氧飽和度及(四) 噁心嘔吐評估, 可避免因口渴緩解措施導致吸入性肺炎及不良事件發生[3]。

## 二. 全身麻醉術後病人口渴緩解措施實證護理之運用

為尋找適合術後麻醉病人之有效口渴緩解措施，實證手法搜尋文獻，使用 PICO、布林邏輯及 Mesh term 等搜尋策略，於 PubMed、Medline、Cochrane databases、CINAHL 及 Embase 進行資料庫搜尋，關鍵字設定 P 為手術全期、I 為口渴措施、O 為口渴進行文獻檢索，共搜尋文章 67 篇，設定篩選條件全文及近 5 年研究共餘 36 篇，瀏覽文章主題與摘要剔除與主題無關及非急性期病人共餘 7 篇，最後篩選出 1 篇囊括其餘 6 篇 RCT 文獻之系統性文獻回顧與統合分析研究與 1 篇文獻回顧進行評讀[7,10]。

此篇系統性文獻回顧與統合分析研究行評讀囊括了 11 篇研究，共 1504 位麻醉術後病人，使用 0-10 分口渴程度視覺類比量表進行評估，結果顯示口腔用冷措施可有效緩解口渴，平均口渴程度可下降 1.42 分(95%信賴區間：-2.162 至-0.684) [7]。

研究指出，口腔用冷措施包含飲用少量冷飲用水、口腔噴霧如冷水噴霧、口含冰塊或冰棒、含薄荷醇之漱口水等、薄荷水噴霧、維他命 C 噴霧以及護唇膏塗抹等，間隔 10-15 分鐘多次給予，皆可在術後有效緩解病人口渴不適[8-10]。全身麻醉術後病人不適合大量喝水，須採用低容積止渴策略以預防吸入性肺炎，如使用少量薄荷醇與低溫液體，刺激口腔冷接受器活化大腦皮質軀體感覺、眶額葉和扣帶皮層的傳入神經通路，進而抑制血管加壓素分泌，達到以緩解口渴的感受；因冷水(5°C)比室溫(22°C)下更刺激唾液分泌，因此使用冷生理食鹽水紗布、冷水漱口、薄荷醇漱口及口含冰塊，可達到全身麻醉術後病人有效止渴之目的[7]。

除了上述低溫與薄荷醇措施外，異介質也是個有效的策略，研究指出使用飲用水噴霧，在按壓 2 次共 0.4ml 於口腔內，較直接飲用室溫水更能有效緩解口渴程度，因噴霧可使細分子快速分布於口腔內，對於手術後仍需禁食的病人而言，不僅更有效且也更安全[11]。

## 解決辦法與執行過程

依現況分析與文獻查證，針對問題進行對策

討論，依解決辦法之重要性、可行性及效益性，以 1 分代表重要性、可行性及效益性最低，5 分為重要性、可行性及效益性最高，選定標準為 5 人評分×3 項準則×中間分數 3 分，總分大於 45 分選取為採行方案，評分結果及採行對策詳見表三。本計畫執行期間為 2022 年 9 月 1 日至 2023 年 2 月 28 日，過程包括計畫期、執行期及評值期。

### 一. 計畫期(2022 年 9 月 1 日至 9 月 27 日)

#### (一) 訂定麻醉術後口渴評估工具

運用文獻選定口渴評估工具，可表達之病人使用 0-10 分之「口渴程度視覺類比量表」，無法表達之病人參考 PTDS，制訂「口渴客觀評估工具」量表內容囊括我的嘴巴很乾、我的口水很稠、我的喉嚨很乾、我的嘴巴有異味、我想喝水等 5 個項目，以詢問病人困擾程度的方式進行評分，0 分為不感到困擾、1 分為稍微困擾、2 分為非常困擾，總分為 0-10 分，分數愈高代表口渴程度愈高。以上兩項評估工具之口渴結果進行程度區分，以 0 分完全不渴、1-3 分輕度口渴、4-6 分中度口渴、7-10 分嚴重口渴。

#### (二) 增設口渴評估結果紀錄欄位於臨床資訊系統

於 9 月 5 日設計口渴評估結果紀錄之呈現形式，口渴分數可自行輸入，處置以下拉式選單方式勾選，包含喝水、含冰塊、飲用水噴霧、薄荷醇漱口與其他。此外，將≥4 分之欄位標示為顯眼之螢光黃色，提醒護理人員口渴處置的完整性。於 9 月 7 日由護理長與資訊工程師討論結果為可行後，預計於 9 月 27 日正式上線。

#### (三) 修訂麻醉術後照護規範

與麻醉科主治醫師、單位護理長及品管護理師共同制定「麻醉術後口渴照護規範」，將口渴評估工具、評估時機、處置與注意事項，列入麻醉術後照護規範。

#### (四) 建立護理品管定期稽核及持續追蹤制度

建立「全身麻醉術後口渴照護品管稽核表」，以實際觀察護理人員進行評量，稽核轉出病人之護理紀錄，彙整成統計表，以達到持續追蹤制度。

#### (五) 訂定麻醉術後口渴評估與處置流程

依「全身麻醉術後口渴組合式照護查檢表」，繪製成「全身麻醉術後口渴評估與處置流程圖」，

表三：降低全身麻醉術後病人口渴程度之決策矩陣分析表

要因與解決對策	決策準則			總分	採行
	重要性	可行性	效益性		
<b>要因一、缺乏麻醉後口渴評估工具</b>					
1. 訂定麻醉術後口渴評估工具	25	25	25	75	✓
2. 增設口渴評估結果紀錄欄位於護理資訊系統	25	25	25	75	✓
3. 增派一位護理師專門評估病人口渴	5	5	5	15	
<b>要因二、缺乏口渴照護規範</b>					
1. 修訂麻醉術後照護規範	25	25	25	75	✓
2. 建立護理品管定期稽核及持續追蹤制	25	25	25	75	✓
3. 訂定麻醉術後口渴評估與處置流程	25	25	25	75	✓
4. 沿用加護病房口渴組合式照護	5	5	15	25	
<b>要因三、護理師口渴認知率低</b>					
1. 規劃口渴評估與處置在職課程	25	25	25	75	✓
2. 舉辦體驗營讓護理師體會口渴感受	5	5	5	15	
3. 規劃口渴程度≥4 分之案例分析與回饋	15	23	21	59	✓
4. 訓練口渴種子導師專責教學	17	9	15	41	
5. 拍攝麻醉術後口渴評估與處置教學影片	11	23	9	43	
<b>要因四、口渴緩解設備不足</b>					
1. 添購口腔保濕凝膠	9	15	5	29	
2. 增設組合式口渴處理區	25	25	25	75	✓
3. 添購冷飲機	5	5	5	15	

如圖三。

#### (六) 規劃口渴評估與處置在職課程

臨床藥師規劃口渴在職教育跨領域課程，講授術後病人口渴高危險因子、與口渴相關之麻醉藥物學理與口渴機轉，團隊成員講授實證文獻發展出的口渴評估與口渴處置。

#### (七) 規劃口渴程度≥4 分之案例分析與回饋

每月轉出恢復室時口渴分數≥4 分之個案，邀請麻醉科主治醫師，共同參與討論進行案例分析。

#### (八) 增設組合式口渴處理區

參考文獻結果，並考量在醫院最簡易可取得之媒介，發展多樣化之麻醉後口渴緩解措施，包含冷飲用水、冷飲用水噴霧、口含冰塊及薄荷醇漱口水。

1. 設計「口渴百寶箱」：規劃設計「口渴百寶箱」為防水收納盒，內裝有含冷飲用水之噴霧瓶，此適用於所有麻醉術後病人，放於護理工作車上，增加機動性，以利隨時使用。
2. 設計「口渴補給站」：規劃「口渴補給站」之活動性平台，放置於檯面之止渴工具，包含裝

有冷水之噴霧瓶、冰塊、裝有冷飲水之保冷瓶、小杯子及 250mL 薄荷醇漱口水。

補給站置於有滑輪之推車上，因應恢復室呈狹長型走道的特性，預計設置兩個「口渴補給站」分別於前、後區。

### 二. 執行期(2022 年 9 月 28 日至 2023 年 12 月 31 日)

#### (一) 宣導並運用麻醉術後口渴評估工具

在病房晨會中介紹並宣導口渴評估工具，主要為 0-10 分之「口渴程度視覺類比量表」，評估時請病人說出口渴分數，無法表達之病人，則使用「口渴客觀評估工具」，說明文件置於護理資訊系統上，以便隨時查閱。

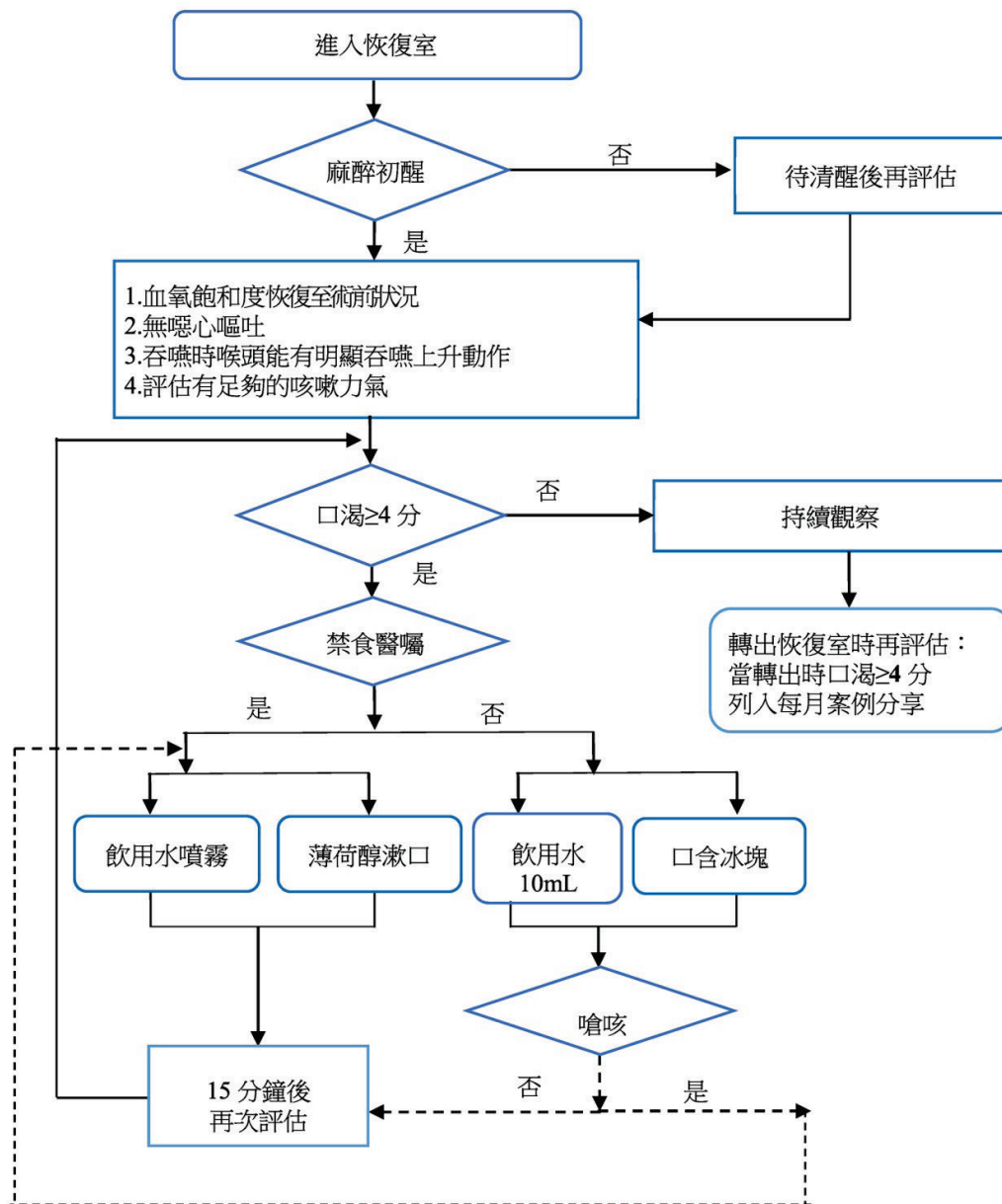
#### (二) 宣導並使用臨床資訊系統口渴評估結果紀錄欄

於系統正式上線隔天，在病房晨會中，宣導口渴措施使用方式、措施選項及其措施可為複選，並介紹欄位標示黃色之意義。

#### (三) 公告麻醉術後口渴照護規範

將「麻醉術後口渴照護規範」公告於單位佈告





圖三：全身麻醉術後口渴評估與處置流程圖

欄，閱後簽章完成率 100%，列入新進護理人員文件。

(四) 執行護理品管定期稽核及持續追蹤制度

公告「全身麻醉術後口渴照護品管稽核表」於公告欄，並持續每週稽核恢復室照護紀錄，公告查核結果，缺失較多的人員個別指導與澄清。

(五) 宣導麻醉術後口渴評估與處置流程

公告「全身麻醉術後口渴組合式照護查檢表」及「全身麻醉術後口渴評估與處置流程圖」於單位公佈欄中。於 10 月 22 日至 10 月 26 日再次查核 17 位護理師、照護 50 位病人，查核結果顯示，護理師執行率為 68%，分析原因為護理師對於查檢表不熟悉，故依據查核表內容設計簡單口訣：TASTE，T為Timing，A為Alert，S為safety，T為

treatment, E為Evaluate, 並設計「口渴好滋味 TASTE」小海報, 放置每台護理工作車上, 加強護理師記憶。於11月15日再次查核17位護理師, 其執行率提升至98%。

(六) 舉辦「解身體的渴—恢復室病人口渴評估與處置」跨領域面授課程

由臨床藥師及護理長舉辦跨領域面授課程, 17位護理人員, 出席率達100%, 有護理師詢問若咳嗽、吞嚥能力不佳, 或術後需嚴格平躺的病人如何處理, 釐清只要病人可維持清醒 $\geq 15$ 秒, 可比照術後禁食者使用冷噴霧噴劑, 以緩解口渴。

(七) 進行口渴程度 $\geq 4$ 分之特殊案例分析與回饋會議

篩選9月份轉出恢復室口渴分數 $\geq 4$ 分之個案有25人, 挑選其特殊具有代表性案例, 於10月7日舉辦, 案例分析討論會, 共17位護理師與2位麻醉科醫師參與, 護理師回饋此會議, 使得口渴評估及處置更具象化, 有助臨床應用, 於11月3日及12月5日進行當月的口渴案例分析。

(八) 宣導與使用組合式口渴處理區「口渴百寶箱」及「口渴補給站」

啟用「口渴百寶箱」及「口渴補給站」, 止渴工具試行1周後, 發現「口渴補給站」內原有保溫瓶溫度維持不易, 冰塊易融化。因此購置保溫效果佳之保冷瓶放置冰塊, 增設單包裝無菌蒸餾水, 置於冰箱保持溫度; 此外護理師反應使用漱口水時, 需將1瓶250ml之漱口水盛倒20ml至小藥杯中, 使用步驟繁瑣, 且單次使用量少, 導致開封後易過期。因此採購單包裝漱口水, 以提升護理師使用之方便性。

三. 評值期(2023年1月1日至2023年2月28日)

評值此段期間全身麻醉術後, 轉出恢復室病人口渴程度 $\geq 4$ 分之比例, 並且針對17位護理師使用「全身麻醉術後口渴組合式照護查檢表」評值照護執行率, 以及「全身麻醉術後病人口渴不適相關認知問卷」了解認知正確率。

## 結果評值

一. 全身麻醉術後轉出恢復室病人口渴程度 $\geq 4$ 分之比例

透過臨床資訊系統統計2023年1月1日至

2023年2月28日, 一共2911位全身麻醉術後, 轉出恢復室病人口渴程度 $\geq 4$ 分之比例為由執行前66.7%降為25.0%, 較設定目標值30%低, 目標達成率為114%。

二. 護理師對全身麻醉術後病人口渴評估與緩解措施執行率

於2023年1月1日至1月17日以「全身麻醉術後口渴組合式照護查檢表」實際觀察17位護理師, 執行率由31%提升至100%, 見表一。

三. 護理師對全身麻醉術後病人口渴不適相關認知正確率

於2023年1月1日至1月12日使用「全身麻醉術後, 病人口渴不適相關認知問卷」測驗17位護理師認知正確率, 平均正確率為96%, 見表二。

四. 成效維持及護理貢獻

統計2023年3月1日至31日共1718位全身麻醉術後轉出恢復室病人, 口渴程度 $\geq 4$ 分之比例為24.8%, 並於2023年3月6日至10日, 使用「全身麻醉術後口渴組合式照護查檢表」評核17位護理師結果, 顯示其執行率為100%, 本計畫制定護理標準作業流程與定期稽核, 使護理人員有一致性依據, 故效果維持良好。

附帶效益方面, 2023年1月1日至2月28日, 訪問275位全身麻醉術後病人對恢復室的口渴處置滿意度為99.7分。此外自2022年8月10日起至2023年1月31日止, 本單位照護人次約10375人, 口渴緩解措施成本花費僅1983元, 每人每次花費不到1元, 成效顯著。

## 結論與討論

本文旨於降低麻醉術後恢復室病人口渴程度, 運用實證知識轉譯臨床行動的概念架構(knowledge-to-action conceptual framework), 包含知識建立與行動循環應用兩大階段[12]。在「知識建立」階段, 進行麻醉術後口渴知識查詢、將知識整合, 與尋找可用口渴評估工具及解渴措施; 在「行動循環—應用」階段為利用品質管理分析手法, 確認需要解決的問題, 評估轉化知識到當地情境, 計

畫應用知識的策略與障礙排除，實際執行介入方案，監測介入後的評估結果，及持續應用成效維持的循環過程。

過去文獻提及知識轉譯的障礙包括：臨床照護者工作負荷大、過於忙碌、沒有時間、缺乏教育訓練、主管或同儕不支持臨床實踐等[13,14]，故本次納入單位主管、主治醫師、臨床藥師與資訊工程師與採跨領域方式推動，透過在職教育、案例討論、建置標準化口渴照護規範、口渴處置流程與口渴評估工具，讓降低口渴程度成效顯著，護理人員認知率及執行率也大幅提升。

因應恢復室病人出入量大，統計口渴程度、評估與措施執行率相當困難，請資訊工程師及時協助，將口渴評估與照護記錄資訊化，使推動更加順利。過去有效口渴緩解措施研究中，多為口腔用冰[9,10]，本案實際運用發現口渴緩解措施中，病人多選擇冷飲水使用或飲用水噴霧比例佔 75%、口含冰塊為 11%，團隊成員訪問病人不選擇用冰之原因，多數表示吃冰會破壞身體的冷熱循環，阻塞經絡不通暢使氣血循環不好。而手術期間歷經失血，身體狀態上屬虛寒的狀態，不想用冰。

