

New Strategies for the Treatment of Post-traumatic Stress Disorders

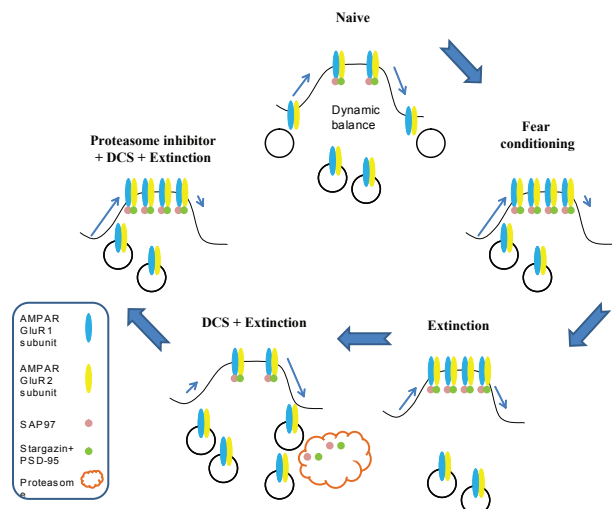
· 簡伯武

許多人在遭逢重大的變故之後，心理受到重創而產生「創傷後壓力症候群」（post-traumatic stress disorder，簡稱PTSD），它發生的原因可能是個人親身或間接所經歷的事件，通常會在創傷事件發生的三個月內出現，但也可能在事發後數個月至數年間延遲發作。在美國精神醫學會出版的精神疾病診斷與統計手冊第四版（DSM-IV，1994）中指出，當一個人經歷極度的創傷壓力事件而且持續出現害怕、無助感、或恐怖感的反應，隨後伴隨以下三大類症狀，包括：此創傷壓力事件經由夢境或回憶持續被再度經驗、對創傷相關的刺激產生逃避反應及對一般的反應麻木，與持續警覺性的升高，即可定義為創傷後壓力症候群。Exposure Therapy（情境暴露法）是初期心理治療的一種選擇，幫助當事人能夠去面對與壓力事件有關的人、事、物、情境或情緒，以及種種會引起當事人有強烈情緒反應的事件，其中的In vivo Exposure（現場暴露法）乃將當事人重複暴露於真實的恐懼情境中，雖然這些情境是沒有傷害性且安全的，但是因為當事人將此情境和強烈的恐懼相聯結，讓他們會去逃避相似的情境。因此讓當事人長期處於此情境下，讓他們不會去逃避也漸漸知道其實並不可怕，可以去面對這些使他們恐懼的情境。因此我們在實驗上的設計採用古典恐懼制約（classical fear conditioning）將條件與非條件刺激連結做為研究創傷後壓力症候群相關之機制與焦慮失調的動物模式。並在產生恐懼記憶且固化後的24小時，重複給予條件刺激（CS），以動物實驗模擬暴露性治療法而達到相較於先前害怕反應降低的結果，即恐懼記憶消除模式（extinction training）。

許多實驗證據顯示，大腦杏仁核體對於恐



懼記憶的表現及誘發扮演著重要角色。麩氨酸受體（glutamate receptor）媒介了主要的快速突觸傳導及突觸間的信號傳遞。而其中的AMPA receptor則在神經細胞突觸的動態平衡，與突觸間神經電生理信號的增強或減弱有非常密切的相關性。包含有GluR1/2次體的AMPA receptor在神經細胞膜上的表現與突觸活性有密切相關性，在神經細胞接受興奮性刺激傳入時，這類受



體會移到細胞膜上。我們利用細胞膜蛋白質標定法及粹取突觸神經體 (synaptoneurosome)，發現大鼠經過恐懼訓練之後，杏仁核體細胞膜及突觸中GluR1次體的表現有明顯增加的趨勢。此現象可被NMDA receptor拮抗劑 (D-APV)，PI-3 kinase抑制劑 (wortmannin)，MEK抑制劑 (U0126)，蛋白質合成抑制劑 (anisomycin) 所消滅。我們首先發現若在記憶消除訓練執行前將NMDA receptor glycine-binding site的部分致效劑D-cycloserine (DCS) 投入大腦兩側的杏仁核腦區 (amygdala)，可抑制原本伴隨恐懼記憶增加的突觸表面AMPA receptor GluR1與GluR2次體，並進而抑制恐懼記憶產生。在接下來進行的離體實驗裡，我們以細胞表面蛋白標定方式 (LC form biotin-labeling) 標定位於突觸表面之GluR1與GluR2次體，發現原本單獨投予N-methyl-D-aspartate (NMDA) 至杏仁核區腦薄片無法造成杏仁核區神經細胞產生長期去增益現象 (long-term depression; LTD) 與突觸表面GluR1與GluR2次體減少的濃度，在DCS的合併投予下則可成功的產生。並以細胞內面蛋白標定方式 (S-S form biotin-labeling) 標定位於突觸裡面之GluR1與GluR2次體，證明在NMDA與DCS合併投予下，可成功的使原本位於突觸表面GluR1與GluR2次體移入突觸內面 (trafficking)。另一方面，在離體實驗中也發現，高頻電刺激 (TS) 能增加杏仁核體腦薄片突觸表面GluR1與GluR2次體的表現，但若在高頻電刺激 (TS) 處理後的1小時，此時所誘導出的長期增益現象已達到固化，則處理低頻電刺激 (LFS) 則無法消除此現象，但若在低頻電刺激 (LFS) 處理前5分鐘合併投與DCS，則原本因高頻電刺激 (TS) 而增加的突觸表面GluR1與GluR2次體可被抑制，但此種抑制情形可在proteasome抑制劑的投予之下達到逆轉。而以細胞內面蛋白標定方式可觀察到突觸內面的GluR1與GluR2次體會在DCS與低頻電刺激 (LFS) 的合併處理下增加，也同樣在proteasome抑制劑的投予之下達到逆轉。經由標定細胞表面與內面的兩種方式證明：在DCS與低頻電刺

