學會消息公佈

台灣腦中風學會歡迎新會員加入！

凡台灣神經學會醫師會員，預先繳交台灣腦中風學會入會費和今年常年會費共計 3000 元整者， 將於今年神經學會年會(地點:中國醫藥大學立夫教學大樓)，憑收據現場贈送一台市價 4500 元的心房顫動電子血壓計，即日起即可線上報名入會，報名網址：http://www.stroke.org.tw/member/member_join.asp

亦可於四月九日(六)、四月十日(日)在台灣神經學會年會的腦中風學會攤位上，現場報名。 贈品有限 、 意者從速。

註一：台灣腦中風學會 105 年年會，訂於 11 月 12、13 日兩天，於台北圓山飯店盛大舉行。
註二：為鼓勵年輕新血投入，歡迎 45 歲以下者，優先報名。

預繳入會費、常年會費 3000 元整請匯至下列帳戶，匯款完畢後請致電學會確認匯款成功。
戶名：台灣腦中風學會
銀行：新光銀行 城內分行
帳號：0842-10-000495-0

10.6318/STROKE2016.23.1.1

血管內血栓移除(endovascular thrombectomy)研究

恩主公醫院 朱海瑞醫師

2015 年幾個成功的血管內血栓移除(endovascular thrombectomy)研究發表，昭告急性梗塞型中風治療進入一個全新的時代，台灣現階段的血管內治療情況如何? 未來要怎麼因應發展?相信應會是近年神經醫學領域非常重要的議題。

根據回溯性分析台大醫院接受血管內血栓移除個案，自 2014 年 9 月到 2015 年 10 月間，使用新一代取栓設備(newest generation of devices)，共有 23 位病人接受血管內血栓移除(mean age 71.3 ± 12.3 years; 8 females)，其中內頸動脈阻塞者有 2 位，中大腦動脈 18 位，基底動脈 3 位。20 位前循環中風患者平均 NIHSS 分數是 19.0±5.8，3 位後循環中風患者平均 NIHSS 分數是 16.7±17.6；其中 15 人(65.2%)有接受靜脈 tPA 治療。前循環病患發作至鼠蹊穿刺平均時間是 176.3±61.6 分鐘，鼠蹊穿刺至血管重新開通(recanalization)平均時間是 36.4±18.7 分鐘。15 人(65.2%)成功開通血管(TICI 2b or C)，沒有病患產生具症狀的顱內出血(symptomatic hemorrhagic transformation)。前循環病患有 9 人(50%)，後循環病患有 1 人(33.3%)三個月後有良好預後(mRS≦2)。

這些資料顯示，台灣的血管內血栓移除符合國際臨床研究的結果，具足夠的安全性與有效性。未來需要更大規模的研究來持續驗證、比較與西方人的異同之處，以提供更符合國人的個案篩選、轉介及治療標準。

10.6318/STROKE2016.23.1.2

顱內硬腦膜動靜脈廔管併發重積性癲癇之個案經驗分享

恩主公醫院 李君右 醫師

一名 49 歲男性因為突發的全面抽搐型重積性癲癇(generalized convulsive status epilepticus)被送至急診室，在一般鎮靜劑與 Phenytoin 治療皆無效之下，患者被插了管，在持續輸注 Midazolam 之下送進加護病房，幾個鐘頭後臨床上之劇烈抽搐才漸漸停歇。之後從家屬口中間接得知，患者過去僅有糖尿病病史並按時服藥控制，最近生活無明顯異狀，只是近幾個月，偶爾在爬樓梯時曾間歇地抱怨過左腳似乎有些使不上力。緊接著一連串抽血檢查並無異常，頭部電腦斷層檢查在顯影劑的幫忙下倒是明顯地指出病兆: Cognard 第四型顱內硬腦膜動靜脈廔管(Dural arteriovenous fistulas)。影像可見此廔管流入上矢狀竇並造成靜脈竇本身之管腔狹窄，除此之外還造成雙側大腦半球水腫及一些小出血點。經仔細評估後，神經放射科醫師以氣球擴張術撐開靜脈竇狹窄之位置，接著大部分廔管再以經動脈次全栓塞術處理。讓人欣慰的，經此治療後患者之癲癇得以控制，出院時可自行行走，意識清楚。