然而由結果得知，本案採用低於體溫的冷飲用水或噴霧，在緩解麻醉術後口渴程度，亦有良好之成效，後續值得深入研究。恢復室為術後即刻期 1-2 小時照護，在短暫時間內給予口渴照護措施後，無法持續追蹤其緩解效果及副作用，建議麻醉術後口渴照護規範，水平推展院內術後照護病房，也可將麻醉術後病人口渴不適症狀與照護，放入病房術前衛教影片中，提高病人術後口渴之自我覺察，希冀得以延續口渴評估與有效的照護措施，以增進手術後照護品質與病人舒適程度。

## 致謝

感謝東址恢復室全體護理師配合與麻醉部趙安怡醫師支持，謹此致上最深謝忱。

## 聲明

本研究之利益衝突：無。知情同意：無。受試者權益：無人體或動物實驗。

## 參考文獻

1. Pierotti I, Fracarolli IFL, Fonseca LF, et al. Evaluation of the intensity and discomfort of perioperative thirst. *Esc Enferm USP* 2018;52:e03451.
2. Belete KG, Ashagrie HE, Workie MM, et al. Prevalence and factors associated with thirst among postsurgical patients at University of Gondar comprehensive specialized hospital: Institution-based cross-sectional study. *J Patient Rep Outcomes* 2022;6:69.
3. Nascimento LA, Fonseca LF, Rosseto EG, et al. Development of a safety protocol for management thirst in the immediate postoperative period. *Rev Esc Enferm USP* 2014;48:834-43.
4. Lee CW, Liu ST, Cheng YJ, et al. Prevalence, risk factors, and optimized management of moderate-to-severe thirst in the post-anesthesia care unit. *Sci Rep* 2020;10:16183.
5. Martins PR, Fonseca LF, Rosseto EG, et al. Developing and validating the perioperative thirst discomfort scale. *Rev Esc Enferm USP* 2017;51:e03240.
6. Carey S, Waller J, Wang LY, Ferrie S. Qualifying thirst distress in the acute hospital setting-validation of a patient-reported outcome measure. *J Perioper Nurs* 2021;34:e38-e44.
7. Tsai HY, Chao A, Hsiao WL. The effectiveness of cold oral stimuli in quenching postoperative thirst: A systematic review and meta-analysis. *Intensive Crit Care Nurs* 2023;75:103359.
8. Sharma K, Kumar A. Effectiveness of thirst bundle on thirst and dry mouth among patients admitted in intensive care units. *Int J Nurs Care* 2020;8:33-9.
9. Zhang W, Gu Q, Gu Y, et al. Symptom management to alleviate thirst and dry mouth in critically ill patients: A randomised controlled trial. *Aust Crit Care* 2022;35:123-9.

10. Garcia AK, Fonseca LF, Aroni P, et al. Strategies for thirst relief: Integrative literature review. *Rev Bras Enferm* 2016;69:1148-55.
11. Oztas M, Oztas B. Effect of spray use on mouth dryness and thirst of patients undergoing major abdominal surgery: A randomized controlled study. *J Perianesth Nurs* 2022;37:214-20.
12. Chen KH, Kao CC, Chen C. Evidence-based knowledge translation: From scientific evidence to clinical nursing practice. *Hu Li Za Zhi* 2016;63:5-11. [Article in Chinese]
13. Gallione C, Barisone M, Molon A, et al. Extrinsic and intrinsic factors acting as barriers or facilitators in nurses' implementation of clinical practice guidelines: A mixed-method systematic review. *Acta Biomed* 2022;93:e2022252
14. Abrahamson KA, Fox RL, Doebbeling BN. Facilitators and barriers to clinical practice guideline use among nurses. *Am J Nurs* 2012;112:26-36.



# Reducing Thirst Severity in Post-Anesthesia Patients at the Recovery Room

Chia-Yu Chang<sup>1</sup>, Ling-Fang Hsu<sup>1</sup>, Yu-Han Ni<sup>1</sup>, Chia-Ying Feng<sup>1</sup>, Chi-Ju Yang<sup>2</sup>,  
Anne Chao<sup>3</sup>, Wei-Ling Hsiao<sup>1,4</sup>

**Abstracts:** Thirst has been confirmed as one of the most common discomfort reactions in patients after general anesthesia. Thirst can lead to complications such as anxiety, worry, and dehydration in postoperative patients. According to statistics the severity of thirst in postoperative patients upon transfer from the recovery room was rated as  $\geq 4$  points in 66.7% of cases. The aim of this paper is to reduce the severity of postoperative thirst in patients undergoing general anesthesia. The identified reasons for postoperative thirst include: 1. lack of a post-anesthesia thirst assessment tool, 2. lack of standardized thirst care protocols, 3. low awareness of thirst among nurses, and 4. insufficient thirst relief equipment. The team has formulated and implemented improvement strategies, including: the development of a post-anesthesia thirst assessment tool, the addition of a field for recording thirst assessment results in the nursing information system, revision of post-anesthesia care protocols, establishment of regular nursing quality audits and continuous monitoring systems, formulation of post-anesthesia thirst assessment and management procedures, provision of in-service training courses, regular case analysis and feedback, and the creation of a designated thirst management area. Following the implementation of the paper, the percentage of postoperative patients with a thirst severity rating  $\geq 4$  points upon transfer from the recovery room decreased from 66.7% to 25%. The project achieved its objectives, and it is recommended to extend this program to other post-anesthesia care units.

**Key Words:** general anesthesia, postoperative care, thirst assessment tool, thirst management procedures  
(Full text in Chinese: Formosan J Med 2024;28:81-92) DOI:10.6320/FJM.202401\_28(1).0010

Department of <sup>1</sup>Nursing; <sup>2</sup>Pharmacy; <sup>3</sup>Anesthesiology, National Taiwan University Hospital; <sup>4</sup>School of Nursing, College of Medicine, National Taiwan University, Taipei, Taiwan

Received: June 19, 2023

Accepted: August 11, 2023

Address correspondence to: Wei-Ling Hsiao, Department of Nursing, National Taiwan University Hospital, No. 7, Chung Shan S. Rd., Zhongzheng Dist., Taipei, Taiwan. E-mail: hsiao0603@ntuh.gov.tw

## 附件

### 全身麻醉術後病人口渴不適相關認知問卷

1. 評估病人口渴程度，臨床常用分數量表評估Numerical rating scale(NRS)請問當分數為幾分時建議要提供口渴緩解措施？  
A. >2分 B. ≥3分 C. ≥4分 D. >5分
2. 全身麻醉術後病人有許多可預期的不適反應，請問口渴不適發生率排不適反應中的第幾名？  
A. 第1名 B. 第2名 C. 第3名 D. 第4名
3. 手術過程中造成病人口渴程度加重的原因下列何者為非？  
A. 禁食 B. 低體溫 C. 低血壓 D. 高血鈉 E. 焦慮
4. 術後常見電解質不平衡狀態，下列何者會加劇術後口渴？(複選)  
A. 低血鉀 B. 高血鉀 C. 低血鈣 D. 高血鈣 E. 低血鈉 F. 高血鈉
5. 下列常見麻醉術中用藥哪些易引起術後口渴？(複選)  
A. Lasix B. Sugammadex C. Atropine D. Glycopyrrolate E. 鴉片類藥物
6. 有關術後口渴生理機轉下列何者為非？  
A. 細胞外的滲透壓低(稱為滲透壓性口渴osmotic thirst)  
B. 嘔吐會刺激壓力接受器，導致口渴  
C. 腎血流不足導致血管加壓素II增加導致口渴  
D. 口腔黏膜乾燥刺激口咽接受器，引發口渴
7. 針對術後口渴程度的評估需要具備下列哪些項目？(複選)  
A. 嘴唇 B. 牙齒 C. 舌頭 D. 唾液 E. 口臭
8. 下列哪些狀況表示病人可能有術後口渴不適？  
A. 口乾 B. 尿少 C. 很熱 D. 喉嚨不舒服 E. 口水很黏稠
9. 術後口渴緩解處置前須進行下列哪些安全評估？(複選)  
A. 頭部抬高5度  
B. 無刺激下可保持清醒5秒  
C. 評估咳嗽力氣  
D. 評估吞嚥能力  
E. 評估無噁心嘔吐狀況
10. 有關麻醉術後口渴觀念的敘述下列何者錯誤？(複選)  
A. 溫水比冰水的止渴較果更好  
B. 酸比鹼的更解渴  
C. 老人較年輕人易口渴  
D. 血漿滲透壓<290mOsm/kg才能真正解渴

# 胚胎著床前染色體篩檢(PGT-A)在選擇性單一胚胎植入(e-SET)所扮演的角色

黃莊彥<sup>1,2</sup> 武國璋<sup>1</sup>

**摘要：**選擇性植入單一品質好的胚胎(e-SET)，是現階段醫學界推廣的植入方式，e-SET 可以幫助女性避免「懷孕多胞胎」承擔的身心健康及胎兒自身風險。至於如何選擇單一品質好的胚胎，胚胎著床前染色體篩檢(PGT-A)，可以成為我們現階段篩選胚胎品質的利器：PGT-A 的最大優勢在於，植入前能夠識別出較可能健康懷孕的「整倍體胚胎」，對於減少流產率有一定的幫助。然目前技術上 PGT-A 也有所限制，當面臨 PGT-A 篩檢結果皆沒有「整倍體胚胎」時，將需要抉擇是否植入「鑲嵌型胚胎」，或考慮擱置「非整倍體胚胎」，再重啟新的週期，卻可能導致治療時間的延長；再者，PGT-A 的成本效益難以量化，將是後續臨床與研究探討的重要課題。整體來說，PGT-A 能協助臨床端，在抉擇植入何謂品質好的胚胎時，多一份參考依據，在提升 e-SET 的利用率中，扮演了舉足輕重角色，然 PGT-A 技術本身所付出的成本，是否符合經濟效益，還需要更多的研究來探討。

**關鍵詞：**人工輔助生殖技術，體外受精與胚胎移植，胚胎著床前染色體篩檢，選擇性單一胚胎植入，非整倍體，反覆性流產

(台灣醫學 Formosan J Med 2024;28:93-9) DOI:10.6320/FJM.202401\_28(1).0011

台灣少子化已是眾所皆知的問題，根據國家發展委員會人口推估查詢系統[1]，我國於民國 110 年以來，已連續 3 年出生人數低於死亡人數，民國 111 年全年未達 14 萬新生兒(138,986 人)，為了解決國家少子化的問題，自民國 110 年 7 月 1 日起，衛生福利部將不孕症試管嬰兒補助對象，由低收入戶及中低收入戶，擴大至所有的不孕夫妻，只要夫妻雙方有一方具有我國國籍，且妻的年齡未滿 45 歲，即可申請政府的補助[2]。

何謂試管嬰兒？在衛生福利部所出版的 109 年人工生殖施行結果分析報告[3]，針對人工生殖的方法有以下的解釋：體外受精 (in vitro fertilization, IVF) 與胚胎移植 (embryo transfer, ET)，通稱為試管嬰兒，過程為取出卵子和精子，在體外受精，發展為早期胚胎，再由子宮頸口植入子宮內[3]。

隨著國內人工生殖技術越來越成熟，每年藉

由生殖技術出生的新生兒，從民國 90 年至 93 年每年約 2,400-2,600 新生兒，到民國 109 年已增至 8,944 位；分析本國籍人工生殖治療週期懷孕率與活產率，治療週期累積懷孕率由 97 年的 41.3%，提升至 109 年的 45.4%；治療週期累積活產率，則由 97 年的 30.8%，至 109 年的 31.5%，維持在一定之水平(圖一)。

然而，並非所有的數值皆往上升，針對本國籍人工生殖之治療週期懷孕率及活產率，以民國 100 年 37.5%及 27.9%達最高。隨後開始有下降的趨勢，民國 109 年分別為 25.2%及 17.5%(圖二)。

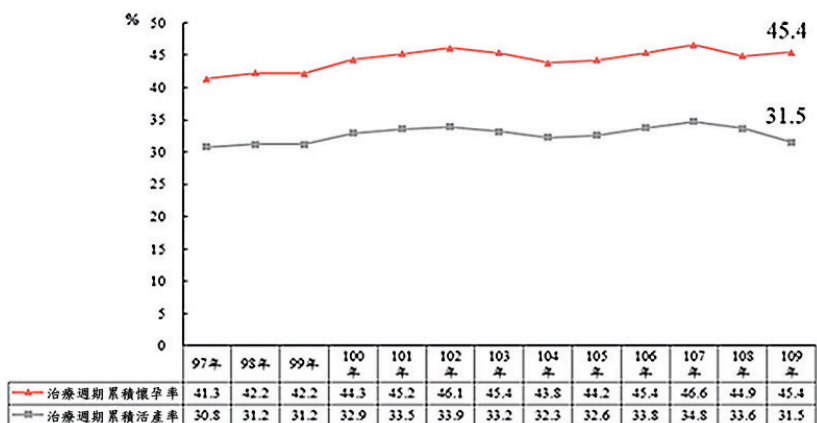
雖然原因有待分析，但接受療程的女性年齡越來越大可能是主要原因之一，隨著國人逐漸晚婚，接受人生生殖之受術女性年齡，也呈現逐年增長的趨勢，從民國 87 年到民國 109 年，年齡的中位數從 32 歲到 38 歲，平均年齡也從 32.7 歲到 37.8 歲(圖三)。

國防醫學院三軍總醫院<sup>1</sup> 婦產部，<sup>2</sup> 澎湖分院婦產科

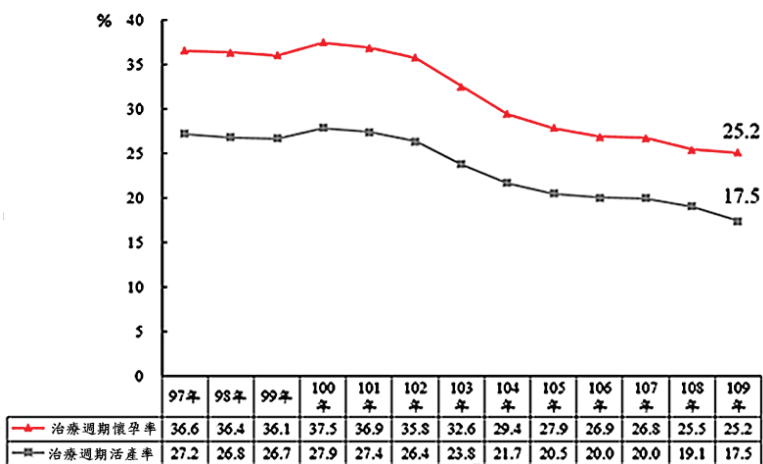
受文日期：2023 年 4 月 5 日 接受日期：2023 年 6 月 9 日

通訊作者聯絡處：武國璋，國防醫學院三軍總醫院婦產部，臺北市內湖區成功路二段 325 號。

E-mail: gwojang@yahoo.com

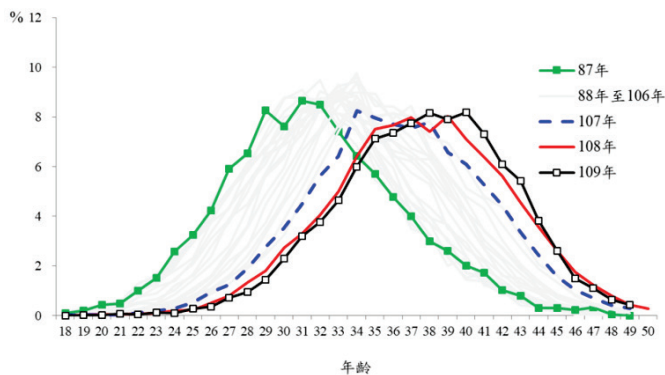


取自 109 年人工生殖施行結果分析報告 第 4 章第 4 節[3]  
圖一：97 年至 109 年本國籍人工生殖之治療週期累積懷孕率與累積活產率



取自 109 年人工生殖施行結果分析報告第 4 章第 4 節[3]  
圖二：97 年至 109 年本國籍人工生殖之治療週期懷孕率及活產率

87 年至 109 年人工生殖受術妻之年齡百分比分布



取自 109 年人工生殖施行結果分析報告第 4 章第 1 節[3]  
圖三：87 年至 109 年人工生殖受術妻之年齡百分比分布



而年齡造成胚胎品質及流產的相關影響，也是不爭的結果，報告指出，本國受術妻年齡與自然流產率之關係，34 歲以後，自然流產率隨年齡增加而增加，年齡大於 40 歲的平均自然流產率為 32.0%；此外，也有許多研究顯示男性的年齡，對於是否產下健康後代，也有其關聯性。

根據美國泌尿科學會(AUA)/美國生殖醫學會(ASRM)聯合制定的男性不孕症指引(Diagnosis and Treatment of Infertility in Men: AUA/ ASRM Guideline)，男性的年齡增加，也會增加精蟲非整倍體(sperm aneuploidy)、染色體結構畸變(chromosomal aberration)、精蟲 DNA 碎片(sperm DNA fragmentation)、新生兒缺陷、後代的基因介導疾病(genetically-mediated conditions)及基因生殖系突變(Germline mutation)等風險，雖然目前並沒有明確定義何謂高齡父親，但大多數研究認為，男性年齡 40 歲以上所生的後代，有比較高的風險發生健康問題[4]。

為了避免療程沒有達到預期懷孕的結果，在未知胚胎品質的情況下，有些醫師會選擇植入多顆胚胎增加懷孕機率，然單次植入多顆胚胎，雖可能增加賬面上的懷孕率與活產率，但也會導致多胞胎(雙胞胎或以上)懷孕的機率增加，孕婦必須面對多胞胎造成身體的負荷及周產期的危險，此外，多胞胎的新生兒也容易出現早產、低出生體重的併發症，若接受減胎手術，對於孕婦身體和心理也是一大壓力。

台灣生殖醫學會在 2016 年頒布「台灣生殖醫學會胚胎植入數指引」[5]，提供臨床端植入胚胎數相關建議，來減少多胞胎的發生，避免多胞胎帶來孕婦與胎兒的風險。此外，衛生福利部頒布「體外受精(俗稱試管嬰兒)人工生殖技術補助方案」的胚胎植入數中[6]，明文規定受術妻 35 歲(含)以下最多植入 1 個胚胎；受術妻 36 歲至 44 歲(含)以下最多植入 2 個胚胎。此方案讓不孕症夫妻申領政府試管嬰兒補助時，需要遵循此規範，才得以領取補助。