激 (LFS) 合併處理下，原本先前因高頻電刺激 (TS) 而增加的突觸表面GluR1與GluR2次體會移入突觸內面 (trafficking)。另外，SAP97與PSD-95這兩種蛋白質均參與了幫助AMPA由膜內正確且穩固的結合至突觸上並產生功能的過程，雖然現在深入的分子機制尚未被完全探討及了解，目前可以知道的是，SAP97直接的連結在突觸上AMPA GluR1次體，而PSD-95則是間接的透過stargazin於其他的一些調控蛋白與AMPA連接，在先前的報導中指出：在基因轉殖的神經細胞中若將SAP97與PSD-95過度表現，則可使得AMPA GluR1次體移至突觸表面，相反的，若以RNA干擾技術減少內生性的SAP97與PSD-95則可抑制AMPA的突觸表現及傳送，顯示SAP97與PSD-95在幫助AMPA的突觸表現與穩定功能上所扮演的重要性。而接下來在離體實驗裡，高頻電刺激 (TS) 同樣能增加杏仁核體腦薄片SAP97與PSD-95的表現，並在低頻電刺激 (LFS) 處理前5分鐘合併投予DCS，則原本因高頻電刺激 (TS) 而增加的SAP97與PSD-95可被抑制，但此種抑制情形可在proteasome抑制劑的投予之下達到逆轉。接著在活體動物實驗裡，原本在杏仁核腦區投予DCS所造成的刺激恐懼記憶消除與突觸表面GluR1與GluR2次體的降低同樣可在proteasome抑制劑的投予之下達到逆轉的作用。此外，文獻指出NMDAR glycine-binding site的部分致效劑與相鄰NMDAR的glycine transporter其抑制劑均可對NMDAR達到關鍵性的調控，因此接下來將上述實驗中的NMDAR glycine-binding site部分致效劑DCS以glycine transporter的抑制劑 (NFPS;ALX-5407) 置換。結果發現GlyT1抑制劑可達到與glycineB部分致效劑相同的作用。以上結果證明D-cycloserine與NFPS所增強的記憶消除與逆轉突觸表面AMPA接受體GluR1與GluR2次體增加情形可能是透過刺激AMPA接受體的胞飲作用 (endocytosis) 而產生，而此種作用可能與ubiquitin-proteasome system的調控有關。

在這一連串的實驗裡，以離體與動物活體

的方式雙重證明了NMDA glycineB部分致效劑與GlyT1抑制劑的在杏仁核腦區神經細胞上所產生的平行一致現象，並分別以細胞內外標定的方式以兩個方向的觀點證明了AMPA trafficking的理論。

條件恐懼的反應會隨著只給燈光而沒有電擊而逐漸消失，此現象稱之為記憶之消除（extinction），然目前所有的證據均認為記憶之消失並非記憶的訊息被擦掉（erasure），而是由前腦傳來抑制性的信號抑制原來記憶的表現。因此一般受重大災難或不幸打擊以致引起恐

懼的病人，雖然精神科醫師用exposure therapy，還是不能完全根除藏在心裡的恐懼。我們使用D-cycloserine配上只給燈光之訓練，發現可以完全消除恐懼訓練所引起突觸間GluR1與GluR2增加之現象，此結果顯示記憶之信號在某種情況可以被擦掉。