好景不常，出院兩個月後患者又因持續部分癲癇發作(epilepsia partialis continua)與四肢無力而送醫。電腦斷層檢查顯現出一些殘存的廔管，且上矢狀竇又再度變得狹窄。這次，神經放射科醫師盡可能地栓塞掉所有可見的廔管，並且在靜脈竇狹窄處置入支架。治療後癲癇再度獲得良好的控制，四肢無力之情形也迅速地恢復了，且在接下來近一年的影像追蹤已無廔管復發之情形。

回顧臨床文獻可知，顱內硬腦膜動靜脈廔管並不那麼常見，只佔所有顱內血管畸形不到 10%的比例[1]；其於病理學上之特色為腦膜動脈與腦膜靜脈或硬腦膜靜脈竇之間產生異常之直接連通[2]，造成靜脈高壓(venous hypetension)、硬腦膜靜脈竇血栓(cerebral venous sinus thrombosis)、腦壓上升、腦出血及靜脈型腦梗塞等臨床之症狀。其中有約 3~10%的患者會表現癲癇[2,3]，至於以重積性癲癇為表現者則更為少見。重積性癲癇有極高的致死率(約 16~39%)，本案例顯示血管內介入性治療與抗癲癇藥物對於控制顱內硬腦膜動靜脈廔管引起之重積性癲癇是同等地重要。

歸咎起來，顱內硬腦膜動靜脈廔管之所以會造成癲癇之發生，是由於其造成靜脈高壓，而這類病人有時又會合併硬腦膜靜脈竇血栓或狹窄，使得靜脈高壓進一步惡化。以學理來看，顱內硬腦膜動靜脈廔管與硬腦膜靜脈竇血栓可以互為因果，生生不息；一方面是硬腦膜靜脈竇血栓造成的慢性腦缺血會促進血管生成因子之表現，進而誘發不正常廔管之生成；另一方面顱內硬腦膜動靜脈廔管灌入靜脈竇之激流也可能造成靜脈竇之內皮受損，進而導致血栓之形成。本案例所使用的靜脈竇支架及廔管栓塞術就是要雙管齊下，以徹底解決靜脈高壓。

至於靜脈高壓又是如何導致癲癇呢?有動物實驗顯示靜脈高壓造成血液中的某些蛋白質成分外漏至腦實質中，進而誘發癲癇發生[4]；另一方面重積性癲癇也會使血腦屏障受損[5]，進一步讓更多蛋白質成分外漏，如此便可能產生一惡性循環，使得癲癇一發不可收拾。

總結來說，顱內硬腦膜動靜脈廔管雖然少見，在臨床上仍是重積性癲癇患者需要列入鑑別診斷之可能原因之一；電腦斷層或核磁共振影像可診斷出大部分的個案，而傳統的血管攝影在診斷及治療上也能提供極大的幫助；血管內介入性治療得以解決靜脈高壓之根源，在控制這類病人之癲癇發作上扮演了舉足輕重的腳色。

References

[1] Hacein-Bey L, Konstas AA, Pile-Spellman J. Natural history, current concepts, classification, factors impacting endovascular therapy, and pathophysiology of cerebral and spinal dural arteriovenous fistulas. Clin Neurol Neurosurg 2014;121:64-75.

[2] van Dijk JM, terBrugge KG, Willinsky RA, Wallace MC. Clinical course of cranial dural arteriovenous fistulas with long-term persistent cortical venous reflux. Stroke 2002;33:1233-6.

[3] Cognard C, Gobin YP, Pierot L, Bailly AL, Houdart E, Casasco A, Chiras J, Merland JJ. Cerebral dural arteriovenous fistulas: clinical and angiographic correlation with a revised classification of venous drainage. Radiology 1995;194:671-80.

[4] Seiffert E, Dreier JP, Ivens S, Bechmann I, Tomkins O, Heinemann U, Friedman A. Lasting blood-brain barrier disruption induces epileptic focus in the rat somatosensory cortex. J Neurosci 2004;24:7829-36.

[5] Correale J, Rabinowicz AL, Heck CN, Smith TD, Loskota WJ, DeGiorgio CM. Status epilepticus increases CSF levels of neuron-specific enolase and alters the blood-brain barrier. Neurology 1998;50:1388-91.