近年來，選擇性植入單一品質好的胚胎(elective single embryo transfer, e-SET)，更是現階段醫學界推廣的植入方式，美國疾病管制署(Centers for Disease Control and Prevention, CDC)針對

e-SET，也提出以下正面的看法：e-SET 可以幫助女性避免承擔懷孕多胞胎時的健康風險，同時 eSET 還可以幫助家庭成功預防一些雙胞胎，或所謂的高階多胞胎(high order multiple births)，3 個或更多孩子同時出生，出生所會面臨已知的相關風險。畢竟與單胞胎嬰兒相比，多胞胎出生的嬰兒更常有早產、體型更小(出生體重低)，並且經歷更多不利的健康結果。專家們一致認為，人工輔助生殖技術(assisted reproductive technology, ART)的預期結果，是一個健康的單胎嬰兒[7]。

然如何選擇品質好的胚胎？胚胎著床前染色體篩檢(preimplantation genetic testing for aneuploidy, PGT-A)，可以成為我們現階段篩選胚胎品質的利器。

胚胎著床前染色體篩檢 PGT-A，之前也被稱作 previously preimplantation genetic screening (PGS)或是 preimplantation diagnosis of aneuploidy (PGD-A)，根據美國醫學會官網上的委員會建議(ACOG Committee Opinion)，對於 PGT-A 有做出以下的解釋：胚胎著床前染色體篩檢(PGT-A)是一項更廣泛的測試，可篩檢所有染色體中的非整倍體情況，包括 22 對常染色體及性染色體 X 和 Y[8]。

美國生殖醫學會(American Society for Reproductive Medicine, ASRM)對於 PGT-A 也有以下說明：PGT-A 可用來檢查額外或缺失的染色體，稱為非整倍性。該測試可以發現像唐氏綜合症這樣的染色體病症(一條額外的 21 號染色體)，但任何一對染色體都可能發生非整倍體，而大多數非整倍體胚胎會導致胚胎移植失敗或流產。因此，PGT-A 的最大優勢是，能夠識別出更有可能成功、健康懷孕的胚胎。

雖然非整倍體是一種潛在的檢測結果，但它並不是一種遺傳徵狀，而是與卵子的生理條件與品質有關。值得一提的是，非整倍體的出現與年齡有關，到女性 35 歲時，預計她的胚胎中約有一半是非整倍體。到 40 歲時，這一比例會增加到 80%左右[9]。

眾所周知，染色體異常，經常造成早期懷孕流產問題，懷孕的前 3 個月中發生的流產，根據美國生殖醫學會提供的資料顯示，隨著婦女的年齡增加，這些因染色體異常的流產風險增加，從 35 歲

以下的女性中的 10%-15%，到 40 歲以上女性的 50%以上，這也是為什麼人工生殖施行結果分析報告裡，週期懷孕率跟活產率有一定差距的原因，使用 PGT-A 可以於植入前，先評估胚胎染色體是否有異常，對於減少流產率與增加週期懷孕率，有一定的幫助。

至於 PGT-A 是否可以用來提升活產率？新英格蘭雜誌(NEJM)於 2021 年發表 1 篇探討有關 PGT-A 與活產的文章(live birth with or without preimplantation genetic testing for aneuploidy)[10]，此研究透過多個研究中心合作，最終收納 1,212 位年齡介於 20 歲至 37 歲，執行人工試管技術之女性於研究中，以隨機分派的方式，平均將受試者分配於使用 PGT-A 篩選胚胎技術，或傳統型態學篩選胚胎技術兩個族群(各 606 位)，將各自篩選出 3 顆第 5 天品質不錯的胚胎，在為期 1 年內最多植入 3 顆胚胎的研究中，統計不同篩選技術的活產率，最終有關累積活產率的主要結果，在 PGT-A 組 606 名女性中 468 名(77.2%)活產，和傳統型態學篩選組 606 名女性中 496 名(81.8%)，此實驗說明 PGT-A 技術，在累積活產率的表現，並未優於傳統型態學篩選之方式。

同年發表的 1 篇有關 PGT-A 系統性回顧，與統合分析文章(PGT-A: Who and when? A systematic review and network meta-analysis of RCTs)[11]，此文章共統合分析了 11 篇文章共 1,513 名受試者，整體而言，受試者使用 PGT-A 篩選胚胎與否，活產率在統計上並無明顯上升(RR:1.11; 95% CI:0.87-1.42; n=1513; I<sup>2</sup>=75%)，然針對 35 歲以上的次族群，植入第 5 天使用 PGT-A 篩選之囊胚期胚胎，比未使用 PGT-A 篩選之群體，可提高活產率 (RR:1.29; 95% CI:1.05-1.60; n=692; I<sup>2</sup>=0%)。

此外，歐洲生殖醫學會(European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE)在 2022 年版反覆性流產指引(Recurrent pregnancy loss, Guideline of European Society of Human Reproduction and Embryology) [12]也提到，PGT-A 可以減少流產率，不過在增加孕婦的活產率方面，到目前為止沒有太多的證據顯示有幫助[12,14]。

而在台灣生殖醫學會發布的《胚胎植入數指引 2016》中[5]，為了避免多胞胎帶來孕婦與胎兒

的風險，除了以年紀來當給予植入胚胎數的依據外，於說明區更有提到，有作 PGS(現稱 PGT-A)檢出染色體正常的胚胎，可考慮只植入 1 個胚胎。2018 年美國生殖醫學會，針對 PGT-A 的委員會建議：The use of preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A): A committee opinion，內也有提到 PGT-A 對於執行胚胎選擇上，可幫助選擇較良好的胚胎，可以顯著的增加選擇性單一胚胎植入 e-SET 利用率，也說明了 PGT-A 技術，對於胚胎染色體異常的判斷，有相當的成熟度與準確率[13]。

儘管 PGT-A 有上述優點，目前技術上也有一些極限及需要克服的挑戰，根據統計，只有 43.6% 的取卵周期透過 PGT-A 技術輔助判定，得到至少 1 顆整倍體的胚胎[13]，這意味著醫師與不孕夫妻有 56.4% 的機會，在 PGT-A 當次取卵週期胚胎的判定結果，皆沒有整倍體胚胎時，需要面臨抉擇是否植入報告為鑲嵌型的胚胎，抑或是果斷放棄這批胚胎，並重啟新的取卵週期；儘管有文獻顯示，可以植入鑲嵌型胚胎並產生整倍體後代，然而，他們可能會有較低的成功率[14,15]。而為了植入完美的整倍體胚胎，等待整倍體胚胎出現的過程，有時也可能造成治療時間的延長。

在一份回溯性研究中，收集了 306 名年紀相仿並屬於重複性流產族群女性，188 名接受常規治療週期(控制組)，與 118 名接受常規治療週期，並使用 PGT-A 技術輔助胚胎品質評估，研究結果發現臨床上的懷孕率、活產率及流產機率皆相似，但在從治療開始到成功懷孕的中位數上，接受 PGT-A 技術輔助的群體中位數，比上常規治療週期群體的中位數分別為 6.5 個月和 3 個月，分析此現象原因，在於接受 PGT-A 技術輔助的群體，較容易因為候選植入的胚胎的品質，被判斷為較低活產率與較高流產率，而取消當次療程的傾向，間接導致了懷孕所需付出的時間延長[16]。

而 PGT-A 技術本身的風險，也有需要思考的地方，主要是此侵入性切片技術會不會因此造成胚胎的損傷？目前共識為滋養外胚層切片(trophectoderm biopsy)相較於卵裂期切片(cleavage-stage biopsy)，對胚胎存活(viability)的影響較小[17]，因為滋養外胚層切片所採檢之滋養外胚層細胞，並不是未來要發展成胎兒的細胞；相反的，卵

裂期切片(cleavage-stage biopsy)移除的細胞，可能潛在影響胚胎著床的能力與胎兒發展的狀況。

根據相關研究的數據分析，卵裂期切片(cleavage-stage biopsy)過程造成胚胎的損傷，可能減少胚胎著床及胎兒繼續發展的機會[18]；然而這項研究存在潛在的選擇性偏差(selection bias)，因為只有發育狀況不好的胚胎，才必須考慮在第3天進行卵裂期採切片，而一般情況下，正常發育中的胚胎，會生長至第5天或第6天，才進行滋養外胚層切片(trophectoderm biopsy)。

但對於胚胎危害相對安全的滋養外胚層切片，產生的報告針對胎兒本體的染色體組成是否具有代表性，也是目前PGT-A科技碰到的極限，假使報告結果為鑲嵌型的胚胎，不建議植入的理由，或是植入時需要考慮的風險，也是臨床醫師在解釋報告時常常需要面臨的課題，故2020年美國生殖醫學會(ASRM)在委員會建議中(Clinical management of mosaic results from preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A) of blastocysts: a committee opinion)[19]，建議在進行任何基因檢測，包括PGT-A之前，應告知患者所用技術的風險、益處和局限性[20]。檢測前諮詢應包括討論：

- 一. 預期報告產生鑲嵌型結果的頻率(根據每家實驗室的檢測結果)。
- 二. PGT-A技術和臨床上的極限，導致產生鑲嵌型結果時解釋上的困難。
- 三. 在沒有任何明顯風險的前提下，根據有限的實驗數據結果，做出胚胎植入決定時相關的潛在挑戰。
- 四. 染色體鑲嵌型胚胎代表的潛在風險，包括先天性異常、胎兒生長遲滯、和其他不良周產期結局，如胎兒或新生兒死亡。
- 五. 醫療院所關於鑲嵌型胚胎轉移和儲存的政策。
- 六. 有拒絕PGT-A檢查的選擇(或沒有鑲嵌型報告結果的選擇)，以避免得到不確定的結果，必須面臨被診斷為鑲嵌型的胚胎，後續轉移或儲存的決策負擔。

再者，PGT-A的成本效益難以量化，因為每個地區接受不孕治療周期費用和保險範圍，差別很大，很難量化流產和植入失敗的無形成本，許多研

究並未考慮所有產科、新生兒和非整倍體疾病的後續成本。一項研究發現，將PGT-A應用於不明原因的反覆性流產患者(n=232)，與期待治療(n=302)相比不具有成本效益；儘管PGT-A降低了流產率(7%對24%)，但並未提高活產率(40%對55%)[21]。

整體來說，胚胎著床前染色體篩檢(PGT-A)，可協助臨床端在抉擇植入何謂品質好的胚胎時，多一份參考依據，也證明可有效降低植入胚胎的流產率；針對35歲以上的族群，植入經由PGT-A篩檢第5天整倍體胚胎，也可有效提升活產率。此些優勢在提升選擇性單一胚胎植入(e-SET)的利用率中，扮演了舉足輕重角色，然PGT-A技術本身所付出的金錢成本，與可能增加療程的時間成本，是否符合經濟效益，還需要更多的研究來探討，臨床醫生應根據個別患者的情況適度調整，給予他們最合適的建議。

## 聲明

本研究之利益衝突：無。知情同意：無。受試者權益：無人體或動物實驗。

## 參考文獻

1. 國家發展委員會人口推估查詢系統。  
<https://pop-proj.ndc.gov.tw/> Accessed May 27, 2023.
2. 衛生福利部新聞。  
<https://www.mohw.gov.tw/cp-5017-61689-1.html/> Accessed May 27, 2023.
3. 109年人工生殖施行結果分析報告。  
<https://www.ilshb.gov.tw/index.php?catid=14&fieldid=2&cid=8&id=2496&action=view/> Accessed May 27, 2023.
4. Schlegel PN, Sigman M, Collura B, et al. Diagnosis and treatment of infertility in men: AUA/ASRM guideline part I. *J Urol* 2021;205:36-43.
5. 台灣生殖醫學會胚胎植入數指引 2016。  
<http://www.tsrn.org.tw/news/content.asp?id=39/> Accessed May 27, 2023.
6. 衛福部體外受精(俗稱試管嬰兒)人工生殖技



- 術補助方案。 [https://www.hpa.gov.tw/Pages/ashx/File.ashx?FilePath=~/File/Attach/14152/File\\_16547.pdf](https://www.hpa.gov.tw/Pages/ashx/File.ashx?FilePath=~/File/Attach/14152/File_16547.pdf) Accessed/ November 30, 2023.
7. Centers for Disease Control and Prevention, CDC. <https://www.cdc.gov/art/patientresources/transfer.html/> Accessed May 27, 2023.
  8. KLUGMAN, Susan; ROLLENE, Nanette. ACOG COMMITTEE OPINION SUMMARY. 2020.
  9. ASRM, American society for reproductive medicine <https://www.reproductivefacts.org/faqs/frequently-asked-questions-about-infertility/q13.-should-we-have-genetic-testing/> Accessed May 27, 2023.
  10. Yan J, Qin Y, Zhao H, et al. Live birth with or without preimplantation genetic testing for aneuploidy. *N Engl J Med* 2021;385:2047-58.
  11. Simopoulou M, Sfakianoudis K, Maziotis E, et al. PGT-A: who and when? A systematic review and network meta-analysis of RCTs. *J Assist Reprod Genet* 2021;38:1939-57.
  12. ESHRE Guideline Group on RPL, Bender Atik R, Christiansen OB, et al. ESHRE guideline: Recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod Open* 2018;2018:hoy004.
  13. Penzias A, Bendikson K, Butts S, et al. The use of preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A): A committee opinion. *Fertil Steril* 2018;109:429-36.
  14. Greco E, Minasi MG, Fiorentino F. Healthy babies after intrauterine transfer of mosaic aneuploid blastocysts. *N Engl J Med* 2015;373:2089-90.
  15. Gleicher N, Vidali A, Braverman J, et al. Accuracy of preimplantation genetic screening (PGS) is compromised by degree of mosaicism of human embryos. *Reprod Biol Endocrinol* 2016;14:54.
  16. Murugappan G, Shahine LK, Perfetto CO, et al. Intent to treat analysis of in vitro fertilization and preimplantation genetic screening versus expectant management in patients with recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod* 2016; 31:1668-74.
  17. De Vos A, Staessen C, De Rycke M, et al. Impact of cleavage-stage embryo biopsy in view of PGD on human blastocyst implantation: A prospective cohort of single embryo transfers. *Hum Reprod* 2009;24: 2988-96.
  18. Scott RT Jr, Upham KM, Forman EJ, et al. Cleavage-stage biopsy significantly impairs human embryonic implantation potential while blastocyst biopsy does not: A randomized and paired clinical trial. *Fertil Steril* 2013; 100:624-30.
  19. Committee, Practice. Clinical management of mosaic results from preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A) of blastocysts: A committee opinion. *Fertil Steril* 2020;114: 246-54.
  20. American College of Gynecologists and Endocrinologists. Counseling about genetic testing and communication of genetic test results. *ACOG Bulletin* 693. *Obstet Gynecol* 2017; 129:e96-101.
  21. Murugappan G, Ohno MS, Lathi RB. Cost-effectiveness analysis of preimplantation genetic screening and in vitro fertilization versus expectant management in patients with unexplained recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2015;103:1215-20.



# The Role of Preimplantation Genetic Testing for Aneuploidy (PGT-A) in the Elective Single Embryo Transfer (e-SET)

Chuang-Yen Huang<sup>1,2</sup>, Gwo-Jang Wu<sup>1</sup>

**Abstract:** Elective Single Embryo Transfer (e-SET) is the implantation method currently promoted by the medical community, as it can help women avoid the health risks associated with multiple pregnancies and the risks to the fetus. Preimplantation Genetic Testing for Aneuploidy (PGT-A) can be a useful tool for selecting high-quality embryos at the current stage of embryo screening. PGT-A can be used to detect extra or missing chromosomes, known as aneuploidy. Most cases of aneuploidy lead to failed embryo implantation or miscarriage. Therefore, the biggest advantage of PGT-A is that it can identify embryos with a higher likelihood of successful, healthy pregnancies before implantation, which can help reduce miscarriage rates and increase pregnancy rates per cycle. However, PGT-A currently has some technical limitations and challenges. When PGT-A results do not show any embryos with whole chromosomes, there is a decision to be made whether to implant mosaic embryos. Also, in order to implant perfect euploid embryos, it may sometimes cause treatment time to be extended. Additionally, the cost-effectiveness of PGT-A is difficult to quantify, as many studies have not considered all the subsequent costs of obstetrics, neonates, and disease/aneuploidy. Overall, PGT-A can assist clinicians in choosing high-quality embryos for implantation, which plays a crucial role in improving the utilization rate of e-SET. However, more research is needed to determine whether the monetary and time costs of PGT-A technology are in line with economic benefits.