《作者為第21屆畢業系友，現任國立成功大學醫學院副院長、成大講座教授、基礎醫學研究所教授，本文轉載自國家衛生研究院電子報第215期》

mecA基因檢測對金黃色葡萄球菌菌血症治療之影響

· 林淑文

自從2003年SARS（Severe acute respiratory syndrome）大流行之後，感染科在台灣突然變成了『顯學』，我當時雖然在美國密西根大學附設醫院（University of Michigan Health Systems）接受一般住院藥師（pharmacy practice resident）的訓練，卻從報章雜誌、親朋好友處感受到台灣的緊張氣氛，也前後寄了幾箱N-95口罩回來。第二年，這個事件更間接成為我申請感染專科住院藥師（specialty resident in Infectious Diseases）訓練的一大推手。一年的感染科住院藥師訓練是以臨床實習為主，兼顧教學、研究、及藥師例行工作。以下便是我的研究計畫—mecA基因檢測對金黃色葡萄球菌菌血症（*Staphylococcus aureus* bacteremia, SAB）治療之影響，剛好藉此機會和大家分享。

金黃色葡萄球菌可導致多種感染症，由食物中毒、蜂窩性組織炎（cellulitis），到菌血症、骨髓炎（osteomyelitis）、心內膜炎（endocarditis）都有可能。以SAB為例，若不以抗生素治療，病患死亡率可高達百分之八十

以上。美國疾病管制局（Centers for Diseases Control and Prevention）統計抗藥性金黃色葡萄球菌（methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA）佔院內感染致病菌的百分比自1995年的43%上升至2000的55.3%。由於MRSA感染症在美國日益普及，對β-內酰胺類（β-lactams）抗生素又有高度抗藥性，一旦臨床上懷疑病人有SAB，萬古黴素（vancomycin）通常是經驗性治療（empirical therapy）的第一線用藥。

與非抗藥性金黃色葡萄球菌（methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*, MSSA）相比，MRSA的染色體上多了一個mecA基因。mecA基因是葡萄球菌屬特有的，其存在導致MRSA製造異質青黴素類結合蛋白質（altered penicillin-binding protein）。菌內正常的青黴素類結合蛋白質（PBP）非常容易與β-內酰胺類抗生素結合，使細胞壁的生成受阻，進而造成殺菌作用。但是異質PBP則使MRSA對所有β-內酰胺類抗生素（包括青黴素類（penicillins）、頭孢菌素類（cephalosporins）、碳青黴烯類（carbapenems）

抗生素)都產生抗藥性,可用的藥就屈指可數了。

臨床上治療MSSA的首選藥物為 β -內酰胺類抗生素,而MRSA則為萬古黴素。萬古黴素雖然在藥理上可治療MSSA和MRSA,實驗室及臨床研究卻都發現其殺菌作用不如 β -內酰胺類抗生素迅速,清除血中細菌的速度也較緩慢,除非病患對 β -內酰胺類抗生素過敏或曾有嚴重不良反應,一般盡量避免用萬古黴素治療MSSA。若治療SAB時使用抗生素不當(例如:以 β -內酰胺類抗生素治療MRSA,萬古黴素治療MSSA),臨床研究證明病患的併發症及死亡率都會增加。雖然大家都知道適當且迅速地給予抗生素是治療成功的關鍵,但由於金黃色葡萄球菌的抗藥性接近50%,經驗不足的醫師很可能會『猜錯』經驗性治療抗生素!不過只要醫師有依照金黃色葡萄球菌對抗生素之感受性及時調整經驗性治療用藥—研究報告指出若在血液中發現金黃色葡萄球菌44.75小時內調整抗生素處方,感染症致死率及住院天數仍低於處方未經調整的病患。然而,一般醫院的細菌檢驗室需要三至四天以上的時間才能辨識菌種及完成抗生素之感受性報告,抗生素調整的黃金時間就不幸錯過了!

在我接受住院藥師訓練時,我的臨床指導藥師(preceptor)發現我們醫院的細菌檢驗室固定在細菌培養及抗生素感受性檢驗之前測試所有的金黃色葡萄球菌*mecA*基因,以便早期篩檢出MRSA。雖然細菌檢驗室可早期報告這項結果並加以註解,但大部分臨床醫師仍不瞭解*mecA*基因測試的意義及應用,不僅浪費細菌檢驗室的人力及資源,延誤治療時機,更造成萬古黴素的過度使用、及延長不必要的療程。因此我們藥劑部和細菌檢驗室合作,計畫以一位感染科臨床藥師(或住院藥師)提醒醫師*mecA*基因測試的結果,並在黃金時間44.75小時之前協助其選擇適當的抗生素及完成給藥。由於我只有一年的時間完成此研究,我們決定先以回溯性瞭解臨床醫師調整SAB病患抗生素使用的時機(第一期),再進行