10.6318/STROKE2016.23.1.3

2015 年腦中風界精彩回顧--血管內侵入性治療的一年

翻譯: 恩主公醫院 李嵐忻 醫師

（本文翻譯自 Lancet Neurology 2016 年一月號：Stroke in 2015: the year of endovascular treatment. 作者：Keith W Muir）

長期以來，內頸動脈及中大腦動脈主幹等大血管阻塞引起的急性腦中風，即使經過最理想的內科治療下預後仍不佳。即便在靜脈注射血栓溶解劑（IV thrombolysis）的治療下，仍有近百分之二十五的患者死亡，近一半的患者終生殘疾。為此，我們亟需更好的治療於此影響病患甚鉅的疾病，而這樣的需求在過去十二個月以來一系列的指標性研究中獲得了回應。這些備受矚目且具決定性的研究成果將塑造急性腦中風照護及中風醫療網的未來。其餘的研究雖較不受矚目，但對於釐清何為住院中風患者的最適治療上有同等重要的貢獻。

血管內侵入性治療裝置是源於神經放射專家處理血管瘤及血管畸形的需求，其臨床上的治療效果於 2000 年代初期獲得證實。儘管這些裝置應用於急性腦中風患者血栓之破壞及取出的治療效益尚未被證實，但在許多醫療照護系統決定支付此項治療後，接受血管內侵入性治療的患者也逐年增加。然而在 2013 年包括 IMS-3, MR RESCURE, 以及 SYNTHESIS 一系列針對於急性腦中風之血管內侵入性治療的大型研究結果卻令人失望，探究其原因應是與較晚的治療起始時間、舊型治療裝置所帶來的較高的併發症、以及未經進階腦部灌流影像檢查篩選病人所導致。近來相關研究嘗試改善了這些缺點，其中最重要且最具象徵意義的是發表於 2014 年 10 月荷蘭 MR CLEAN 研究。在這個研究中，將五百位病人隨機分派到最佳內科治療（包括接受靜脈注射血栓溶解劑）組，以及內科治療加上動脈內血栓清除術（IA thrombectomy）組，結果顯示加上動脈內血栓清除術有顯著的治療效益。在他們所使用的治療方式下，大部分的病人接受了靜脈注射血栓溶解劑，動脈內血栓清除術為其附加治療；而他們所使用的血管內治療裝置為導管型血栓取出裝置（stent retriever），這項新型的裝置提供了較高的再灌流率、較短的手術時間、以及較低的併發症風險。

MR CLEAN 研究的結果對其後正在進行的研究產生了骨牌效應，每個研究都在停

下來審視自己的數據後前仆後繼地提前終止了研究，因為他們都在初步的結果分析中看到了壓倒性的治療效益。其中四個研究已經正式刊登了他們的結果（包括 ESCAPE、EXTEND-IA、SWIFT-Prime、以及 REEVASCAT），有兩個研究已在會議中發表（THRACE 以及 THERAPY），而 PISTE 研究結果則會在近期發表。總體來說，上述研究中所收治的對象皆為內頸動脈或中動腦動脈阻塞之患者；超過 85%的患者有接受立即的靜脈注射血栓溶解劑治療（平均發病至治療時間為 85 至 127 分鐘），並且有透過腦部及血管影像檢查確認梗塞中心為小範圍。極高比例的患者在經過動脈內血栓清除術後獲得了完全或接近完全的組織再灌流，他們多數使用了 stent retriever，而且多數在症狀發生六小時內獲得治療。將此顯著的治療效益經統計分析換算則顯示，每用此方式治療四至八位患者就有一位能恢復至完全的獨立功能。許多研究亦顯示死亡率獲得了空前的下降，以上結果提供了使用這些裝置治療急性腦中風的明確證據。

這些血栓清除術相關的研究值得進行後續個別的次分析以多研究結果的共同分析。但令人汗顏的是，這些重要的腦血管研究收案數屬中等規模，分析結果的效力不若每個動輒上千收案數的心臟血管血栓清除術相關研究來的夠力。目前這些研究個案數加總起來約兩千人，只有少數組別的次分析達到統計上的顯著意義，因此仍有許多問題尚待解決。但畢竟在未來實務上似乎也不可能在急性中風六小時內將病人作內科治療以及血管內治療的隨機分派試驗，我們所能擁有的經隨機分派的數據可能終將只有這些，這樣情況同樣也發生在二十年前，那個首次證實靜脈注射血栓溶解劑治療效益的研究發表的時候。

在針對醫療網配置的研究中則顯示，集中統籌分派病人至適當的救治機構的城市其施打靜脈注射血栓溶解劑的效果較佳，此模式應可同樣應用於實行血栓清除術上。但血栓清除術的實行最大阻礙來自於神經侵入性治療專家以及診斷性神經放射專責機構的短缺，除此之外，它比靜脈注射血栓溶解劑時期更需要完善的院內腦中風處理流程以獲得最佳的治療效益。