**Key Words:** assisted reproductive technology (ART), in vitro fertilization and embryo transplantation(IVF/ET), preimplantation genetic testing for aneuploidy(PGT-A), elective single embryo transfer (e-SET), aneuploidy, recurrent miscarriage

(Full text in Chinese: Formosan J Med 2024;28:93-9) DOI:10.6320/FJM.202401\_28(1).0011

---

<sup>1</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Tri-Service General Hospital; <sup>2</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Penghu Branch, Tri-Service General Hospital, National Defense Medical Center, Taipei, Taiwan

Received: April 5, 2023

Accepted: June 9, 2023

Address correspondence to: Gwo-Jang Wu, Department of Obstetrics and Gynecology, Tri-Service General Hospital, National Defense Medical Center, No. 325, Sec. 2, Chenggong Rd., Neihu Dist., Taipei, Taiwan. E-mail: gwojang@yahoo.com

# 全身震動訓練對於急性或亞急性中風患者於平衡能力及功能性結果之療效

潘冠碩<sup>1</sup> 李旻昊<sup>2</sup> 許博閔<sup>1</sup> 嚴筱晴<sup>1</sup>

**摘要：**近年來，全身震動治療已被應用於神經疾患的復健治療，尤其在中風患者的使用更引起廣泛的關注。本文希望透過系統性文獻回顧了解全身震動訓練，對於急性或亞急性中風患者在平衡與日常功能之應用與療效。本研究利用 Embase、PubMed、Cochrane Library、CEPS 等電子資料庫，搜尋介於 2010 年 1 月至 2023 年 2 月的研究，以「中風或腦血管意外」及「全身震動訓練或震動」等關鍵字搜尋，並搜尋其引用文獻以擴大搜尋範圍，共篩選出 5 篇研究。結果顯示，全身震動治療有助於增加亞急性中風患者的動態平衡能力以及改善其行走功能，然而全身震動治療在亞急性中風族群的研究數量和證據力皆不足，無法提供確切的結論。也缺乏對急性中風患者的相關研究。因此其治療機制和對於急性與亞急性中風患者的療效，仍需要進一步深入研究。

**關鍵詞：**全身震動治療，亞急性中風，平衡，功能性能力

(台灣醫學 Formosan J Med 2024;28:100-11) DOI:10.6320/FJM.202401\_28(1).0012

## 前言

中風患者由於上運動神經元受損，會出現肌力下降、肌肉張力異常、肢體協調障礙或感覺異常等問題[1]，進而影響其平衡和行走功能。復健除了能改善平衡及行走功能以外[2]，也可以減少患者回歸家庭與社會所需之時間，以及提升生活品質。近年來，全身震動(whole-body vibration)治療已經在神經疾患上取得一定程度的療效。

全身震動應用在巴金森氏(Parkinson's Disease)患者身上，顯示短期訓練可以提高步態表現和姿勢穩定性，並可提高國際通用巴金森症狀衡量表(Unified Parkinson's Disease Rating Scale)運動評分結果[3]；對於脊髓小腦共濟失調(spino-cerebellar ataxias)患者，可以改善行走及步態表現[4]，也可以提升多發性硬化症(multiple sclerosis)患者的肌肉力量和功能移徙能力[5]；此外，對於慢性創傷性脊髓損傷患者，相較單純站立訓練，站立於全身震動平台上進行訓練，可以增加股內側肌及股直肌在肌肉肌

電圖的振幅程度，進而可改善下肢神經肌肉表現[6]。

而對於中風患者，研究指出訓練合併全身震動刺激，可以有效改善患者的步態和行走速度[3,7]。同時，也有較早期學者在亞急性中風患者上發現相似的結果[8]。因此，全身震動治療訓練可能對於減少中風後的失能程度，具有潛在的治療效果。

全身震動治療是指患者坐或站立於震動平台或於平台上進行運動訓練，透過該平台產生正弦式震盪，將震動從下向上傳遞至全身，而產生刺激[2,9]。全身震動器能夠提供水平或垂直方向的震動。水平震動可以模擬步行或搖晃的運動，使整個身體在水平面上輕輕搖晃，有助於增強平衡控制能力；而垂直震動則模擬跳躍或跑步的運動，使身體在垂直平面上起伏，可以增加肌肉力量和骨密度。考慮到神經疾患患者，可能在頸部穩定性和頭部自由運動控制方面存在困難，因此在大多數情況下，垂直震動模式更常被採用[10,11]。

全身性肌肉的震動刺激，可以增強肌梭或髓梭(高爾基腱器)的活化程度、增加肌梭中感覺神經

<sup>1</sup>臺大醫院復健部物理治療技術科，<sup>2</sup>臺東縣大武鄉衛生所

受文日期：2023 年 5 月 15 日 接受日期：2023 年 8 月 11 日

通訊作者聯絡處：嚴筱晴，臺大醫院復健部物理治療技術科，臺北市中正區中山南路 7 號。

E-mail: jassicayen@yahoo.com.tw

纖維 Ia 和 II 的興奮度，進而誘發骨骼肌的牽張反射，這些效應能夠產生高頻放電反應，使得更多的動作神經元被激活徵召，提升肌肉的收縮程度。肌肉震動也可以刺激本體感覺系統，進而增強下肢肌力[12]。在先前的研究中，對於老年人進行全身震動訓練後的兩個月追蹤觀察，發現他們的下肢肌力仍然有明顯的改善，這顯示全身震動訓練可能具有長期效果[13]。

此外，震動刺激也可以改變大腦中皮質脊髓徑之活性[14,15]，造成體感覺皮質區與視丘活化產生改變[16,17]，調節神經傳遞物質的濃度(如多巴胺、血清素)[18]。其他文獻也指出全身震動刺激可以藉由增加組織含氧量[19]、血液灌注[20]及肌肉內溫度[21]，來達到肌肉訓練之效果。

在中風復健的研究領域裡，已有許多證據指出，早期接受復健治療可以獲得更好的功能恢復[22,23]，然而過去探討全身震動治療應用的研究多數是針對慢性中風患者在平衡能力和行走功能的效果。一篇研究指出，對於慢性中風患者而言，使用研究中常用振幅為 0.44-6mm 及頻率 5-40 赫茲進行全身震動治療並無法改善肌肉力量、平衡、動作表現及自覺改善程度[3,24]。但根據臨床前研究結果顯示，中風初期會產生一個類似於早期大腦發育的環境，其中包括神經突觸的快速增長和高度的神經可塑性，這被稱為「關鍵或敏感期」。在這段時間內，大腦的可塑性過程對於復健介入產生較佳反應的效果[25]。因此，全身震動治療在亞急性中風患者身上，可能會呈現更明顯的效果。

然而，至今僅有少量隨機控制試驗於亞急性中風患者上進行探討全身震動治療應用相關研究[26-30]，而且針對全身震動治療的治療頻率(5-40 赫茲)與治療強度等參數選擇，至今也仍缺乏明確的臨床指引[31]。所以，於急性或亞急性中風患者身上，使用全身震動治療是否能有效，則需要更多高品質的文獻來支持。為此，本文希望透過系統性回顧，探討全身震動治療對於急性或亞急性中風患者，在肌力、平衡、步態表現或日常生活功能的療效。

## 方法

本文搜尋 Embase、PubMed、Cochrane

Library、中文電子期刊資料庫(Chinese Electronic Periodical Services, CEPS)等電子資料庫，搜尋年代設定為 2010 年 1 月至 2023 年 2 月，並以「中風(stroke)或腦血管意外(cerebrovascular accident)」及「全身震動訓練(whole body vibration)或震動(vibration)」等關鍵字進行搜尋。

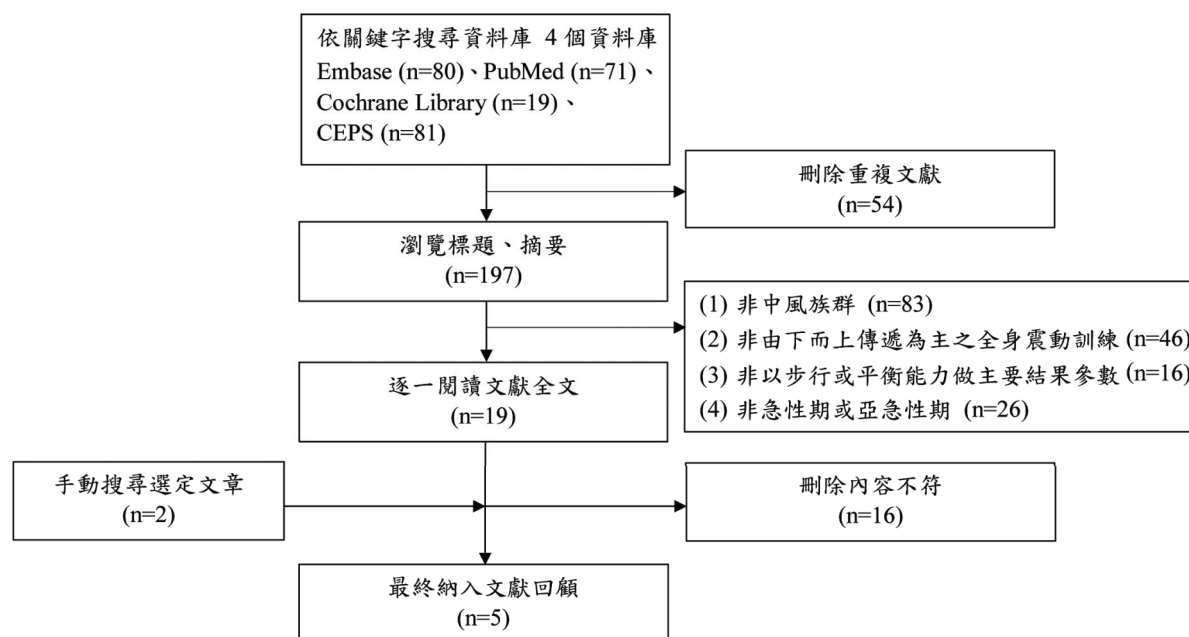
本文之第一作者先閱讀文獻的摘要，判定是否符合本文目的後，再依全文內容確定是否納入回顧。此外，我們也透過查閱和檢索各篇文章的引用文獻，以擴大搜尋範圍。如果在 2010 年之前有針對急性/亞急性患者的全身震動訓練相關文章，我們仍會進一步詳閱內文。合乎納入條件之文獻也將會納入本文回顧。

納入之條件為：(一)治療訓練組以全身震動作為介入；(二)受試者為急性或亞急性中風患者(中風發病後 6 個月內)；(三)患者坐或站立於震動平台，接受該平台產生的震盪，震動通過患者的底部至腰部傳遞至上半身者，且以步行或平衡能力作為結果測量；(四)屬於臨床原創研究(original paper)。確定所有納入文獻符合條件之後，將從中提取中風患者的人口統計學特徵(患者的人數、年齡和病程)、臨床和治療特徵(治療策略)。

納入之文獻會以澳洲物理治療學會設計的皮卓量表(PEDro scale)，做為研究品質的評分[32]，皮卓量表共 11 題，滿分為 10 分，分數越高，代表研究品質越好、越具有參考價值，量表內容包含：受試者納入條件是否有具體說明、是否為隨機分配組別、是否有隱藏分配方式、至少一項主要結果各組在基準線是否相似、是否實施受盲(受試者、治療者與評估者)、是否對 85% 以上的受試者進行主要結果的測量、是否執行意向治療分析、是否將主要結果進行組間比較統計結果、是否提供主要結果的點測量值以及變異量值等項目。同時，會由 2 位審查人員獨立地進行評估，並且在彼此互相不知道的情況下進行。如果出現意見分歧再取得共識，仍有相異之處，則由第 3 位審查人員給予最終評分。

## 結果

使用關鍵字於線上資料庫進行搜尋，初步找到 251 篇文獻，刪除重複的 54 篇文獻後，剩下 197



圖一：篩選文獻流程

篇文獻。再經瀏覽題目及摘要篩選出 19 篇研究，進一步詳細閱讀內文後，排除了 16 篇文獻，並再從引用文獻中納入 2 篇文章，最終共納入 5 篇文獻，進行系統性回顧[7,8,33-35] (圖一)。

被納入分析的 5 篇文獻，依據皮卓量表進行評分後，其中，1 篇研究品質較不佳，1 篇研究品質為中等，3 篇研究品質良好，總分落在 3-9 分(表一)。此 5 篇隨機對照試驗共招募了 219 位中風患者，平均每篇受試者人數有 44 位(30-66 位)，性別以男性為多，皆為亞急性中風(病發時間自 21 天-4 個月)，共有 102 位缺血型中風及 49 位出血型中風患者[7,8,33,34]，但有 1 篇文獻並未提及受試者的中風類型[35]。受試者都有中度至嚴重的平衡問題，或伴隨下肢和軀幹的穩定度下降，而影響行走能力。

根據上述 5 篇研究，van Nes 等(2006)[8]將 53 名中風後患者隨機分為兩組，一組接受 30 赫茲的全身震動實驗，另一組僅進行常規的軀幹、上肢和下肢肌肉運動，進行為期 6 週的訓練。結果顯示兩組在伯格平衡測試(Berg Balance Scale)、巴氏量表(Barthel Index)、瑞佛米德平衡量表(Rivermead

Mobility Index)、軀幹控制測試(Trunk Control Test)、功能性行走分類評量(Functional Ambulation Category)、肌力評估量表(Motricity index)及體感閾值(Somatosensory threshold)上均有顯著進步，但兩組之間沒有統計上的顯著差異。

Merkert 等(2011)[35]將 66 名中風後患者隨機分為，額外接受 15 次全身震動的實驗組，和接受傳統整合性老人復健計畫的對照組，進行為期 15 天的訓練。結果顯示兩組之間，僅在巴氏量表前後進步量上有統計上顯著差異，其他測試包括伯格平衡測試、下背功能性測試(Functional test of the lower back)、巴氏量表、緹氏步態評估量表(Tinetti gait test)、計時起走測試(time up and go test)則沒有顯著差異。

Guo 等(2015)[33]將 30 名中風患者隨機分為接受頻率為 6 赫茲、8 赫茲和 10 赫茲的全身震動實驗組，以及進行半蹲和單腳站立運動的對照組，進行為期 8 週的訓練。研究結果顯示，相對於對照組，接受全身震動的實驗組在福格邁爾運動量表(Fugl-Meyer motor assessment)，及 10 公尺行走測試(10-m walking test)方面有顯著的改善，並且在行



表一：PEDro 量表評讀結果

作者, 年份	1. 受試者的納入條件有具體說明(不列入計分)	2. 受試者被隨機分配到各組	3. 分配方式是隱藏的	4. 就重要的指標而言,各組在基準線都是相似的	5. 對受試者全部設盲	6. 對實施治療的治療師全部設盲	7. 對至少一項主要結果的評估者全部設盲	8. 在各組中,對85%以上的人進行至少一項主要結果的測量	9. 凡是有測量結果的受試者,都必須按照分配方案接受治療或對照條件,假如不是這樣,那麼應對至少有一項主要結果進行“意向治療分析”	10. 至少報告一項主要結果的組間統計結果	11. 至少提供一項主要結果的測量值和變異量	總分
van Nes 等 學者, 2006[8]	○	○	○	×	○	×	○	○	○	○	○	8
Merkert 等 學者, 2011[35]	○	○	×	×	×	×	×	×	×	○	○	3
Guo 等學 者, 2015[33]	○	○	○	○	○	×	○	○	○	○	○	9
Lee 等學 者, 2017[34]	○	○	○	○	×	×	○	○	○	○	○	8
Kim 等學 者, 2021[7]	○	○	○	○	×	×	×	○	×	○	○	6

走中減少了膝關節過度伸展的次數。Lee 等(2017)[34]將 30 名中風後患者隨機分為，接受 40 赫茲的全身震動組和進行坐姿平衡訓練的對照組，進行為期 2 週的訓練。使用軀幹損傷量表(Static Trunk Impairment Scale)、伯格平衡測試、功能性行走分類評量和韓文版改良版巴氏量表(Korean version of modified Barthel Index)進行組間比較，結果顯示兩組之間，沒有統計上的顯著差異。

Kim 等(2021)[7]將 38 名中風後患者隨機分為，接受 16 赫茲的全身震動組和進行站立平衡和步態訓練的對照組，進行為期 2 週的訓練。所有患者接受評估，評估項目包括：患側髖關節與膝關節伸直與屈曲肌群之最大自主等速肌力收縮力矩，及徒手肌力測試、伯格平衡測試、10 公尺行走測試、計時起走測試，及功能性行走分類評量。結果顯示，在伯格平衡測試、10 公尺行走測試和功能性行走評量方面，全身震動組相較於對照組，達到統計上的顯著差異(表二)。

綜上，可以將相關研究中主要使用的評估工具可分為四大類，分別是：動作表現、平衡與姿勢控制、行走功能及日常生活功能表現。

- 一. 動作表現的評估工具包含有：福格邁爾運動量表、最大等速肌力收縮肌力、徒手肌力測試(manual muscle test)、肌力評估量表、軀幹損傷量表及體感閾值。
- 二. 平衡及姿勢控制的評估工具有：伯格平衡測試、瑞佛米德平衡量表、計時起走測試及軀幹控制測試。
- 三. 行走功能評估有：功能性行走分類評量、10 公尺行走測驗、緹氏步態評估量表及行走中膝關節過度伸展次數。
- 四. 日常生活功能評估包含有：巴氏量表、韓文版改良版巴氏量表及擴增版巴氏量表。

選取的文獻中，評估平衡與姿勢控制最常使用的為伯格平衡測試工具，共計 4 篇[7,8,34,35]，其次是計時起走測試，共有 2 篇[7,35]；而行走功能評估最常使用的是功能性行走分類評量，共計 3 篇[7,8,34]，其次是 10 公尺行走測試，共計 2 篇[7,33]。以療效來說，有 2 篇文獻指出能增進其行走功能[7,33]，1 篇表示能改善平衡姿勢控制能力[7]，有 1 篇發現也能改善日常生活功能[35]，但是

有 2 篇研究未發現採用全身震動治療的實驗組效果優於對照組[8,34](表二)。

全身震動訓練的設計，在每篇研究間各有些不同，每日震動治療的時間從 3 分鐘到 105 分鐘不等[8,33-35]，其中 1 篇研究，以受試者於震動平台上完成 45 次半蹲，作為治療時間的表示[7]；有 2 篇研究每天皆進行震動治療[33,35]，而另 3 篇受試者則接受 1 週 5 天的訓練[7,8,34]，治療週期約 2-8 週；震動儀選用的頻率為 6-40 赫茲；各篇研究也依據患者的能力而設計接受治療時的姿勢，最常被使用的姿勢為半蹲及站姿[7,8,33,35]，也有少數文獻讓受試者在單腳站姿、坐姿或橋式躺姿下接受震動治療[33-35]。針對對照組的介入內容，多數研究採用在相同姿勢下進行運動訓練，但是沒有同時接受震動刺激。

## 討論

在上述 5 篇研究文獻中，所有受試者均為因腦血管梗塞或出血導致的單側中風患者，於介入開始前的平衡能力，落在伯格氏平衡量表平均總分 0.3-36 之間[7,8,34,35]，表示所有受試者均有高度的跌倒風險。其中 1 篇研究中，受試者的起始伯格氏平衡量表程度僅小於 1 分[34]；另 1 篇研究沒有提到受試者的起始伯格氏平衡量表分數，但是受試者都有能力維持站立平衡達到 2 分鐘以上[33]。從目前的文獻回顧看來，全身震動訓練的治療，主要是針對中風後平衡能力不佳的患者進行使用。

### 一. 實驗組設計

就治療方案設計而言，過去研究都是以「有」、「無」全身震動刺激作為實驗組和控制組的主要區分。在各研究的實驗組中，對於全身震動機器的機型選擇有所不同。有 4 種機型，分別為 I-VIB5050 (Body Green)[33]、Sonix SW-VM1[7,34]、Vibrosphere® [35]及 Galileo 900[8]。

實驗組在接受全身震動治療的姿勢上，有 2 篇研究中的受試者，採取膝蓋微彎 45 度的站姿，站在機器平台上[8,33]。然而，採用 Galileo 900 的 van Nes 學者等人的研究，其機器的震動方向是水平方向非垂直方向；站立的姿勢也取決於受試者的功能性行走分類評量評分。對於功能性行走分類評

