

淺談酒精濫用之風險及戒酒藥物

彰化基督教醫院雲林分院藥劑課藥師 洪千茵、徐兆谷、李敏齡

摘要

過量的酒精攝取與許多疾病有關，例如肝臟疾病、腸胃道疾病、癌症或各項身體系統與免疫的破壞；酗酒是交通事故的主要原因，目前國人所關注的社會問題之一，可藉由了解酒精濫用所造成的疾病、不良反應與多少家庭破碎的社會問題，來確認戒除酒癮之重要性。本文重點為藉由酒精代謝機轉來協助臨床戒除酒癮的藥物治療之應用，進而促進國人之健康。

關鍵字：酒精濫用、alcohol abstinence、alcohol abuse、cessation medication

壹、前言

據世界衛生組織於2004年時統計，全球每年大約有將近二十億人口服用酒精或其相關產物，而其中約有七千六百多萬的人口有因酒精服用的相關疾病且將近兩百萬人因而死亡。據統計全球目前約有4%的疾病是因酒精濫用及依賴所導致或相關的¹。隨著工商業進步，生活步調緊張忙碌，台灣飲用含酒精飲料的人口數目漸增且年輕化，過量攝取不但容易造成急性中毒，長期使用更影響相關代謝系統、腸胃道、甚至對心血管、免疫系統及神經系統皆會造成損害，而這些疾病往往都是會惡化且致命的，所以戒除酒癮更愈重要。

貳、酒精簡介

一、淺談酒精

食用酒精中主成分為乙醇，其為一種水溶性的小分子，同時具有局部的脂溶性，

吸收快速。由胃跟小腸吸收並分布血液中(因其水溶特性)，再隨血液到達人體重要器官；而脂溶性特性則可助其通過細胞膜與血腦屏障，影響中樞神經系統。

二、血中的酒精濃度與其影響

血中所測得的酒精濃度稱為 BAC (blood alcohol content)，通常是以單位體積中的質量 (mg/dL) 來表示，而隨血中酒精濃度的提升，會對人體產生不同程度的影響，如 (表一) 所示。

表一 血中酒精濃度及其導致之臨床症狀

BAC (mg/dL)	BAC (%)	臨床症狀
50~100	0.05~0.1	鎮定；略有興奮感；反應時間加長
100~200	0.1~0.2	喪失部分動作能力；言語不清；運動失調
200~300	0.2~0.3	嘔吐；麻木
300~400	0.3~0.4	昏迷
>500	>0.5	呼吸抑制甚至死亡

三、酒精代謝途徑

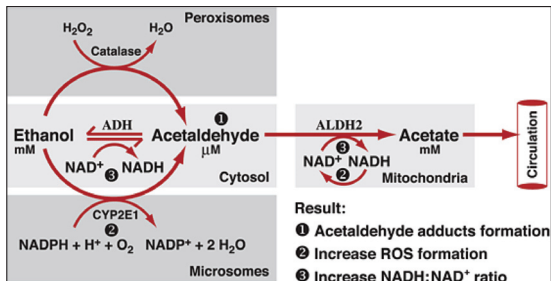
酒精主要代謝是經由肝臟 (以下詳述)，約佔90%，其屬於零級反應，意謂其代謝速率固定，不隨時間或濃度改變，其代謝速率約7~10 g/hr，其餘未經肝臟氧化的酒精則經

由呼吸 (排出濃度：血中濃度=1：2100) 或尿液排除 (即經由腎臟排除)。

酒精在肝臟的代謝，需要許多酵素系統的參與，而藉由了解代謝途徑也有助於臨床上的治療與介入，如 (表二) 及 (圖一) 所示：

表二 酒精代謝系統

代謝系統	酵素與產物	說明
1.ADH (alcohol dehydrogenase; 乙醇脫氫酶)	酵素存在位置：肝、胃、腦細胞的細胞質 參與輔酶：NAD ⁺ 產物：NADH+乙醛 (NADH 的累積為造成酒癮症狀的主因)	最主要的代謝途徑 ADH 系統存在遺傳多型性，女性及亞洲人的 ADH 活性普遍低，易產生酒癮
2.MEOS (microsomal ethanol-oxidizing system; 微粒體乙醇氧化系統)	酵素存在位置：肝細胞微粒體 參與輔酶：NADPH 產物：NADP ⁺ +乙醛+ROS (自由基)	慢性酒精中毒者會誘導 MEOS系統的活化；增加酒精與其他藉由 P450 系統代謝藥物的清除率
3.ALDH (aldehyde dehydrogenase; 乙醛脫氫酶)	被代謝物：乙醛 酵素存在位置：肝中的粒線體 參與輔酶：NAD ⁺ 產物：NADH+水+CO ₂	乙醛濃度提高會產生如心跳加快、臉部發熱等生理現象



圖一 乙醇代謝途徑

(http://www.niaaa.nih.gov/RESOURCES/GRAPHICSGALLERY/METABOLISM/Pages/pathways_alcohol.aspx)