血栓溶解劑治療急性腦中風至 2015 年亦持續發展中。進行中的研究包括了拓展 alteplase 的治療範圍[註 1]，以及在不符合施打 alteplase 的病人中（例如發生時間不明

確的病人）尋找其他潛在更加的血栓溶解劑。過去曾以源於蝙蝠的重組胞漿素活化酶—desmoteplase 進行過拓展血栓溶解劑治療範圍的研究結果讓人失望，原因可能為收治了症狀發生至治療時間較長的患者，以及未經嚴格的影像篩選個案所致。

關於早期復健治療，AVERT 研究推翻了目前的治療準則，其研究結果顯示在中風發生 24 小時內的極早期復健治療與降低良好預後相關。這個反直覺的結果對於腦中風的照護上非常重要，因為自從十年前特隆赫姆[註 2]腦中風研究顯示早期復健治療能改善預後以來我們一直直覺地照這麼做。在 AVERT 研究中其實兩個組別從症狀發生至開始接受復健治療的時間差異並不大（「極早復健組」平均為 18.5 小時，對比於「依照目前治療準則組」平均為 22.4 小時），主要的差異在「極早復健組」有較高頻率與較長時間的復健治療。或許，這提醒了我們不是每個關於急性腦中風的照護都是越快越好。總結來說，去年對急性腦中風的治療來說是重大改變的一年。在中風急性發作初期，速度是決定獲得快速及全面再灌流的關鍵，我們將勢必改變醫療系統以因應這些嚴重中風病人複雜的醫療需求。但在經過急性期治療一切塵埃落定後，後續的復健治療則須以適當的進度來進行而勿操之過急。不論研究規模大小，不論研究結果是顯著差異或槓龜，當前的進步都是由此堆砌而成的。

註 1：Alteplase: 為 recombinant human tissue-type plasminogen activator. Alteplase 與 desmoteplase 皆為血栓溶解劑。

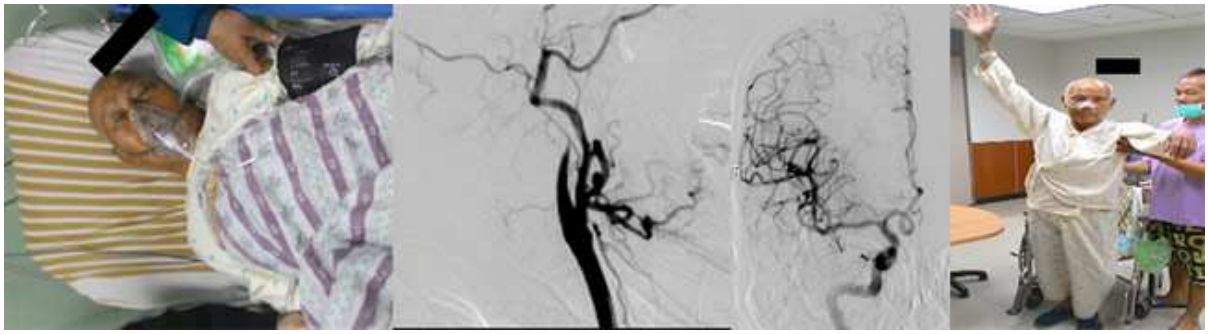
註 2：特隆赫姆（Trondheim）

10.6318/STROKE2016.23.1.4

分秒必爭的急性腦中風治療

林口長庚醫院 張健宏 醫師

郭〇發老先生，79 歲的老農夫，有高血壓病史但無規則服藥。儘管年事已高，還是維持每天下田工作的習慣，4/24 早上於家裡吃早餐時，突然意識不清併左邊肢體無力倒下，家人立即送本院急診就醫，因中風發病小於 3 小時，經神經內科醫師建議給予『靜脈血栓溶解劑 rt-PA』，注射後，立即進行腦部電腦斷層(CTA)檢查，發現右側內頸動脈及中大腦動脈嚴重阻塞，且病患腦中風症狀並無進步，甚至變得更嚴重。過去這樣病患僅能給予藥物治療，轉入加護病房持續觀察。所幸本院急性腦中風團隊醫療及時啟動，評估病患應進一步積極治療，於家屬同意下立即安排進行『介入性動脈機械取栓術』；於 30 分鐘內取出血栓，經過復健後，病患出院時，已可在輔具幫助下稍微行動，3 個月後的門診追蹤，病患左手僅有殘存輕度的活動不靈活，其他幾乎恢復正常，且已可回歸日常家庭生活中，甚至下田從事輕便農作。