表二：各篇文獻內容彙整

作者, 年份	PEDro 量表	受試者	實驗組介入	機型	對照組介入	結果測量	結果
van Nes 等學者, 2006[8]	8/10	53 位中風 6 週內亞急性患者 (平均膝關節彎曲 45 度) 站立於平台上, 每次震動 45 秒, 1 回 4 次, 發生時間 36 天)	頻率 30 赫茲, 振幅 3 mm 之前後方向震動; 以微蹲姿勢(髖與膝關節彎曲 45 度)站立於平台上, 每次震動 45 秒, 1 回 4 次, 1 天 1 回, 1 週 5 天, 共 6 週	Galileo 900	採相同姿勢, 進行含軀幹、上肢、下肢肌肉的運動	伯格平衡測試、巴氏量表、瑞佛米德平衡量表、軀幹控制測試、功能性行走分類評量、肌力評估量表、體感閾值	所有結果皆無組間顯著差異
Merkert 等學者, 2011[35]	3/10	66 位中風患者 (平均發生時間 15 至 92 天)	頻率 35 赫茲, 垂直震動; 除傳統整合性老人復健計畫, 加上 15 次額外震動治療, 須在橋式、坐姿或者站姿下持續震動 15 至 90 秒, 3 種姿勢各重複 2 次, 持續 15 天	Vibrosphere®	傳統整合性老人復健計畫	伯格平衡測試、下背功能性測試、巴氏量表、繩氏步態評估量表、計時起走測試	相對於對照組, 實驗組僅巴氏量表在住院期有較大的進步值(實驗組: 12.2 ± 10.7 分對照組: 9.1 ± 8.3 分)
Guo 等學者, 2015[33]	9/10	30 位單側梗塞型或出血型中風 (平均發生時間 63 天)	震動頻率 6~10 赫茲, 震幅 4.0 mm, 水平震動; (1) 以半蹲姿進行訓練, 每次 60 秒, 每組 10 次, 每天 8 組, 持續 8 週 (2) 以單腳(膝蓋彎曲 0-15 度)進行訓練, 每次 30 秒, 每組 10 次, 每天 5 組, 持續 8 週	I-VIB5050, Body Green, Taiwan	以半蹲姿和單腳姿於未開機的平台訓練	福格邁爾運動量表、10 公尺行走測試、行走時膝關節過度伸展次數	相對於對照組, 實驗組於介入後在 10 公尺行走測試有較佳的行走表現(實驗組: 12.0 ± 2.6 秒對照組: 16.3 ± 3.7 秒)和行走時較少的膝關節過度伸展次數(實驗組: 5.4 ± 2.6 次對照組: 10.5 ± 3.2 次)
Lee 等學者, 2017[34]	8/10	30 位中風兩個月內亞急性患者 (平均發生時間 22 天)	頻率 40 赫茲, 垂直震動, 強度等級 30; 1 天接受 2 次治療, 1 次為 30 分鐘的坐姿平衡訓練, 另 1 次則坐立於全身振動平台上, 維持 30 分鐘, 1 週 5 天, 持續 2 週	Sonix SW-VM10	1 天接受 2 次各 30 分鐘的坐姿平衡訓練	伯格平衡測試、軀幹損傷量表、功能性行走分類評量、韓文版改良版巴氏量表	所有結果皆無組間顯著差異

續表二：各篇文獻內容彙整

作者, 年份	PEdro 受試者	實驗組介入	機型	對照組介入	結果測量	結果
Kim 等, 2021[7]	38 位中風兩個月內亞急性患者 (平均發生時間 30 天)	震動頻率 16 赫茲, 垂直震動, 強度為機器的等級 40(最大等級 99); 每次治療包含於平台上進行 45 次半蹲加上 20 分鐘的傳統復健治療, 每天 2 次, 每週 5 天, 持續 2 週	Sonix SW-VM10	於平地進行 45 次半蹲訓練加上傳統復健治療	伯格平衡測試、10 公尺行走測試、計時起走測試、功能性行走分類評量、患側關節與膝關節伸直與屈曲肌群之最大自主等速肌力收縮力矩、徒手肌力測試	相對於對照組, 實驗組在伯格平衡測試有較多的得分 (實驗組: 46.80±6.14 分 / 對照組: 40.00±15.62 分)、10 公尺行走測試有較佳的行走表現(實驗組: 18.00±3.54 秒/對照組: 19.67±8.74 秒)以及功能性行走分類評量有高的獨立等級(實驗組: 4.30±0.50 級/對照組: 3.70±1.20 級)

量評分為 3 到 5 的受試者, 他們是站立且膝蓋微彎 45 度姿勢, 而對於功能性行走分類評量評分為 0 到 2 的受試者, 則是採半坐姿姿勢, 即半蹲站立的姿勢下, 受測者的臀部會被一個高度可調的長凳支撐[8]。

Guo 學者等人的研究中, 訓練組在全身震動刺激平台上, 訓練雖然也是採半蹲姿勢站立, 但以治療時間為 60 秒、休息時間 10 秒方式進行循環介入, 一次會進行 10 個循環[33]。然而, 在 Kim 學者等人的研究中, 受試者則需要在震動儀上進行半蹲訓練 [7]。另外 Merkert 學者等人則是以 Vibrosphere®進行震動刺激, 會分別以仰臥橋式、坐姿練習(坐在震動平台上)和雙腳站立 3 種姿勢進行訓練, 訓練間隔持續 15 至 90 秒, 並可在平台下放置 4 個不同程度的墊子, 以增加難度[35]。

Lee 學者等人的研究則為, 單純的讓受試者以坐姿的方式, 坐在震動平台上, 在治療師的監督下, 接受 30 分鐘的特定頻率和幅度的震動治療, 僅以刺激患者的肌肉和神經系統為目的[34]。這些研究在實驗組設計可區分為: 全身震動治療下是否有主動肌肉訓練、動作參與(包含半蹲姿、單腳站立、仰臥橋式), 或僅進行姿勢訓練(坐姿或站姿), 其中, 若單純只進行靜態坐姿訓練, 其效果與控制組相當[34]。

在全身震動治療的次數、時間設計與震動頻率方面, 其中共有 4 篇文章採用 1 天 1 次性的治療模式[8,33-35], 另 1 篇則是 1 天 2 次[7]。若討論震動治療之連續式或間歇式, 有 2 篇研究採用連續性震動刺激, 即治療 1 次且持續 20-30 分鐘[7,34], 另外 2 篇研究採用循環間歇式給予震動刺激, 每次循環包含: (一)提供震動刺激 60 秒及休息 10 秒[33]; 或(二)震動 45 秒及休息 1 分鐘[8], 總治療時間約為 8-10 分鐘, 而有 1 篇學者僅提及受試者在 3 種不同的姿勢下接受每次持續 15-90 秒的震動刺激, 並未表明休息的時間[35]。

大多數研究提供的震動頻率高於 30 赫茲, 包含有 30 赫茲[8]、35 赫茲[35]、40 赫茲[34], 另外 1 篇使用低頻率 6 至 10 赫茲[33], 以及 1 篇使用 16 赫茲[7]。其中有 2 篇研究提到使用的震幅分別為 3mm[8]及 4mm[33]。這些研究顯示, 使用連續式或間歇循環式的全身震動治療, 似乎皆具有一定



的效果。但是在全身震動治療中，參數設置在站立或非站立姿勢下的差異是存在的，但在不同研究間，並沒有發現明確的一致性。不同的研究可能使用不同的姿勢、振動頻率和振幅來進行治療。這種差異可能是由於研究目的、患者特徵、能力和研究設計等因素所導致的。

進一步比較在慢性中風患者中，使用的全身震動參數與其相關研究中報告的效果。這些參數的頻率和振幅使用如下：下肢無力(2-50 赫茲，0.44-6.00 毫米)[24,36-39]，平衡和姿勢控制(2-40 赫茲，1.75-6.00 毫米)[24,36,37]，運動功能(6-40 赫茲，0.40-3.00 毫米)[24,38,39]，和活動能力(2-50 赫茲，0.40-4.00 毫米)[24,40]。

相較於應用於亞急性中風患者的全身震動器的使用參數，慢性中風患者相關研究中，也都使用了不同的頻率範圍，包括低、中或高頻率。然而，有一研究顯示，有效的振動頻率的選擇，仍取決於患者神經肌肉系統的身體狀況，且中低頻率(小於 20 赫茲)的振動，可以增強由於神經肌肉損傷，和體力活動受限，引起的肌肉無力情況[38]。

另一方面，慢性中風患者相關全身震動研究中，有部份使用高震幅(大於 4 毫米)，而亞急性中風患者使用的全身震動，則選擇了 4 毫米以下的振幅。因此，未來需要進一步的研究，比較不同參數設置對於不同時期，中風患者的治療效果和影響，並確定最佳應用方式。

## 二. 控制組設計

5 篇研究均採用隨機控制試驗的設計，控制組的介入設計也都不一致。只有 Guo 學者等人研究中的控制組，有在未開機的震動儀器上，模仿實驗組的姿勢；同時控制組除了未給予全身震動刺激的差異外，也進行了其他相似的訓練，包含：下肢關節活動度訓練、本體感覺神經肌肉誘發術(proprioceptive neuromuscular facilitation)訓練、爬樓梯、穿支架的輔具訓練和電刺激等[33]。

另外 4 篇研究中的控制組，則接受假療法干預，由治療師提供相同的介入時間，但沒有接受全身震動治療，亦無於震動儀器上模仿實驗組姿勢，只有接受常規的復健治療，但對於常規的復健治療，並無詳細描述[7,8,34,35]。

在 Lee 學者等人的研究中，僅說明控制組接受由物理治療師進行的坐姿平衡訓練[34]；Kim 學者等人的研究中，提及控制組在平地接受站立平衡、步態訓練及半蹲訓練[7]；Merkert 學者等人則是讓控制組接受和實驗組等量的傳統整合性老人復健計畫[35]；van Nes 學者等人研究的控制組，則進行由治療師以 1 對 1 或小組模式進行的軀幹、上肢與下肢肌肉的常規運動[8]。

上述研究中的控制組採用不同的治療方式，兩組間所產生之差異可能受其他因素影響，無法單純歸因於使用全身震動之療效，因此需要進一步更縝密的研究設計，來驗證全身震動治療之療效。

## 三. 研究限制

綜合所有的討論，全身震動治療對於亞急性中風病人，已有初步的療效，但需要注意的是，在這些研究中，不僅是實驗組，連控制組的治療方案也沒有一致性，這意味著比較治療效果時，可能存在許多干擾變量，進而影響結果的解釋和研究的可靠性。另外，對於亞急性中風病人，合適的全身震動治療參數、訓練時間、治療時間長短與訓練結果之關聯性，以及是否有長期療效等，這些議題均值得未來更多研究探討。

本研究嘗試針對此主題做系統性文獻回顧，但仍有很大的限制。主要限制為對於全身震動治療在亞急性中風患者的研究非常少，甚至沒有在針對急性中風患者的相關研究。再者，不同研究之間，治療方式和結果評量工具的選擇異質性過高，使得進行統合分析變得非常困難。

同時，本文考慮到近 10 年來對中風患者早期復健的趨勢才逐漸興起，以及全身震動機器品牌和型號可能已經有所變化，不再適用於當前情況。因此，我們設定了搜尋年代從 2010 年開始，雖然 2010 年前的文章數可能很少，但這也是本文的限制之一。

## 結 論

目前針對亞急性中風患者，進行全身震動治療療效的文獻中，在實驗設計上，多採用隨機控制試驗，受試者大多採坐或站的姿勢於震動機器上，接受 30 赫茲以上的震動刺激，並使用伯格平衡測

試的得分，來評估動作平衡能力的效果。雖然目前的研究數量及結果，尚不足以提供全身震動治療，對於亞急性中風患者確切的療效證據。但以目前的回顧來說，全身震動治療對亞急性中風後恢復姿勢平衡能力和行走功能，可能具有效果；除此以外，目前還沒有針對急性中風患者進行相關研究，因此我們尚不清楚全身震動治療對急性中風的介入方式及其效果，未來需要更多相關的研究來進行探討。

### 致謝

感謝國家科學研究院計畫經費補助(NSTC 111-2314-B-002-166-MY2)。

### 聲明

本研究之利益衝突：無。知情同意：無。受試者權益：無人體或動物實驗。

### 參考文獻

1. Zhang M, Wei J, Wu X. Effects of whole-body vibration training on lower limb motor function and neural plasticity in patients with stroke: Protocol for a randomised controlled clinical trial. *BMJ Open* 2022;12:e060796.
2. Candelise L, Gattinoni M, Bersano A, et al. Stroke-unit care for acute stroke patients: An observational follow-up study. *Lancet* 2007;369:299-305.
3. Alashram AR, Padua E, Annino G. Effects of whole-body vibration on motor impairments in patients with neurological disorders: A systematic review. *Am J Phys Med Rehabil* 2019;98:1084-98.
4. Kaut O, Jacobi H, Coch C, et al. A randomized pilot study of stochastic vibration therapy in spinocerebellar ataxia. *Cerebellum* 2014;13:237-42.
5. Santos-Filho SD, Cameron MH, Bernardo-Filho M. Benefits of whole-body vibration with an oscillating platform for people with multiple sclerosis: A systematic review. *Mult Scler Int* 2012;2012:274728.
6. Alizadeh-Meghbrazi M, Masani K, Zariffa J, et al. Effect of whole-body vibration on lower-limb EMG activity in subjects with and without spinal cord injury. *J Spinal Cord Med* 2014;37:525-36.
7. Kim JW, Lee JH. Effect of whole-body vibration therapy on lower extremity function in subacute stroke patients. *J Exerc Rehabil* 2021;17:158-63.
8. van Nes IJ, Latour H, Schils F, et al. Long-term effects of 6-week whole-body vibration on balance recovery and activities of daily living in the postacute phase of stroke: A randomized, controlled trial. *Stroke* 2006;37:2331-5.
9. Wuestefeld A, Fuermaier ABM, Bernardo-Filho M, et al. Towards reporting guidelines of research using whole-body vibration as training or treatment regimen in human subjects-A Delphi consensus study. *PLoS One* 2020;15:e0235905.
10. Alam MM, Khan AA, Farooq M. Effect of whole-body vibration on neuromuscular performance: A literature review. *Work* 2018;59:571-83.
11. Hill TE, Desmoulin GT, Hunter CJ. Is vibration truly an injurious stimulus in the human spine? *J Biomech* 2009;42:2631-5.
12. Nardone A, Galante M, Lucas B, et al. Stance control is not affected by paresis and reflex hyperexcitability: The case of spastic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:635-43.
13. Runge M, Rehfeld G, Resnicek E. Balance training and exercise in geriatric patients. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2000;1:61-5.
14. Fontana TL, Richardson CA, Stanton WR. The effect of weight-bearing exercise with low frequency, whole body vibration on lumbosacral proprioception: A pilot study on normal subjects. *Aust J Physiother* 2005;51:

- 259-63.
15. Nielsen J, Petersen N, Crone C. Changes in transmission across synapses of Ia afferents in spastic patients. *Brain* 1995;118:995-1004.
  16. Bonhomme V, Fiset P, Meuret P, et al. Propofol anesthesia and cerebral blood flow changes elicited by vibrotactile stimulation: A positron emission tomography study. *J Neurophysiol* 2001;85:1299-308.
  17. Tommerdahl M, Delemos KA, Whitsel BL, et al. Response of anterior parietal cortex to cutaneous flutter versus vibration. *J Neurophysiol* 1999;82:16-33.
  18. Ariizumi M, Okada A. Effects of whole body vibration on biogenic amines in rat brain. *Br J Ind Med* 1985;42:133-6.
  19. Games KE, Sefton JM. Whole-body vibration influences lower extremity circulatory and neurological function. *Scand J Med Sci Sports* 2013;23:516-23.
  20. Kerschman-Schindl K, Grampp S, Henk C, et al. Whole-body vibration exercise leads to alterations in muscle blood volume. *Clin Physiol* 2001;21:377-82.
  21. Cochrane DJ, Stannard SR, Firth EC, et al. Comparing muscle temperature during static and dynamic squatting with and without whole-body vibration. *Clin Physiol Funct Imaging* 2010;30:223-9.
  22. Bai Y, Hu Y, Wu Y, et al. A prospective, randomized, single-blinded trial on the effect of early rehabilitation on daily activities and motor function of patients with hemorrhagic stroke. *J Clin Neurosci* 2012;19:1376-9.
  23. Clarke J, Mala H, Windle V, et al. The effects of repeated rehabilitation "tune-ups" on functional recovery after focal ischemia in rats. *Neurorehabil Neural Repair* 2009;23:886-94.
  24. Brogårdh C, Flansbjerg UB, Lexell J. No specific effect of whole-body vibration training in chronic stroke: A double-blind randomized controlled study. *Arch Phys Med Rehabil* 2012;93:253-8.
  25. Corbett D, Nguemeni C, Gomez-Smith M. How can you mend a broken brain? Neurorestorative approaches to stroke recovery. *Cerebrovasc Dis* 2014;38:233-9.
  26. Choi W, Han D, Kim J, Lee S. Whole-body vibration combined with treadmill training improves walking performance in post-stroke patients: A randomized controlled trial. *Med Sci Monit* 2017;23:4918-25.
  27. Huang M, Miller T, Ying M, et al. Whole-body vibration modulates leg muscle reflex and blood perfusion among people with chronic stroke: A randomized controlled crossover trial. *Sci Rep* 2020;10:1473.
  28. Ijaz Ahmed Burq HS, Karimi H, Ahmad A, et al. The effects of whole body vibration on gait after chronic stroke: A randomized controlled clinical trial. *J Pak Med Assoc* 2021;71:2511-4.
  29. Lee G. Whole-body vibration in horizontal direction for stroke rehabilitation: A randomized controlled trial. *Med Sci Monit* 2019;25:1621-8.
  30. Liao LR, Ng GY, Jones AY, et al. Whole-body vibration intensities in chronic stroke: A randomized controlled trial. *Med Sci Sports Exerc* 2016;48:1227-38.
  31. Yang X, Wang P, Liu C, et al. The effect of whole body vibration on balance, gait performance and mobility in people with stroke: A systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil* 2015;29:627-38.
  32. Maher CG, Sherrington C, Herbert RD, et al. Reliability of the PEDro scale for rating quality of randomized controlled trials. *Phys Ther* 2003;83:713-21.
  33. Guo C, Mi X, Liu S, et al. Whole body vibration training improves walking performance of stroke patients with knee hyperextension: A randomized controlled pilot

- study. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2015;14:1110-5.
34. Lee JH, Kim SB, Lee KW, et al. The effect of a whole-body vibration therapy on the sitting balance of subacute stroke patients: A randomized controlled trial. *Top Stroke Rehabil* 2017;24:457-62.
  35. Merkert J, Butz S, Nieczaj R, et al. Combined whole body vibration and balance training using Vibrosphere®: Improvement of trunk stability, muscle tone, and postural control in stroke patients during early geriatric rehabilitation. *Z Gerontol Geriatr* 2011;44:256-61.
  36. Tankisheva E, Bogaerts A, Boonen S, et al. Effects of intensive whole-body vibration training on muscle strength and balance in adults with chronic stroke: A randomized controlled pilot study. *Arch Phys Med Rehabil* 2014;95: 439-46.
  37. Marín PJ, Ferrero CM, Menéndez H, et al. Effects of whole-body vibration on muscle architecture, muscle strength, and balance in stroke patients: A randomized controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil* 2013;92:881-8.
  38. Tihanyi J, Di Giminiani R, Tihanyi T, et al. Low resonance frequency vibration affects strength of paretic and non-paretic leg differently in patients with stroke. *Acta Physiol Hung* 2010;97:172-82.
  39. Pang MY, Lau RW, Yip SP. The effects of whole-body vibration therapy on bone turnover, muscle strength, motor function, and spasticity in chronic stroke: A randomized controlled trial. *Eur J Phys Rehabil Med* 2013;49:439-50.
  40. Chan KS, Liu CW, Chen TW, et al. Effects of a single session of whole body vibration on ankle plantarflexion spasticity and gait performance in patients with chronic stroke: A randomized controlled trial. *Clin Rehabil* 2012;26:1087-95.