參、酒精導致的不良反應

一、急性症狀

(一) 中樞系統

短時間內喝下大量酒精會產生如鎮靜與延長反應時間等作用，高濃度會導致運動失調，嚴重時甚至可能導致昏迷與呼吸抑制甚

至死亡。可參閱 (表一)。

(二) 細胞膜訊息傳遞蛋白

酒精可影響多種細胞膜訊息傳遞蛋白，如提高 GABA 在神經突觸間隙的濃度，使其作用於 GABA_A 受體，增加氯離子的流入，導致再極化延緩，產生 IPSP (inhibitory postsynaptic potential)。酒精也可降 glutamate 濃度，產生抑制 NMDA (N-methyl-D-aspartate) 受體活性，而其與學習、記憶等認知功能有關，產生短期失憶等現象^{2,3}。

(三) 心血管系統

高酒精濃度 (>100 mg/dL) 會產生抑制心肌的作用，使心臟功能、心輸出量下降，若合併如心血管疾病等危險因子，可能導致急性心肌梗塞等急症。另酒精會抑制血管運動中樞，而其代謝物乙醛又可直接促進平滑肌

放鬆，這兩個作用使血管擴張，血壓下降，導致反射性心跳加速。

二、慢性症狀

(一) 肝臟

酒精代謝物如乙醛與自由基本身就有細胞毒性，促使細胞產生發炎現象，長期的酒精攝取初期可能會有可逆性的脂肪肝，後漸演變成肝炎、肝硬化。若同時感染B或C型肝炎，會提高得到嚴重肝疾的機會⁴。

(二) 腸胃道

長期酒精攝取會導致胃液與胰液分泌增加，引起腸胃炎或胰臟炎，又酒精可直接對腸胃道造成傷害，影響養分之吸收，造成營養不足，體重下降或貧血等現象。

(三) 心血管

酒精會直接對心肌細胞產生傷害，並降低粒線體與肌漿網作用，使細胞內磷酸與脂肪酸堆積，長期會導致心肌病變；另外，可能因電解質失衡，影響兒茶酚胺的釋放，導致心律不整，甚至猝死。

(四) 體液與電解質的失衡

酒精合併慢性肝病會造成腹水、水腫，另外也可能導致嘔吐與腹瀉，降低體內的鉀含量而導致肌肉無力，另外長期酒精攝取會降低糖質新生，造成低血糖與酮酸血症。

(五) 免疫系統

長期酒精攝取會抑制肺泡吞噬細胞的功能，及抑制T細胞與降低其功能，使免疫低下；酒精會誘導肝臟固有免疫系統製造細胞激素的能力增加，啟動肝細胞凋亡，同時釋放大量毒素及活性含氧物，導致肝細胞的加

成傷害，甚至造成纖維化⁵。

(六) 神經系統

對中樞神經的退化而言，可能衍生如步態異常或運動失調等現象；對周邊神經而言，四肢遠端麻痺，視神經的退化也是可能出現的神經學表現⁶。長期飲酒的人可能因維生素B₁缺乏造成魏尼克腦病 (Wernicke-Korsakoff syndrome)，出現眼外肌鬆弛，運動失調和精神錯亂，甚至昏迷或死亡。

長期的酒精使用會造成生理上的依賴性，如不持續服用，可能產生戒斷症狀，包含過度興奮、抽搐、意識不清、激動、發燒、心跳過快甚至幻想等震顫性譫妄 (delirium tremens) 症狀；而心理依賴則是源於貪圖酒精所帶來的愉悅或逃避戒斷症狀的痛苦，可能造成酒精濫用的情況更加惡化，或因情緒低落產生自殺的念頭或行為⁷。

肆、酒精中毒的處理與治療

一、急性中毒的處理

對於急性酒精中毒所產生似鎮靜安眠藥物的效果，或血管擴張和心跳加快等心血管系統症狀，目前以支持性療法為主，並防止呼吸抑制或嘔吐物吸入；另外補充葡萄糖預防低血糖與酮酸血症；補充電解溶液則可平衡脫水和嘔吐造成的電解質流失。

二、戒除酒癮的治療

全球過度飲酒的問題日益惡化，但僅有少數藥物用來治療酒精成癮，雖然有許多另類療法來幫助戒酒，但尚未有實證確定。

目前用來治療酒精成癮的藥物包括下列六種藥物：disulfiram、naltrexone、acamprosate、topiramate、baclofen 和 nalmefene，以下分述之。