三個月的藥師介入(第二期),以比較是否藥師介入能促進及提前抗生素正確使用的時間。此研究並未分析SAB治療結果也是因為時間及人力的限制。

本研究納入所有罹患SAB且有*mecA*基因檢驗報告的住院病患,但排除下列病患:(1)病患在抗生素感受性報告之前出院或死亡,及(2)*mecA*基因檢驗報告和抗生素感受性初步報告同時產生(只發生在星期一,因週日不進行*mecA*基因檢驗)。在藥師介入期間,細菌檢驗室完成*mecA*基因檢驗後通知藥師,藥師再以電子病歷評估病患情況,與臨床醫師討論後調整抗生素的使用。由於*mecA*基因是MRSA特有的,*mecA*基因檢驗報告的正確度幾乎是百分之百,在抗生素感受性初步報告之前調整抗生素不僅不會危害病患狀況,反而可以加速抗生素的正確使用。

在九個月的收案期間,我們追蹤了106位罹患SAB的住院病人(包括因SAB入院或發生SAB院內感染),其平均年齡為42歲(包含八位兒童)。當他們的血液檢體中發現有金黃色葡萄球菌後,平均29小時內可得到*mecA*基因檢驗報告,而抗生素感受性初步報告及最後結果報告則在第40及99小時才完成。

這106位病患中,有54位需要依*mecA*基因檢驗報告調整經驗性治療抗生素。其中36位在第一期回溯性研究期間,18位在第二期藥師介入期間。比較第一、二期抗生素調整時機(或適當抗生素的開始時機),我們發現在第一期,六成以上發生在抗生素感受性初步及最後結果報告之間,約是血液檢體中發現金黃色葡萄球菌後65小時(錯過了黃金時間44.75小時);第二期時,抗生素調整時機(或適當抗生素的開始時機)平均提前到39小時($p=0.005$)—發生在*mecA*基因檢驗報告與抗生素感受性初步報告之間,且比黃金時間更早了數個小時。

研究計畫期間,SAB病患最常用的經驗性治療抗生素是萬古黴素,其次是頭孢菌素

類、內酰胺類抗生素與內酰胺黴抑制劑複方製劑（ β -lactam antibiotic/ β -lactamase inhibitor combination）。若病患的經驗性治療抗生素需依 *mecA* 基因檢驗報告做調整，醫師接受藥師建議更改處方的比例接近九成。治療抗生素最常改成 nafcillin（與苯唑青黴素 oxacillin 同類）、頭孢菌素類、內酰胺類抗生素與內酰胺黴抑制劑複方製劑、及萬古黴素。

其中有一位洗腎病人的情況特別值得一提：他在研究期間因 MSSA 菌血症入院兩次，第一次入院在本研究第一期期間，是以萬古黴素治療（因其給藥方便性，可在洗腎後給予），但兩個月後再度因 SAB 入院，適逢第二期藥師介入期間，我們與感染科照會醫師均建議改用 nafcillin。此病患在改藥後即出院失聯，但在研究計畫結束之前並未再度入院。兩年後，杜克大學附設醫學中心（Duke University Medical Center）發表追蹤 123 位感染 MSSA 菌血症洗腎病人的結果，發現使用 cefazolin（第一代頭孢菌素類抗生素）的治療效果比萬古黴素好（治療失敗率：cefazolin：13%，萬古黴素：31.2%； $p=0.02$ ）。這篇論文並提供 cefazolin 在洗腎病人的建議劑量。我離開密大醫院之後，這項藥師根據 *mecA* 基因檢驗報告提供介入服務擴展為每位臨床藥師的基本工作（不只是限於感染科藥師），造福更多住院病患。

參考文獻

1. Chambers HF. Methicillin resistance in staphylococci: molecular and biochemical basis and clinical implications. *Clinical Microbiology Review* 1997; 10: 781-91.
2. Tenover FC, Biddle JW, Lancaster MV. Increasing resistance to vancomycin and other glycopeptides in *Staphylococcus aureus*. *Emerging Infectious Diseases* 2001; 7: 327-32.
3. Valles J, Keon C, Alvarez-Lerma F. Nosocomial bacteremia in critically ill patients: a multicenter study evaluating epidemiology and prognosis. *Clinical Infectious Diseases* 1997; 24: 387-395.
4. Kollef MH, Sherman G, Ward S, et al. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 1999; 115: 462-74.
5. Leibovici L, Shraga I, Drucker M, et al. The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with bloodstream infection. *Journal of Internal Medicine* 1998; 244: 379-386.
6. Lodise TP, McKinnon PS, Swiderski L, et al. Outcomes analysis of delayed antibiotic treatment for hospital-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clinical Infectious Diseases* 2003; 36: 1418-1423.
7. Stryjewski ME, Szczech LA, Benjamin DK, et al. Use of vancomycin or first-generation cephalosporins for the treatment of hemodialysis-dependent patients with methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clinical Infectious Diseases* 2007; 44: 190-196.

（本篇作者為臨床藥學研究所新任教師，第40屆畢業系友）