# Efficacy of Whole-Body Vibration Training on Balance and Functional Outcomes in Patients with Acute or Subacute Stroke

Guan-Shuo Pan<sup>1</sup>, Min-Hao Li<sup>2</sup>, Po-Min Hsu<sup>1</sup>, Hsiao-Ching Yen<sup>1</sup>

**Abstracts:** Whole body vibration (WBV) has recently become widely adopted in neurological rehabilitation, particularly for patients with stroke. This systematic review aimed to investigate the applications and effectiveness of WBV on the balance and functional ability for acute or subacute stroke patients. Relevant articles published between January 2010 and February 2023 were retrieved from various databases, including Embase, PubMed, Cochrane Library, and Chinese Electronic Periodical Services (CEPS), using keywords such as stroke, cerebrovascular accident, whole body vibration, and vibration. The search was further broadened by reviewing references. Five articles were ultimately selected. The results indicated that WBV may help improve the dynamic balance and walking ability of subacute stroke patients. However, there is insufficient and weak evidence to support the effectiveness of WBV for patients with subacute stroke. Furthermore, there is a lack of research regarding the effects of WBV on acute stroke. More studies are needed to investigate the mechanism and effectiveness of WBV on acute and subacute stroke patients.

**Key Words:** whole body vibration training, subacute stroke, balance, functional ability

(Full text in Chinese: Formosan J Med 2024;28:100-11) DOI:10.6320/FJM.202401\_28(1).0012

<sup>1</sup>Division of Physical Therapy, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, National Taiwan University Hospital, Taipei; <sup>2</sup>Dawu Township Public Health Center, Taitung, Taiwan

Received: May 15, 2023

Accepted: August 11, 2023

Address correspondence to: Hsiao-Ching Yen, Division of Physical Therapy, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, National Taiwan University Hospital, No.7, Chung Shan South Road, Zhongzheng Dist., Taipei, Taiwan.

E-mail: jassicayen@yahoo.com.tw

# Jamovi 為適用於教育和研究使用的 易用開源統計軟體

辜美安<sup>1,2</sup> 吳宜霖<sup>3</sup>

**摘要：**本文旨在介紹一款名為 jamovi 的統計軟體，主要探討其特色和功能。它是一款免費、跨平台、開源的 R 語言前端界面軟體，具有視窗式下拉菜單，並支援 R 語言及 R 套件。對統計初學者來說，jamovi 提供直觀的用戶界面，讓使用者能快速熟悉並掌握基本統計方法，降低學習成本。對進階用戶而言，可透過安裝模組擴充 jamovi 的統計功能。本文同時分析 jamovi 的優缺點，以便讀者理解這款軟體的優勢和局限性。總括而言，jamovi 是一款易於學習和使用的統計軟體，與 R 語言的相容性也讓它適用在教學場合，是一款值得嘗試的數據分析工具。

**關鍵詞：**統計分析，數據分析，統計軟體，數據可視化

(台灣醫學 Formosan J Med 2024;28:112-8) DOI:10.6320/FJM.202401\_28(1).0013

## 前言

統計是學術研究的基石，在各學科領域中都發揮著至關重要的作用。無論是醫學、社會科學、生命科學還是資訊管理等領域，統計方法都能幫助研究者揭示數據背後的模式，從而驗證假設和獲得有價值的洞察。通過統計分析，研究人員能夠對數據進行量化描述和驗證假設，從而為學術界和產業界提供發展的依據。

對於統計初學者而言，一個易用的統計軟體，應該具備直觀的用戶界面，讓使用者能快速熟悉並掌握基本統計方法，降低學習成本。而對於進階用戶，一個實用的統計軟體必須功能完整，具備擴充的可能性以及良好的社群支持和資源，以滿足不同研究的分析需求。

一般而言，統計軟體分為兩類用戶介面：圖形化使用者介面(graphical user interfaces, GUI)和命令列介面(command-line interface)。兩者各有優缺點，前者的優點在於其直觀和視覺化的操作方式，使用者可以通過點擊、拖曳等簡單操作完成數據輸入、分析和可視化的步驟，因此對於初學者，

通常更易學習和使用。但 GUI 界面在操作的透明度和再現性上則較弱。可是，命令列介面需要透過編寫程式碼才能實現所需的功能，必須學習特定的語法和規則，故此，其靈活性和擴展性的代價是相對較高的學習成本。

此外，統計軟體亦可分為商業軟體和開源軟體兩類，商業軟體通常提供更完善的技術支援和使用者介面，但也需要購買或支付使用授權費。開源軟體則是由社群共同開發和維護的，不但可免費使用，而且可以自由修改和擴充其功能，並具有強大社群支持，但也可能存在一些穩定性的問題。

在台灣，IBM SPSS、SAS 和 Stata 是廣泛使用的專業商業統計軟體，而較為常見的開源統計軟體則是 R [1]和替代 SPSS 的 PSPP [2]。R 是一種程式語言，它具有強大和靈活的數據處理和視覺化功能，亦擁有一個龐大和活躍的開發社群，透過多元的套件(package)，持續擴充 R 的功能。

然而，R 的基本操作界面屬於命令列介面，使用者必須熟悉 R 獨特的語法和函數，雖然可以安裝集成開發環境，如 RStudio [3]，但仍然需要輸入 R 代碼執行指令，因此學習曲線相對較為陡峭。近

<sup>1</sup> 慈濟科技大學護理系，<sup>2</sup> 加拿大多倫多大學公共衛生學院，<sup>3</sup> 慈濟科技大學醫學影像暨放射科學系

受文日期：2023 年 4 月 9 日 接受日期：2023 年 6 月 9 日

通訊作者聯絡處：辜美安，慈濟科技大學護理系，花蓮縣花蓮市建國路二段 880 號。

E-mail: mkoo@ems.tcust.edu.tw

年，出現更易於學習和使用的 GUI 介面軟體，如 jamovi [4,5] 和 JASP (Jeffreys's Amazing Statistics Program)[6]。由於 jamovi 在功能的便利性和擴展的靈活性方面比 JASP 較有優勢，因此本文介紹 jamovi 的主要特色和功能，鼓勵讀者從 jamovi 開始進入 R 語言的學習。

## Jamovi 的歷史

Jamovi 是一款免費、開源的 R 語言前端介面。相較於 SPSS 和 SAS 數十年的發展，它可以稱為一款全新的統計分析軟體。其歷史可以追溯到 2016 年。當時，一群來自澳大利亞和荷蘭的統計學者和軟體工程師開始 jamovi 項目的開發。他們希望創建一款易於使用、功能豐富且免費的統計分析軟體。團隊利用其他開源項目，如 R 和 GnuPSPP 等，來建立基本的統計分析功能。Jamovi 於 2019 年 5 月正式發布 1.0 的第一個穩定版本[7]。

本文的內容則是根據 2023 年 2 月 15 日發布的 2.3.24 微軟視窗版本所撰寫。Jamovi 仍在不斷更新和完善中，持續推出新版本新增功能和修復錯誤等。由於 jamovi 的源代碼公開在 GitHub 上 (<https://github.com/jamovi/jamovi>)。因此任何人都可以查看代碼、提交更改建議和報告錯誤。透過這樣的機制能有助於確保軟體的穩定性和正確性。使用者應該定期進行更新，以獲得最佳的使用體驗。

目前，jamovi 仍然未普遍使用，然而國外已經開始有介紹 jamovi 的學術論文[8] 和書籍[9]，此外，亦有學術出版物使用 jamovi 進行統計分析，意味著 jamovi 正在受到學術界的關注。一篇以人機互動(human-computer interaction, HCI)的角度比較 SPSS、R within RStudio Desktop、R Commander 和 jamovi 四款統計軟體的分析，認為 jamovi 的即時的雙向反應、適合學術發表的輸出以及全面記錄分析歷程等設計特性，使它很適合非專業人士使用，也可用在教學和研究上，作為替代昂貴的商業軟體的一項選擇。此外，jamovi 的語法模式，對於有意日後學習 R 者，亦是一個吸引的原因[10]。

## Jamovi 的優點

Jamovi 是一款既適合初學統計者，又可滿足

統計教學需求的開源統計分析軟體，兼具易用性和豐富的分析功能[11](表一)，其優點包括以下幾點：

- 一. jamovi 是開源軟體，無需支付軟體授權費用，使用者可以自由修改軟體並在開發者社區分享，有助於軟體功能完善和穩定性提升。
- 二. 簡潔明瞭的使用者介面，易於學習和使用。
- 三. jamovi 提供廣泛的基本統計分析功能，包括描述性分析、 $t$  檢定類、ANOVA 類、迴歸分析類、次數分析類和因素分析類。每個類別中又包含相關的分析法。此外，可透過安裝附加模組(modules)來大幅擴展 jamovi 的功能，例如估計  $t$  檢定樣本數的 jpower 模組、中介模型分析的 jamm 模組和貝葉斯分析模組。
- 四. 隨著使用者更改分析選項，輸出視窗即時更新結果，無需重新執行分析。
- 五. 輸出視窗的分析結果，包括表和圖，可直接複製到文書軟體。表格可匯出為 PDF 或 HTML 格式，並依照美國心理學會 (American Psychological Association, APA)出版手冊建議的格式。圖像可輸出為 PDF、PNG、SVG 和 EPS 格式。
- 六. 透過編輯(edit)功能，使用者可在輸出視窗，直接針對分析結果，加入註釋、數學公式和超連結等內容。
- 七. jamovi 的檔案格式為 omv，其優點在於單一檔案就包含完整的分析歷程，不但包括數據和分析結果，更記錄使用者選擇的統計方法、分析選項和參數設定，有助於分析過程透明化，方便重現分析和共享結果。
- 八. jamovi 是一個跨平台軟體，可在 Windows Vista (64 位元)及以上版本、macOS 10.13 及以上版本、Linux 和 ChromeOS 系統上運行，也可以透過瀏覽器在雲端的環境中使用，因此，它很適合使用在教學場景，滿足不同學生在不同操作系統的電腦和平板電腦上使用。
- 九. jamovi 採用 R 語言作為其底層的計算引擎，因此使用者可以利用 R 的強大功能和豐富的資源，來進行更深入的數據分析。jamovi 提供 R 語法模式(syntax mode)，在此模式下，jamovi 會為每個分析生成的同時輸出，可以在 R 中使用的相應代碼。使用者可以對生成

表一：Jamovi 的主要功能與特色

功能性	項目	特色
數據匯入	可從電腦中匯入多種格式的數據	高數據格式兼容性，例如：CSV、SPSS、SAS、R、Stata、Microsoft Excel 等。
數據匯出	可匯出多種常見的數據格式，亦可存儲為 jamovi 的原生 OMV 格式	表格可以匯出符合 APA 規範的 PDF 或 HTML 格式；圖形可輸出為 PDF、PNG、SVG 和 EPS 等格式。 OMV 格式能完整紀錄數據、分析結果和統計方法的選項於單一檔案中，方便數據管理、共享和分析重現性。
數據處理	數據篩選、計算變數、轉換變數	轉換變數功能能一次性對多個變項進行轉換，提高數據轉換的效率和準確性。
敘述性統計	集中趨勢指數、離散程度指數、常態檢定、離群值檢定等	同一個視窗中顯示相對應的圖形，如長條圖、分位圖、盒鬚圖、小提琴圖和長條圖等。
推論性統計	均值比較、變異數分析、次數分析、相關分析、線性迴歸、羅吉斯迴歸、無母數分析、信度分析、主成分分析、探索性因素分析和驗證性因素分析等	相關圖型和假設檢驗，如殘差圖和分位圖，集成在同一個視窗中，提高分析效率。
視覺化分析	直方圖、分位圖、盒鬚圖、小提琴圖、長條圖、散佈圖、熱圖、帕累托圖等	圖形可輸出為：TIF、JPEG、PNG、BMP、GIF、EMF 等，滿足不同的輸出需求。
多元模組	透過安裝模組擴展更多功能	滿足高階統計的需求，例如：Rj 擴充模組讓 R 語言可在 jamovi 中編輯和運行。
R 語法模式	顯示 R 語法	在輸出視窗與結果同步輸出相應的 R 語法，有助使用者學習 R 語言。

的 R 代碼進行修改和擴展。例如透過 R 的繪圖功能，進行更多樣化的數據可視化。

- 十. 除了 R 語法模式外，jamovi 還提供 Rj Editor 模組[12]，讓使用者可以直接在 jamovi 的界面下執行 R 代碼，如載入 R 包、定義函數、進行多種數據分析方法。使用者可以根據自己的需求和技能水平，選擇合適的方式進行數據分析。

## Jamovi 的統計分析功能

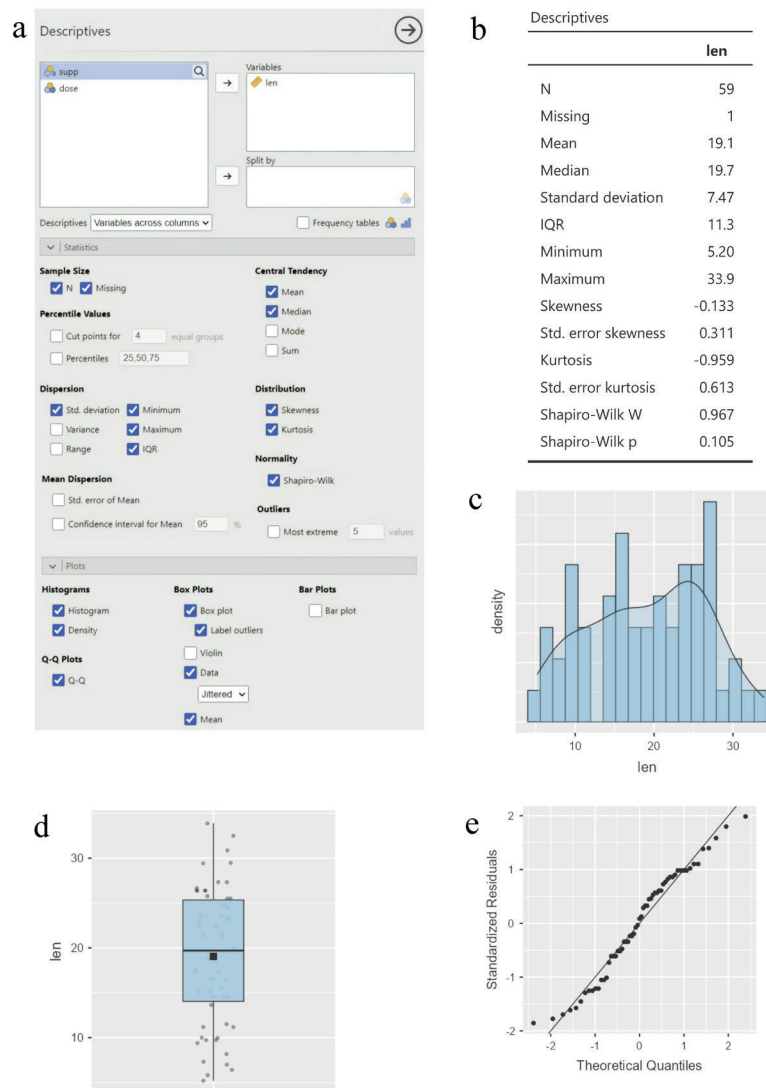
Jamovi 提供多種數據格式的匯入功能，包括通用的逗號分隔值(comma-separated values, CSV)格式與 SPSS、SAS、Microsoft Excel 等軟體資料檔格式。此外，jamovi 支持多種數據格式的匯出，例如 SPSS 的 sav 格式、SAS 的 xpt 或 sas7bdat 格式、R 的 RData 和逗號分隔值等格式。分析結果輸出方面，則可匯出為 PDF 或 HTML 格式。至於

jamovi 本身的檔案格式為 omv，該格式的優點是，可以將數據和分析選項及結果，儲存在單一個檔案內，不但方便日後查閱和編輯，亦能與不同平台的 jamovi 使用者共用。

在描述性統計分析方面，jamovi 提供基本的樣本數、平均數、中位數、眾數、標準差、變異數、全距、效果量、偏度、峰度與 Shapiro-Wilk 常態性檢定外，也能輸出多種圖形，包括直方圖、分位圖(Q-Q plot)、盒鬚圖、小提琴圖和長條圖等，並可同時顯示原始數據(圖一)。

在推論性統計分析方面，jamovi 的介面分為五大類，包含  $t$  檢定、變異數分析(ANOVA)、迴歸分析(regression)、次數分析(frequencies)及因素分析(factor)。在  $t$  檢定的類別下，分為獨立樣本  $t$  檢定、成對樣本  $t$  檢定及單一樣本  $t$  檢定。Jamovi 的一個優點在於，它能夠把相關的功能集成在同一個面板中，從而讓使用者能夠更輕鬆進行數據分析。例如，在進行獨立樣本  $t$  檢定時，jamovi 將描述性





圖一：jamovi 的描述性統計功能及輸出。a：描述性統計選項；b：描述性統計結果；c：直方圖和密度曲線圖；d：盒鬚圖並顯示個別數值和平均數；e：分位圖(Q-Q plot)。數據來自 jamovi 內建資料庫的 Tooth Growth 檔案。

圖表和假設檢驗(assumption checks)，包括同質性檢查(homogeneity test)和常態性檢查(normality test)等都集成在同一個面板中，使用者能更容易掌握分析過程和結果，提高分析效率和準確性。