『Time is Brain』and『Time lose is Brain lose』，中風最常見的是缺血性中風及出血性中風。過去國內外，僅發現在急性缺血性中風發病三小時內使用合成的組織胞漿素原活化劑（即所謂的 rt-PA），可增加病人 33%腦中風復原的機會；但一旦病人發病到確認評估時間超過 3 小時，即無法注射『靜脈血栓溶解劑 rt-PA』，只能採傳統藥物與復健治療。上述郭〇發老先生的成功治療，令已從事神經內科工作 10 餘年的我深感震撼，也更加積極投入此類治療，希望對中到重度腦中風患者提供最即時的治療。

過去數年前，醫師即不斷希望針對 8 小時內急性缺血性腦中風病人，以『介入性動脈溶栓術』給予更積極的治療，期望幫助中風病人，更快恢復缺失的肢體功能，進而回

歸家庭及社會；但有礙於當時器械的設備不夠精進，病人無法因此項治療得到比靜脈血栓溶解劑更好的治療效果，發展因而遲滯。2015 年起在世界知名雜誌-新英格蘭雜誌發表 5 篇以『介入性動脈機械取栓術』，解救大血管阻塞的急性缺血性腦中風病患，成效良好。衛福部健保署也於 2016 年 2 月 1 日，正式給付經支架輔助動脈取栓術，因此國內各大醫院也逐漸引進此技術，於急性腦中風發病 8 小時內，經醫師評估後，符合一定的特殊條件，就可進行『介入性動脈機械取栓術』手術，讓腦中風病人不再局限於黃金三小時的限制，使嚴重度高的腦中風病患，得到更好的治療。

10.6318/STROKE2016.23.1.5

抗血栓和抗凝血藥品與性功能

高雄長庚紀念醫院神經科、樹德科技大學人類性學研究所 陳偉熹

腦中風之盛行率在世界各國之間差異甚大，聯合國世界衛生組織推估平均為三千三百萬人之譜。這些腦中風事件約有一半是當年新發生的案例，且至少有一半以上的腦中風病友會併發不同程度的功能或認知障礙。更重要的是從文獻發現，腦中風病友的性喚起(sexual arousal)、性高潮(orgasm)、性頻繁度(sexual frequency)和性滿意度(sexual satisfaction)在腦中風事件後，分別減少 50%、50%、14%-68%和 42%-70%，在多年追蹤後約有一半的病友會恢復性功能。依據南倫敦腦中風登錄，約有 20%腦中風事件發生在 55 歲以下成年人，而臺灣林口長庚紀念醫院腦中風登錄也指出，8.7%腦中風事件發生在 45 歲以下成年人。由於這些病友正處於性活躍期，故在處置和治療之策略上必須保護腦中風病友之性功能受到傷害或阻礙恢復。

目前，腦中風之預防主要為控制危險因子和藥品預防，而藥品預防有二個主流，分別為抗血栓藥品(以下簡稱 ATA)抑制血小板凝集，和抗凝血藥品(以下簡稱 ACA)干擾血液凝固。雖然其他疾病之藥品對性功能的影響已經多有了解，例如治療癲癇、憂鬱等藥品，但是關於 ATA 或 ACA 對性功能之影響，在文獻中卻少被提及。在美國，每年至少有 5 千萬人服用超過 1 至 2 百兆顆 aspirin，其他 ATA 和 ACA 亦不在少數。當性生活已經被認為人類完整人倫中重要部分時，且服用 ATA/ACA 之各地人口數眾多，實有必要去了解 ATA/ACA 與性功能之關係。

抗栓塞藥品和抗凝血藥品

直至目前在國際市面上常使用之口服抗栓塞藥品，有 aspirin、triflusal、clopidogrel、prasugrel、ticagrelor、ticlopidine、cilostazol、dipyridamole、aspirin 25/dipyridamole 500、和 pentoxfylline，其中 triflusal 並沒有在臺灣被核准。口服抗凝血藥品則有 rivaroxaban、apixaban、edoxaban、dabigatran 和 warfarin，其中 edoxaban 已經在臺灣申請上市。