在變異數分析的大類下，包括有單因子變異數分析、重複測量變異數分析、共變異數分析(ANCOVA)和多變量變異數分析(MANOVA)。而每一項分析，皆有對應的模型建立模塊和假設檢驗選項。此外，在無母數分析方面，有對應單因素變異

數分析的 Kruskal-Wallis 檢驗和重複測量變異數分析的 Friedman 檢驗。

在迴歸分析下的分析模塊，則包括相關性分析，偏相關分析、線性迴歸、二元羅吉斯迴歸(binomial logistic regression)、多項式羅吉斯迴歸(multinomial logistic regression)及順序邏輯迴歸(ordinal logistic regression)。而每一項分析皆有對應的模型建立模塊、假設檢驗選項和模型適配指標(model fit)，例如赤池信息量準則(Akaike Information

表二：Jamovi 與傳統商業統計軟體相比的優缺點及使用時機。

特點	jamovi	傳統商業統計軟體，如 SPSS 和 SAS
優點	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 免費且開源</li> <li>• 使用者介面直觀易於學習</li> <li>• 可支援 R 語言擴充套件</li> <li>• 擁有活躍的社群</li> <li>• 兼容多個操作系統</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 統計和數據處理功能強大</li> <li>• 廣泛應用於學術和企業界</li> <li>• 可支援 Python 和 R 語言</li> <li>• 強大技術支援和豐富培訓資源</li> <li>• 支持腳本編程以執行特定分析任務</li> </ul>
缺點	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 高階統計功能需透過安裝模組達成</li> <li>• 對大型數據集處理能力較弱</li> <li>• 繁體中文介面尚未完成</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 高昂的授權費用</li> <li>• 使用者介面較不直觀</li> <li>• 新統計方法的引入和整合速度較慢</li> </ul>
使用時機	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 教學和初學者</li> <li>• 需要開源且免費的統計軟體</li> <li>• 有打算學習和使用 R 的使用者</li> <li>• 可通過瀏覽器使用雲端版本</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 複雜的統計分析需求</li> <li>• 大型數據集分析</li> <li>• 需要獲得專業的培訓</li> <li>• 需要數據安全保證</li> </ul>

Criterion, AIC)。

在次數分析下的分析模塊，有二項檢定(binomial test)、卡方適合度檢定( $\chi^2$  goodness-of-fit test)、交叉列聯表的卡方檢驗和費雪精確檢定等。此外，在同一面板亦可選擇顯示多種長條圖，如群組長條圖和堆疊長條圖等。

至於因素分析下的分析模塊，則有適用於評估測量工具的信度分析(reliability analysis)相關功能，包括量表層級和題目層級的 Cronbach's alpha 和 McDonald's omega 內部一致性係數。圖像方面，jamovi 能繪製相關熱度圖(correlation heatmap)以顯示變量之間的相關性程度和結構。而在 jamovi 的數據降維(data reduction)模塊中，包括有主成分分析(principal component analysis, PCA)、探索性因素分析(exploratory factor analysis, EFA)和驗證性因素分析(confirmatory factor analysis, CFA)等，以及對應的假設檢驗選項、模型選項、路徑圖和模型適配指標，如 CFI、TLI 和 RMSEA 等。

此外，jamovi 亦提供多種數據處理功能，包括計算(compute)、轉換(transform)和篩選(filters)。計算可以應用於單個變量或多個變量之間進行數學運算和統計計算，例如加總或計算身體質量指數等。轉換功能可以將數據轉換為不同的格式，例如將數字轉換為日期格式或對多個類別的答項進行合併等。至於過濾功能可以對數據進行篩選，從而只保留符合特定條件的數據。例如，使用過濾功能

選擇某一年齡層的研究對象後，再進行分析。

以上所提到的是 jamovi 所提供的內建統計功能，它還具有一個特色，就是可以透過安裝模組來擴展更多的功能。其中一個例子是 ClinicoPath 模組，它專門為臨床醫學研究人員提供存活分析相關功能，如 Kaplan-Meier 存活曲線分析、Cox 比例風險模型分析和繪製累積風險圖等[13]。

而在模組中，最能有效提升 jamovi 的分析功能，就莫過於 Rj 擴充模組。Rj 是一個能夠令 R 語言在 jamovi 中編輯和運行的模組。因此，利用 Rj 模組，jamovi 使用者就可以利用 R 的強大功能，進行高級統計分析和數據可視化。

## Jamovi 的限制

儘管 jamovi 具有許多優點，但它也存在限制和挑戰(表二)。首先，與其他商業軟體相比，jamovi 的內建統計缺少一些進階功能，如缺失值插值方法、數據合併和資料探勘等。

此外，截至目前，jamovi 的繁體中文使用者介面尚未完成。在 2023 年初，jamovi 的完整翻譯版本包括英語、西班牙語、法語、義大利語、日語、波蘭語、俄語、西班牙、烏克蘭語及簡體中文。其它語言版本仍在進行中，並依賴志願者的貢獻，繁體中文目前完成約一半[14]。

在圖示方面，儘管可以從 jamovi 的偏好設置中選擇不同的繪圖配色主題，但無法對圖表的個別

元素進行客製化修改，例如字體大小、軸線粗細等。這些修改需要透過 R 套件 `ggplot2` 進行定義。在迴歸分析方面，jamovi 沒有提供逐步迴歸的選項，原因是 jamovi 開發人員認為，這並非一種基於理論的模型選擇方法，逐步迴歸往往會造成過度擬合和不穩定的模型[15]，因此 jamovi 僅提供階層迴歸分析(hierarchical regression)的模型設定。若使用者需要進行逐步迴歸，則須透過 Rj 擴充模組，並使用 R 的 `step` 功能去達成。

由於 jamovi 相對是一款新興的統計分析軟體，其使用者基礎較小，因此在遇到問題時，可能較難獲得及時的支持和解決方案。然而，隨著 jamovi 的發展，相信這些問題會得到解決。總之，除非面對非常專業的統計需求，jamovi 應能滿足大多數使用者的需求。

## 結論

綜合以上，jamovi 是一款適合初學者和進階用戶的統計軟體，它既易於學習和使用，也能滿足基礎統計分析的需要。相比於其他統計軟體，jamovi 的優勢在於免費且屬於開源軟體，因此它的功能和涵蓋範圍，會隨著社群的貢獻不斷擴充。此外，它與 R 語言的兼容性使其適合教學上的使用，是一個值得嘗試的數據分析工具。

## 聲明

本研究之利益衝突：無。知情同意：無。受試者權益：無人體或動物實驗。

## 參考文獻

1. R Core Team: R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <https://www.R-project.org/> Accessed April 2, 2023.
2. GNU PSPP: GNU PSPP (Version 1.6.2). Free Software Foundation, Boston, MA, USA. <https://www.gnu.org/software/pspp/> Accessed April 2, 2023.
3. RStudio Team: RStudio: Integrated Development Environment for R. RStudio, PBC, Boston, MA. <https://www.rstudio.com/> Accessed April 2, 2023.
4. The Jamovi Project: Jamovi. <https://www.jamovi.org/> Accessed April 2, 2023.
5. Jamovi.org: User guide. <https://www.jamovi.org/user-manual.html> Accessed April 2, 2023.
6. JASP Team: JASP (Version 0.14). University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands. <https://jasp-stats.org/> Accessed April 2, 2023.
7. jamovi blog: Jamovi Blog. 2019. <https://blog.jamovi.org/2019/05/24/jamovi-one-zero.html> Accessed April 2, 2023.
8. Şahin M, Aybek E. Jamovi: An easy to use statistical software for the social scientists. *Int J Assess Tools in Educ* 2019;6:670-92.
9. Richardson P, Machan T. Jamovi for Psychologists. Macmillan Education UK, Red Globe Press, 2021.
10. Abbasnasab Sardareh S, Brown GT, Denny P. Comparing four contemporary statistical software tools for introductory data science and statistics in the social sciences. *Teach Stat* 2021;43:S157-72.
11. Navarro DJ, Foxcroft DR. Learning statistics with jamovi: a tutorial for psychology students and other beginners. (Version 0.75). 2022. doi:10.24384/hgc3-7p15. <https://www.learnstatswithjamovi.com/> Accessed April 2, 2023.
12. Love J. Rj Editor – Analyse your data with R in jamovi. jamovi blog. 2018. <https://blog.jamovi.org/2018/07/30/rj.html> Accessed April 2, 2023.
13. Balci S: ClinicoPath jamovi module, 2022. <https://www.serdarbalci.com/ClinicoPathJamoviModule/> Accessed April 2, 2023.
14. Weblate: Jamovi Hosted Weblate. 2023. <https://hosted.weblate.org/projects/jamovi/> Accessed April 2, 2023.
15. Smith G. Step away from stepwise. *J Big Data* 2018;5:32.

# A User-Friendly, Open-Source Statistical Software “Jamovi” for Education and Research

Malcolm Koo<sup>1,2</sup>, Yi Lin Wu<sup>3</sup>

**Abstract:** The aim of this article is to introduce a statistical software called jamovi, focusing on its features and functionality. It is a free, cross-platform, open-source R language that serves as a front-end interface software with a dropdown menu and support for R language and R packages. For beginners in statistics, jamovi provides an intuitive user interface that enables users to quickly familiarize themselves with basic statistical methods, thereby reducing learning costs. For advanced users, jamovi's statistical functions can be expanded by installing modules. This article also analyzes the advantages and weaknesses of jamovi so that readers can understand the strengths and limitations of this software. In summary, jamovi is a statistical software that is easy to learn and use. Its compatibility with the R language makes it an ideal choice for educational settings and therefore, a data analysis tool worth further exploring.

**Key Words:** statistical analysis, data analysis, statistical software, data visualization

(Full text in Chinese: Formosan J Med 2024;28:112-8) DOI:10.6320/FJM.202401\_28(1).0013

---

<sup>1</sup>Department of Nursing, Tzu Chi University of Science and Technology, Hualien City, Hualien; <sup>2</sup>Dalla Lana School of Public Health, University of Toronto, Ontario, Canada; <sup>3</sup>Department of Medical Imaging and Radiological Sciences, Tzu Chi University of Science and Technology, Hualien City, Hualien, Taiwan

Received: April 9, 2023 Accepted: June 9, 2023

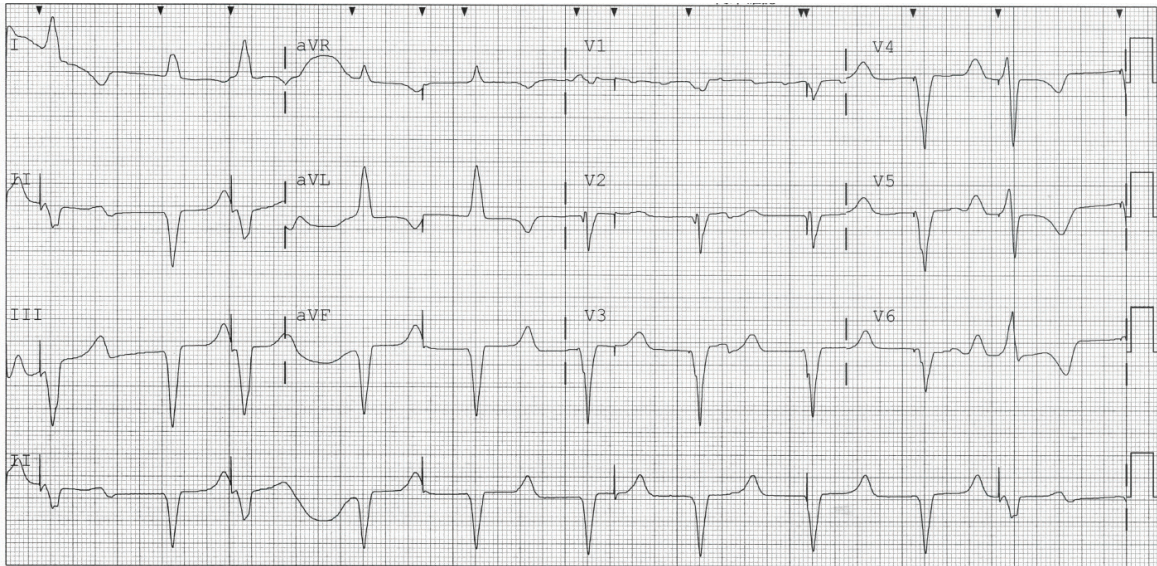
Address correspondence to: Malcolm Koo, Department of Nursing, Tzu Chi University of Science and Technology, No. 880, Sec.2, Chien-kuo Road, Hualien City, Hualien, Taiwan. E-mail: mkoo@ems.tcust.edu.tw



## 一位心悸的病人

駱惠銘<sup>1,2</sup>

一位 71 歲女性病人主訴心悸、頭暈、呼吸喘被送到急診室求診，心電圖如圖一所示。



圖一

### 問題

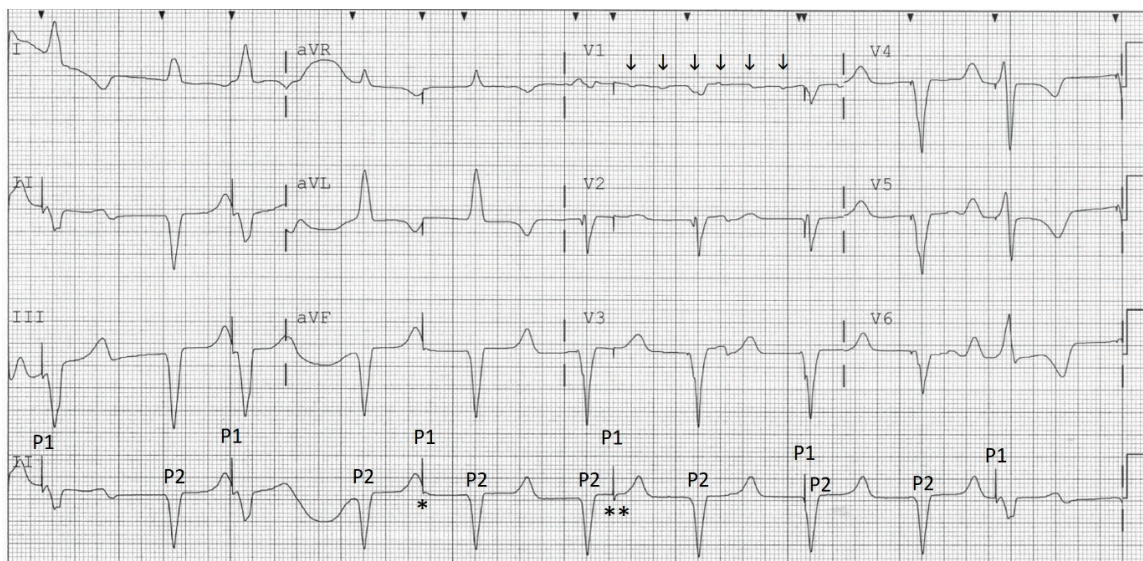
本心電圖之節律為何？

<sup>1</sup>新光醫院心臟內科，<sup>2</sup>輔仁大學醫學系

通訊作者聯絡處：駱惠銘，輔大醫院心臟內科，新北市泰山區貴子路 69 號。E-mail: a02318@mail.fjuh.fju.edu.tw

## 解答

本心律顯示兩種不同的寬QRS波形，且QRS波前皆有人工節律器之電刺激訊號(見V<sub>4</sub>至V<sub>6</sub>)。表示本病人有2個人工節律器，其一(P1)之速率較慢約36 bpm，另一(P2)之速率為60 bpm(圖二)。P1除了速率較慢，還喪失了感應功能(sensing failure)，且有間歇性刺激失效(pacing failure)(圖二，\*)，表示P1之電池壽命即將耗盡(battery exhaustion)，而P2之功能則為正常。另由V<sub>1</sub>可見快速而規律的心房波，心房速率約為250 bpm(圖二，箭頭)，因此心房節律為心房撲動(atrial flutter)。



圖二

## 短評

由於 P1 之感應功能失效，當它的電刺激落在心室之不反應期時，不會有 QRS 波出現(圖二，\*\*)，此時不能解讀為刺激失效。

**關鍵詞：**人工節律器

**Key Words:** artificial pacemaker

## 『台灣醫學』如何獲得通訊繼續教育積分說明

為提供多元方式讓醫師取得繼續教育學分，本刊取得衛生福利部醫學雜誌通訊積分申請，每期皆有醫學專業課程及倫理或品質、法規各 2 點積分。另外，每年將邀請專家，賜稿性別及感染管制等文章，安排性別議題及感染管制也可取得通訊積分。

自 111 年 8 月 26 日起『醫事人員職業登記及繼續教育辦法』修正規定，醫學雜誌通訊課程每次積分 2 點，6 年總積分從 60 點調升至 80 點，超過以 80 點計。

### 方 法

- 一. 閱讀「醫療品質專欄」文章之內容，取得醫師執業執照積分的「醫學倫理或品質、法規」學分，答題之正確率在當期試題之 80%(含)以上時，授予 2 點學分。
- 二. 閱讀「特輯」文章之內容，取得醫師執業執照積分的「醫學專業課程」學分，答題之正確率在當期試題之 80%(含)以上時，授予 2 點學分。