抗栓塞藥品與性功能障礙

在文獻中，目前只有 aspirin、clopidogrel、和 ticagrelor 三種 ATA 有相關報告。

1. 性功能障礙種類

(1) 整體性功能

在 PLATO 和前期研究中，使用 clopidogrel 和 ticagrelor 分別有 0.17%和 0.05%男性報告整體性功能出現障礙。Saroukhani 等人(2013)在 15 位接受鋰鹽治療雙極情感性疾病男性添加 aspirin (324 mg/day)，另 15 位則沒有，結果有添加 aspirin 者其整體性功能滿意度有意義的高於無添加者(63.9% vs 14.1%)。

(2) 勃起功能障礙(erectile dysfunction)

在 PLATO 和前期研究中，使用 clopidogrel 和 ticagrelor 分別有 0.76%和 0.65%男性報告勃起功能障礙，二者並沒有差異。

關於 aspirin 共有 2 個臨床、4 個社區/研究群組調查和 2 個輔助治療之研究。Bener 等人(2008)分析 605 位腦中風男性病友發生勃起功能障礙之原因，其中有勃起功能障礙和無勃起功能障礙者使用 aspirin 之比例，二者並沒有明顯。然而有勃起功能障礙者中有使用 clopidogrel，則高於無勃起功能障礙者，Odd ratio 計算為 1.27。ONTARGET/TRANSCEND(2007)研究中，89.2%病友有接受 aspirin 或 clopidogrel，唯並沒有增加勃起功能障礙之比例。

在社區/研究群組調查中，Patel 等人(2016)追蹤 4,726 位男性，得出有使用 aspirin 發生勃起功能障礙之較正前和較正後 Odd ratio 分別為 1.16 和 1.10。Kupelian 等人(2013)調查波士頓區域社區 2,301 位男性，發現 benzodiazepines、抗憂鬱藥品和含 aspirin 之止痛藥引起勃起功能障礙的勝算比，分別為 2.34、3.35、和 1.15。這二個調查之結果，判讀為 aspirin 或含 aspirin 之止痛藥並不會增加勃起功能障礙之風險。另外，Gleason 等人(2011)調查 80,966 位男性，發現有使用 aspirin 或含 aspirin 止痛藥發生勃起功能障礙的較正前和較正後勝算比，分別為 2.40 和 1.38，表示有邊緣性風險增加。相反地，Shiri 等人(2006)報告使用含和不含 aspirin 之止痛藥與勃起功能障礙之關係，在使用止痛藥併有關節

炎、使用止痛藥無關節炎、有關節炎無使用止痛藥、和無關節炎亦無使用止痛藥等四組人士，發生勃起功能障礙之 incidence density ratio 分別為 2.3、2.4、2.3、和 1，整理數據後有使用止痛藥而發生勃起功能障礙之勝算比為 2.37，這調查則支持使用含和不含 aspirin 之止痛藥會增加勃起功能障礙之風險。

在輔助治療之研究中，Israilov 等人(2013)在 447 位男性患有心血管疾病的男性，使用 sildenafil citrate、papaverine、phentolamine、prostaglandins 和 atropine 治療勃起功能障礙，發現在 2 年內恢復者共有 48 人，其中 46 人同時合併使用 aspirin，但是治療失敗者使用 aspirin 之比例並沒有說明。Saroukhani 等人(2013)在鋰鹽治療雙極情感性疾病男性，有使用 aspirin 者其勃起功能障礙之改善較無使用者高(85.4% vs 19.7%)。

(3) 性欲(sexual desire, libido)

在 PLATO 和前期研究中，使用 clopidogrel 和 ticagrelor 分別有 0.01%和 0.05%男性報告性欲下降。Saroukhani 等人(2013)在鋰鹽治療雙極情感性疾病男性中，指出合併 aspirin 使用可以有效改善性慾下降之比例。

(4) 性高潮

Saroukhani 等人(2013)在鋰鹽治療雙極情感性疾病男性中，發現 aspirin 使用對性高潮下降並沒有明顯助益。

2. 病理機轉

Clopidogrel 和 ticagrelor 會引起勃起功能障礙，唯發生率低。Aspirin 與勃起功能障礙之風險關係則呈現不一致之結果，唯在腦中風病友中似乎並沒有明顯增加勃起功能障礙之風險，並且可以減少鋰鹽所併發之勃起功能障礙的比例。

勃起功能是一個由神經、血管和內分泌調控的複雜功能，尤其是一氧化氮(nitric oxide)對陰莖的海綿體中平滑肌放鬆有強力影響。在動物實驗中，aspirin 可以預防陰莖勃起時海綿體中凝血增加，改善局部血流，亦可以恢復糖尿病老鼠陰莖海綿體中的血壓，協助勃起。在細胞生理實驗中，aspirin 可以改善海綿體中平滑肌對 acetylcholine 之反應。機轉為增加陰莖血管之神經一氧化氮合成酶和內皮細胞一氧

化氮合成酶乙酰化，導致局部一氧化氮上升。Clopidogrel 可以讓冠狀動脈擴張，推測其調控一氧化氮應該是透過改善內皮細胞一氧化氮合成酶之生物利用或與血液中一氧化氮結合產生更穩定的 S-nitrosothiol。Aspirin 改善一氧化氮恆態之濃度與人類治療之血中濃度相當，而 clopidogrel 則必須使用高於人類治療之血中濃度才有效果，可以解釋 aspirin 比較沒有增加勃起功能障礙之風險，甚至有改善之功能。

性欲為一個相對系統所調控；刺激系統主要為下視丘和中腦邊緣的多巴胺系統，另外有黑色素、催產素、正腎上腺素等。抑制系統主要為嗎啡類物質、內源性大麻素、血清素等。在動物實驗中，clopidogrel 透過血清素接受體去調節動脈的血管彈性。最近神經實驗顯示，ticlopidine、clopidogrel、和 prasugrel 可以活化 transient receptor potential ankyrin1 (TRPA1)，此 TRPA 在活化後促進血清素分泌，可能因而干擾性欲。

抗凝血藥品與性功能障礙

在文獻中，目前只有 warfarin 和 acenocoumarol 二種 ACA 有相關報告。

1. 性功能障礙種類

(1) 勃起功能障礙

Helgason 等人(1997)分析 431 位攝護腺癌病友，在發生勃起功能障礙之危險因子中，合併使用 warfarin 之相對風險為 1.7，而糖尿病、心肌梗塞、使用利尿劑、使用氫離子抗拮劑之相對風險則分別為 2.3、1.5、1.5、2.3。

(2) 持續勃起症(priapism)(表一)

在文獻中，共有 8 位病友在使用 warfarin 後出現持續勃起症，由於在手術中發現陰莖海綿體中填滿新鮮血栓、血液中 PT-INR 有延長、和清除海綿體中血塊和同時停用 warfarin 後幾乎沒有持續勃起症再復發，故推論使用 warfarin 後發生之持續勃起症應該屬於血管性持續勃起症。

Warfarin 合併持續勃起症之病友，年齡由 16 至 65 歲，發生時間幾乎集中在 3-5 天。PT-INR 在 2.0-3.9 有 3 位、4.0-10.0 有 3 位、未報告者 2 位。凝血

功能正常者 2 位，蛋白 C 功能不足 4 位、蛋白 S 功能不足 1 位、Factor V Leiden mutation1 位、activated protein C resistance1 位，未報告者 2 位。陰莖之表徵為腫漲 6 位，合併缺血性壞死 1 位，合併皮膚潰爛 1 位。陰莖合併缺血性壞死或皮膚潰爛之 2 位病友，接受陰莖全或部分切除，其他沒有合併缺血性壞死或皮膚潰爛 6 位病友，在接受海綿體血塊清除後，勃起功能逐漸恢復正常。

(3) 性器官損傷

Rabinerson 等人(1997)報告 1 位 17 歲女性在男友予以口交後，大陰唇發生一個 4 公分之血腫，此少女本身患有血小板過少症。

2. 病理機轉

ACA 影響性功能主要是改變凝血功能導致性器官傷害。Warfarin 在使用後先消耗半衰期短的蛋白 C，再進而消耗半衰期長的凝血因子，故在產生抗凝血效果前，有可能因為蛋白 C 相對缺乏反而成為相對性的過度凝血，有利血栓產生，與 warfarin 皮膚潰爛症候群類似。但是，在 warfarin 相關的持續勃起症，PT-INR 多在 2.0 以上。

前景

由文獻得知，ATA 和 ACA 透過不同途徑去影響性功能，ATA 較容易引起勃起功能障礙，亦會影響整體性功能滿意度、性欲。在發生性功能障礙時，可以改換其他 ATA 或新型之 thienopyridine derivatives。最近 aspirin 有新產品是 aspirin-nitric oxide 複合物，可以增加一氧化氮，有利於勃起功能，應予考慮採用用。在使用 ACA 時，在凝血效益出現前或甚至出現後，皆必須注意持續勃起之副作用，和性器官出血，尤其是合併有血液凝固疾病。

參考文獻

1. Abu Sham'a et al. Stuttering priapism complicating warfarin therapy in a patient with protein C deficiency. Int J Lab Hematol 2008;30:339-43.
2. Bener et al. Prevalence of erectile dysfunction in male stroke patients, and associated

co-morbidities and risk factors. Int Urol Nephrol 2008;40:701-8.