『台灣醫學』電子期刊自 113 年 1 月份起，放置學會網站開放瀏覽，具有會員資格者，將可線上作答取得通訊學分。

請於下期電子期刊發行以前線上作答，逾期將取消作答連結。



# 醫學倫理課程通訊繼續教育測驗題

請閱讀本刊「醫療品質專欄」文章，並回答下列問題：

§敬請於113年3月25日（下期電子期刊出來）以前線上作答，逾期將取消作答連結。

- ( ) 1. 關於分散式臨床試驗(decentralized clinical trial)的敘述，以下何者錯誤？
- (A) 研究人員可利用電子設備(手機、電腦、穿戴式裝置等)進行研究資料蒐集
  - (B) 允許將試驗用藥可投遞到受試者家中，使他們不必前往醫療院所參與試驗
  - (C) 可完全取代傳統式臨床試驗，例如：隨機雙盲分配試驗的新穎研究方法
  - (D) 試驗人員可通過視訊問診、提請在地醫療團隊協助，向受試者進行檢測及施予介入
- ( ) 2. 美國及歐盟等重要機構，逐漸重視運用真實世界證據(real-world evidence, RWE)充當新藥物上市核可的依據，請問以下關於 RWE 的敘述何者正確？
- (A) 分散式臨床試驗不符合 RWE 理念的一種試驗設計
  - (B) RWE 可以全然取代傳統式臨床試驗的數據及分析，成為新藥品上市核可的唯一依據，因為其更貼合實際的臨床情境
  - (C) RWE 的產生是由真實世界數據(real-world data)分析而來，其來源可以來自電子病歷、病患居家生理監測資料等
  - (D) 目前國內並沒有針對 RWE 的指引，僅有國外指引可參考
- ( ) 3. 針對徵求參與分散式臨床試驗之受試者，電子知情同意書(eICF)的敘述，以下何者正確？
- (A) 知情同意書的內容不必符合醫療法、人體試驗法、藥品臨床試驗受試者招募原則等規定
  - (B) 徵求電子同意書符合我國電子簽章法規定
  - (C) 當研究人員收到受試者的電子同意書後，即無需再確認受試者的身分
  - (D) 電子同意書必然可減少執行試驗的時間及金錢成本
- ( ) 4. 採用電子形式蒐集研究資料會產生受試者隱私外洩疑慮，下列敘述何者錯誤？
- (A) 將研究資料採全面匿名化足以保障受試者的隱私
  - (B) 嚴格限制誰有審視受試者不良反應通報資料的權限，可降低隱私外洩風險
  - (C) 若使用視訊或影音收集研究資料，有可能蒐集到非受試者(如同住家人)的資訊
  - (D) 試驗若使用電子平台進行資料蒐集，僅讓受試者閱讀隱私政策與使用條款(privacy policies and terms of use)不足以保障其隱私
- ( ) 5. 在招募受試者參與分散式臨床試驗時，會產生招募條件是否符合公平挑選考量，以下敘述何者錯誤？
- (A) 現代人使用手機及網路現象非常普遍，能完全避免受試者代表性不足(under-represented)或被過度代表(over-represented)
  - (B) 因分散式臨床試驗降低參與試驗門檻，可能會使本來就有意參與研究的受試者更傾向參與試驗，影響試驗樣本之代表性
  - (C) 當研究人員過度強調招募某個特徵(例如特定年齡、性別等)的受試者時，會導致其他特徵出現代表性不足或被過度代表的狀況
  - (D) 只通過社群媒體進行招募會加劇某些數位熟識度(digital proficiency)較低者參與試驗



# 醫療品質課程通訊繼續教育測驗題

請閱讀本刊「醫療品質專欄」文章，並回答下列問題：

§敬請於113年3月25日（下期電子期刊出來）以前線上作答，逾期將取消作答連結。

- ( ) 1. 使用分數量表評估病人口渴程度，請問當分數為幾分時建議提供口渴緩解措施？
- (A) >2 分
  - (B) ≥3 分
  - (C) ≥4 分
  - (D) >5 分
- ( ) 2. 全身麻醉術後病人有許多可預期的不適反應，請問口渴不適發生率排不適反應中的第幾名？
- (A) 第 1 名
  - (B) 第 2 名
  - (C) 第 3 名
  - (D) 第 4 名
- ( ) 3. 口渴緩解措施可選用下列哪類方式？
- (A) 用冷
  - (B) 用酸
  - (C) 用辣
  - (D) 用熱
- ( ) 4. 本篇品質改善專案中，為讓提升查檢表熟悉度故採用 TASTE 口訣，下列何者為非？
- (A) T 為 timing 與 treatment
  - (B) A 為 alert
  - (C) S 為 suction
  - (D) E 為 evaluate
- ( ) 5. 依據本篇決策矩陣分析表，選定項目不包含下列哪項？
- (A) 訂定麻醉術後口渴評估工具
  - (B) 訂定麻醉術後口渴評估與處置流程
  - (C) 口渴程度≥4 分之案例分析與回饋
  - (D) 添購口腔保濕凝膠

# 醫學專業課程通訊繼續教育測驗題

請閱讀本刊「特輯」文章，並回答下列問題：

§敬請於113年3月25日（下期電子期刊出來）以前線上作答，逾期將取消作答連結。

- ( ) 1. 下列有關癢覺和痛覺的敘述中，何者正確？  
(A) 具有共同的最終反應  
(B) 都是保護感覺  
(C) 具有相同的受體  
(D) 具有不同的神經傳導路徑
- ( ) 2. 以啮齒類動物做研究，認為癢覺的神經路徑包括三個成分，何者除外？  
(A) 感覺成分  
(B) 動作成分  
(C) 動機成分(motivational component)  
(D) 情緒成分
- ( ) 3. 組織胺型受體是何種感覺的受體？  
(A) 痛覺  
(B) 癢覺  
(C) 溫度覺  
(D) 體位覺
- ( ) 4. 目前認為負責傳遞相關感覺的神經纖維主要為何？  
(A) A $\alpha$  神經纖維和 B 神經纖維  
(B) A $\beta$  神經纖維和 C 神經纖維  
(C) A $\gamma$  神經纖維和 B 神經纖維  
(D) A $\delta$  神經纖維和 C 神經纖維
- ( ) 5. 有關尿毒性搔癢症發生率，約為血液透析患者的比例為何？  
(A) 5%-10%  
(B) 10%-20%  
(C) 20%-50%  
(D) 55%-70%
- ( ) 6. 有關尿毒性搔癢症的治療，何者不正確？  
(A) 足量透析  
(B) 適當的皮膚照護  
(C) 外用和口服藥物  
(D) 紫外線 C 光光線治療

- ( ) 7. 有關小分子藥物(JAK 抑制劑)的敘述，何者不正確？  
(A) baricitinib(Olumiant®)，口服，抑制 JAK 1 和 JAK 2  
(B) Upadacitinib(Rinvoq®)，口服，選擇性抑制 JAK 1  
(C) abrocitinib(Cibinqo®)，口服，選擇性抑制 JAK 1  
(D) ruxolitinib (Opzelura®)乳膏，外用，無選擇性抑制 JAK
- ( ) 8. 慢性癢的定義為何，以下何者正確？  
(A) 超過 3 週以上  
(B) 超過 6 週以上  
(C) 超過 12 週以上  
(D) 超過 24 週以上
- ( ) 9. 有關組織胺的敘述，何者不正確？  
(A) 一種誘發搔癢的因子，即被稱作「致癢原」  
(B) 主要由肥大細胞和嗜鹼性粒細胞釋放  
(C) 活化各種組織胺受體都可產生癢感  
(D) 蕁麻疹致癢作用與組織胺 H1R 受體有關
- ( ) 10. 有關非組織胺依賴型癢感，蛋白酶 PAR (protease and protease-activated receptors)受體中，主要參與癢感的成員為以下何者？  
(A) PAR1  
(B) PAR2  
(C) PAR3  
(D) PAR4

# 「台灣醫學」投稿簡則

2023.07.25 更新

- 一. 凡與醫學相關之學術論著：包括綜說 (限邀稿)、原著、病例報告、專題報導，均為本誌刊載之對象，但以未同時投稿於其它雜誌者為限。
- 二. 人體試驗、人類研究(若涉及檢體採集與使用)必須有倫理委員會之同意，動物試驗必須有動物委員會之同意。研究對象基於人權保護，需經 IRB (Institutional Review Board) 或 CRB (Community Review Board) 核准。此外文末必須註明是否有接受任何來源之贊助 (financial disclosure)，以及利益衝突 (conflict of interest) 等。
- 三. 凡投稿經同儕匿名審查及編輯委員會同意登載於本誌之著作，其著作財產權溯及投稿時移轉予台灣醫學會所有；除商得本誌編輯委員會同意外，不得轉載於其它雜誌。惟著者仍保有集結出版、教學及個人網站等無償使用之權利。
- 四. 投稿時，請同時附上致本誌申請投稿聲明書，表明投稿本誌之意願及其刊登方式 (但最後之刊登方式，由本誌編輯委員會決定)，並附函說明所有著者均曾過目並簽名同意。
- 五. 引用他人之表格 (table) 或圖示 (figure) 務必徵得著作權所有人同意，否則該圖表不予刊登。若使用已發表的圖片表達概念者，作者需重新製作附圖且避免侵犯版權，必要時作者必須簽結必要文件，以負完全法律責任。
- 六. 校正請著者負責至第 2 校為止，每次校正請於 3 日內送回本會，並不得更改原文。
- 七. 揭載費用：臺灣醫學會會員 10 頁 (包含 10 頁) 以內免費，非會員 6 頁 (包含 6 頁) 以內免費，超過頁數的出版費用，一概由著者自行負擔，每頁 1,200 元。若作者需抽印本，請務必於文章校對時言明，依份數酌收抽印本印刷費。
- 八. 惠稿請將紙本 2 份及電子檔，寄送『100 台北市中正區常德街一號景福館 3 樓，台灣醫學編輯委員會收』或直接於本會網站做線上投稿，網址如下：[http://www.fma.org.tw/cont\\_fma.html](http://www.fma.org.tw/cont_fma.html)。

## 稿件格式

- 一. 論文長度與格式
  - (一) 文章請盡量精簡。原著論文，內文 (不含參考文獻) 以 8,000 字以內為原則，圖表以 8 個或以下為原則；病例報告之論文，內文 (不含參考文獻) 以 4,000 字以內為原則，圖表以 4 個或以下為原則；專題報導之論文，內文 (不含參考文獻) 以 6,000 字以內為原則，照片與圖表以 1 至 2 張為原則。
  - (二) 原著論文按：中文摘要、前言、材料 (或研究對象) 與方法、結果、討論、致謝、聲明、參考文獻、附表、圖片及英文摘要順序撰寫。病例報告則按：中文摘要、前言、病例、討論、參考文獻、附表、圖片及英文摘要順序撰寫。綜說及專題報導不必按此格式撰寫，但必須列出參考文獻，所有投稿文章皆須附英文摘要。
  - (三) 稿件請按下列順序分頁繕打：
    1. 第一頁：中、英文之題目、姓名、單位、簡題、通訊作者連絡人之姓名、地址、電話號碼及 E-mail。
    2. 第二頁：中文摘要，簡單扼要但能完整呈現文章內容，不得超過 300 字及至多 6 個關鍵詞。
    3. 第三頁以後：依序為本文、致謝、聲明、參考文獻、附表、圖片及說明。



4. 最後一頁：英文摘要需與中文摘要對照翻譯，且提供與中文對照之英文關鍵詞。

## 二. 格式範例說明

(一) 原稿請使用A4紙張12號字型，一律隔行 (double space) 繕打，上下邊界3公分，左右邊界2.5公分，並請編頁碼。

(二) 著者、單位 (科系) 其名稱書寫形式如下：

中文例：林欣穎<sup>1</sup> 楊榮森<sup>1,2</sup>

英文例：Shin-Yiing Lin<sup>1</sup>, Rong-Sen Yang<sup>1,2</sup>

(三) 著者工作單位排列方式：

中文例：<sup>1</sup>臺大醫院骨科部，<sup>2</sup>臺大醫學院骨科

英文例：<sup>1</sup>Department of Orthopedic Surgery, National Taiwan University Hospital;

<sup>2</sup>Department of Orthopedic Surgery, Medical College, National Taiwan University, Taipei, Taiwan

(四) 通訊資料：

中文例：通訊作者聯絡處：楊榮森，臺大醫院骨科部，台北市中正區中山南路7號。

E-mail: rsyang@ntuh.gov.tw

英文例：Address correspondence to: Rong-Sen Yang, Department of Orthopedic Surgery, National Taiwan University Hospital, No.7, Chung Shan S. Rd., Zhongzheng Dist., Taipei, Taiwan. E-mail: rsyang@ntuh.gov.tw

## 三. 數字與符號

(一) 文中若有外文，除專有名詞外，開頭一律小寫。

(二) 若有英文縮寫，請於第1次全文寫出，之後用縮寫即可。

(三) 文內之標號請依一、(一)、1、(1)、A.....方式書寫，並標示清楚。

(四) 凡數字應用阿拉伯數字書寫。度量衡單位應使用國際單位系統符號，即 cm、mm、 $\mu\text{m}$ 、L、dL、mL、 $\mu\text{L}$ 、kg、g、mg、 $\mu\text{g}$ 、ng、pg、kcal、37°C、msec、 $\text{mm}^3$ 、%等。又物質分子量用 mol，濃度用 mol/L 或 M，亦可用 mg/100mL 或 mg/dL。吸光率波長，(absorption wave) 以  $\mu\text{m}$  表示，放射能單位 Curie 用 Ci，振率單位用 Hz。原子量寫在符號之左上方，例如：<sup>23</sup>P、<sup>14</sup>C、[T-<sup>14</sup>C] acetic acid。其它符號簡寫應參考 IUPAC-IUB Document NO.1 (Arch Biochem Biophys 1966;115:1-12)。藥品原則以學名表示，不使用商品名。

(五) 統計符號，例：*p* value, *r* value, *t* value 均以小寫斜體表示，當該數值有小於0時，小數點前面的0則不可以省略，樣本數統一小寫 *n*。

(六) 文章中某些文字可用通用之符號表示時，儘量簡略，例如 percentage 簡略為%，alpha 簡略為  $\alpha$  等。凡易於引起混淆者，儘量不用。

## 四. 圖、表格式

(一) 附表，每一表格需有一簡短標題，內容儘可能使用中文必要時得中、英文並列；表格中勿用縱線，橫線也儘可能避免。

(二) 圖片電子檔，解析度至少為300像素 (dpi)，圖片格式為JPG檔。圖說明以中文為限，儘量簡潔。

## 五. 參考文獻

(一) 綜說之參考文獻限60篇，原始論著之參考文獻限30篇，病例報告、專題報導限15篇，均需按照引用的先後順序排列。在文中引用處，以阿拉伯數字方括弧標示於引用之後，例 [1]、[2]...。

(二) 參考文獻的著者為3名或3名以下時需要全部列出，為4名以上時只列出前3名，其它著者以 et al (等) 代替，其各種情況之範例列於最後，文獻之簡寫請依照 Index Medicus 之型式。

# 參考文獻範例

## A. 雜誌及其他定期刊物

中文例 [著者姓名：題目。雜誌簡稱 年份；卷數：起訖頁數。]

1. 黃伯超、姜安娜：台北市中小學生體格調查及肥胖學生團體治療。台灣醫誌 1987;86:65-72。
2. 黃伯超、游素玲、林月美等：我國成年人性別年齡別身高別體重及過重與肥胖界定之探討。中華營誌 1992;17:157-72。

英文例 [英文原稿中引用的參考文獻，是雜誌或是期刊物，其簡稱應參照 Index Medicus 之型式]

1. Hsieh BS, Chen WY. Renal prostaglandin E in essential hypertension: studies in patients with suppressed rennin activity. J Formos Med Assoc 1981;80:575-81.(著者 3 名或 3 名以內時)
2. Hsien BS, Chang CC, Chen Fw, et al. Renal prostaglandin E in pheochromocytoma. J Formos Med Assoc 1984;83:821-7.
3. Kaplan NW. Coronary heart disease risk factors and anti-hypertensive drug selection. J Cardiovasc Pharmacol 1982;4(Suppl 2):186-35.(引用雜誌附冊時)
4. Anonymous. Neurovirulence of enterovirus 70 [Editorial]. Lancet 1982;1:373-4.(引用文獻之著者無記名時之例子)
5. Tada A, Hisada K, Suzuki T, et al. Volume measurement of intracranial hematoma by computed tomography. Neurol Surg (Tokyo)1981;9:251-6.[In Japanese; English abstract] (引用文獻本文非英文，但有英文摘要)

## B. 單行本 著者姓名：書名，版數。發行地名，出版社名，年號：引用部份起訖頁數。英文單行本的書名。除介系詞及冠詞外，第一字需以大寫打字。

中文例 洪祖培：臨床癲癇學(修訂本)，當代醫學大庫第三冊。臺北，橘井文化事業，1983:17-25。

英文例 Plum F, Posner JB: Diagnosis of Stupor and Coma, 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia, Davis, 1980:132-3.

## C. 引用文獻來自另有編輯者之單行本或叢書者—有關文章的著者姓名：題目。編輯者姓名，書名，版數（卷數），出版地名，出版社名，年號：起訖頁數。

1. Levinsky NG: Fluid and electrolytes. In: Thorn GW, Adams RD, Braunwald E, Isselbacher K, Petersdorf RG, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine, 8th ed. New York, McGraw-Hill, 1977:364-75.
2. Kurland LT: The epidemiologic characteristics of multiple sclerosis. In: Vinken PJ, Bruyn GW, eds. Handbook of Clinical Neurology, vol 9. "Multiple Sclerosis and Other Demyelinating Diseases". Amsterdam, North-Holland, 1970:63-84.

## D. 其他刊物依照下列各種例子打字。

1. 行政院衛生署：臺灣地區癌症登記調查報告。臺北，衛生署，1986。
2. 王榮德：流行病學方法論。第三版。臺北，臺大醫學院出版委員會，1991:71-4。
3. Adams JH: Central pontine myelinolysis. In: Proceedings of the 4th International Congress of Neuropathology, 1961. Munich; vol 3. Stuttgart, Thieme, 1962:303-8. (學會特刊中之原著文章)
4. Hung TP, Chiang TR: Multiple sclerosis in Taiwan: clinical, electrophysiological and epidemiological studies [Abstract]. 6th Asian and Oceanian Congress of Neurology, 1983. Taipei. Hong Kong, Excerpta Medica, Asia Pacific Congress Series No 22, 1983:28. (學會摘要專輯中之摘要)
5. Cairns RB: Infrared spectroscopic studies of solid oxygen [Dissertation]. Berkeley, California, University of California, 1965. 156p (學位論文；156p 指此論文之總頁數)
6. Eastman Kodak Company. Eastman Organic Chemicals. Rochester NY, Catalog No 49, 1977. 187p (公司或廠商之刊物或說明書，摘錄等。187p 是指該刊物之總頁數)
7. Accrediation Council for Graduate Education: ACGME Outcome Project.2005. <http://www.acgme.org/outcome/> Accessed Mach 30, 2014 (電子文獻與資料)

# 『台灣醫學』雜誌申請投稿聲明書

一、本人（等）擬以下列題目：原著，病例報告，專題報導，繼續教育型式刊登，申請投稿於「台灣醫學」雜誌。

題目：「」

二、本篇過去未曾發表於其他雜誌，且同意在貴雜誌接受審查期間及接受刊登後，不投刊其他雜誌；同時遵守貴雜誌投稿規則，如違背願受貴誌編輯委員會裁決處理。

三、本篇列名之著者皆為實際參與研究及撰述，並能擔負修改、校對與審查者討論之工作；投稿前所有簽名著者均仔細過目並同意論文之內容及結論。  
（列為著者之原則，請參閱臺灣醫學會雜誌 1988,vol.87,No.2，“如何寫作者欄和致謝欄”一文）

四、本篇論文已參閱投稿規則及參考文獻撰述。

特此聲明

所有著者（依著者順序簽章）附屬單位

日期