3. Böhm et al. Sexual function, satisfaction, and association of ED with cardiovascular disease and risk factors in cardiovascular high-risk patients: substudy of the ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized AssessmeNT Study in ACE-INtolerant Subjects with Cardiovascular Disease (ONTARGET/TRANSCEND). Am Heart J 2007;154: 94-101.
4. Chang et al. Warfarin-induced penile necrosis in a patient with heparin-induced thrombocytopenia. J Korean Med Sci 2010; 25:1390-3.
5. Daryanani & Wilde. Priapism in a patient with protein C deficiency. Clin Lab Haematol 1997;19:213-4.
6. Gleason et al. Regular nonsteroidal anti-inflammatory drug use and ED. J Urol 2011;185:1388-93.
7. Helgason et al. Factors associated with waning sexual function among elderly men and prostate cancer patients. J Urol 1997;158:155-9.
8. Israilov et al. Treatment program for ED in patients with cardiovascular diseases. Am J Cardiol 2004;93:689-93.
9. Kupelian et al. Common prescription medication use and erectile dysfunction: results from the Boston Area Community Health (BACH) survey. BJU Int 2013;112: 1178-87.
10. Mahapatra et al. Priapism: an unusual manifestation of warfarin-induced skin necrosis with protein C deficiency. J Assoc Physicians India 2006;54:963-4.
11. Nagathan et al. Anticoagulant-induced priapism progressing to penile gangrene: a devastating complication! BMJ Case Rep 2012;21:2012.
12. Patel et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) use is not associated with ED risk: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. BJU Int 2016;117: 500-6.
13. Rabinerson et al. Vulvar hematoma after cunnilingus in a teenager with essential thrombocythemia: a case report. J Reprod Med 2007;52:458-9.

14. Salerno et al. Priapism after aortic valve replacement. Can J Surg 1981;24:202-3.

15. Saroukhani et al. Aspirin for treatment of lithium-associated sexual dysfunction in men: randomized double-blind placebo-controlled study. Bipolar Disord 2013;15:650-6.

16. Shiri et al. Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drug use on the incidence of ED. J Urol 2006; 175:1812-5.

17. Touloupidis et al. Acenocoumarol associated priapism: report of a case. Andrologia 2004;36: 47-9.

18. U.S. Food and Drug Administration. Brilinta-Label and Approval History. In: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/022433Orig1s000MedR.pdf (latest date of retrival: 2016/03/01)

19. Wallentin et al. Ticgrelor versus Clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2009; 361:1045-57.

20. Zimbelman et al. Unusual complications of warfarin therapy: skin necrosis and p priapism. J Pediatr 2000;137:266-8.

表一：Warfarin 併發持續勃起症之文獻報告

作者、年份	年齡	使用時間	PT-INR	凝血功能	處理和預後	勃起功能
Nagathan et al., 2012	35	3 天	9.8	未報告	陰莖缺血性壞死，陰莖和會陰切除	陰莖切除
Chang et al., 2010	56	3 天	6.01	正常	陰莖皮膚潰爛，部份切除	陰莖部分切除
Abu Sham'a et al., 2008	19	4 天	2.2	蛋白 C 活性 26%	海綿體血塊清除	恢復正常
Mahapatra et al., 2006	46	4 天	2.35	蛋白 C 活性 32%	海綿體血塊清除和分流	恢復正常
Touloupidis et al., 2004	20	4 天	未報告	正常	海綿體血塊清除	恢復正常
Zimbelman et al., 2000	16	1 天	2.2	蛋白 C 活性極低 Factor V Leiden mutation、	海綿體血塊清除	恢復正常
Daryanani & Wilde, 1997	34	5 天	4.0	蛋白 C 活性 37%，蛋白 S 活性 36%，activated protein C resistance ratio = 3.10	海綿體血塊清除	恢復正常
Salerno et al., 1981	65	3 天	未報告	未報告	海綿體血塊清除	恢復正常