(一) Disulfiram

藉由抑制 ALDH，使乙醛的代謝途徑被阻斷，導致酒後乙醛堆積，產生如臉潮紅、頭痛、噁心、嘔吐、盜汗、低血壓、意識不清等不良作用，並藉此來解除酒癮。Disulfiram 在腸胃道的吸收非常快速，在體內排除的速度很緩慢，但達到完全活化的時間需12個小時以上。但非酗酒者其體內 ALDH 含量極少，因此服用此藥物的效果差。目前 FDA 建議的每日維持劑量從125 ~ 500 mg (最大每日量)，平均是250 mg。可以抑制 disulfiram 機制的藥物包含 phenytoin、isoniazid 或部分的口服抗凝血劑；而與 disulfiram 有相似效果的藥物有 metronidazole 與 sulfonyleurea。

(二) Naltrexone

此藥物為鴉片類受體之拮抗劑，當酒精接觸到突觸前神經時促進內源性鴉片類神經傳導物分泌，刺激神經元產生興奮感時，其可拮抗鴉片類受體，使因酒精造成的興奮感降低進而解除酒癮。但需注意此藥物與前面所介紹的 disulfiram 不可共用，因易產生肝毒性⁸。

(三) Acamprosate

此藥物可拮抗酒精引起的生理作用，其可降低 NMDA 受體作用，並增加 GABA_A 受體的作用，也就是說，此藥物可以減緩中樞神經過度興奮的作用，也可進一步減緩戒斷症狀。此藥物不易被吸收，在體內的分布廣泛且經由腎臟代謝，但可能產生噁心、嘔吐、腹瀉等腸胃道不良作用，使患者服用的意願降低。一般建議劑量是666毫克每日服用三次，禁忌症為嚴重腎功能損害者及對亞硫酸鹽成份過敏者。因為作用機轉不同，可與 disulfiram 和 naltrexone 合併使用⁹。

(四) Topiramate

此藥臨床上目前主用以治療偏頭痛及癲癇症，但有研究指出，基於其促進 GABA 功能並抑制在中腦皮質邊緣系統 (cortico-mesolimbic system) 中的谷胺酸激性通路 (glutamatergic pathways) 之假說，結果指出該藥 (最大劑量為300 mg/d) 與安慰劑比較起來，有助於減少成年酒精依賴者對酒精的強迫性需求，也發現對其生理和心理都有益處。但其具多重藥物交互作用，開立時須考量患者現況用藥¹⁰。

(五) Baclofen

2002年 Alcohol 期刊發表 baclofen 減低病人對酒精的渴望和飲用，以及2007年 Lancet 指出其可有效維持酒精性肝硬化病人的戒酒狀態，且良好耐受性與無顯著的肝毒性，使此藥在已患肝疾的成年酒精依賴者的戒酒治療上有相當程度重要性¹¹。

(六) Nalmefene

較新一代鴉片類受體之拮抗劑，目前仍於試驗中。Nalmefene 與 naltrexone 有相似的結構，但其有數個潛在性的優勢，包括能更有效結合中樞鴉片類受體，較高的生體可用率，也不具有劑量依賴 (dose-dependent) 相關的肝毒性。就目前發表的試驗指出 nalmefene 對於酒癮的治療具有潛力¹²。

伍、總結

酒精濫用由於其本身的毒性與其有害代謝物、活性代謝物、氧化自由基等，會造成人體心臟、肝臟、腸胃道器官與各項如心血管系統或免疫系統的損害，另外長期大量酗酒會增加罹患相關肝疾、癌症、意外或死亡等風險。因此適量的飲用酒精，減低上述風

險，預防各項因攝取酒精所引起的併發症，必要時搭配各項戒酒藥物或參與各項身心療程幫助解除酒癮，才是最重要的。

參考資料：

1. Hasin DS, Stinson FS, Ogburn E, et al: Prevalence, correlates, disability, and comorbidity of DSM-IV alcohol abuse and dependence in the United States: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64(7): 830-42.
2. Rezaeifard A, Sharifi K, Zarrindast MR, et al: Modulation of ethanol state-dependent learning by dorsal hippocampal NMDA receptors in mice. *Alcohol* 2008; 42(8): 667-74.
3. Von der Goltz C, Vengeliene V, Bilbao A, et al: Cue-induced alcohol-seeking behaviour is reduced by disrupting the reconsolidation of alcohol-related memories. *Psychopharmacology (Berl)* 2009; 205(3): 389-97.
4. Koff RS, Dienstag JL: Extrahepatic manifestations of hepatitis C and the association with alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis* 1995; 15(1): 101-9.
5. Neuman MG: Cytokines-central factors in alcoholic liver disease. *Alcohol Res Health* 2003; 27(4): 307-16.
6. Monforte R, Estruch R, Valls-Sole J, et al: Autonomic and peripheral neuropathies in patients with chronic alcoholism. A dose-related toxic effect of alcohol. *Arch Neurol* 1995; 52(1): 45-51.
7. Preuss UW, Schuckit MA, Smith TL, et al: Comparison of 3190 alcohol-dependent individuals with and without suicide attempts. *Alcohol Clin Exp Res* 2002; 26(4): 471-7.
8. Johnson BA: Naltrexone long-acting formulation in the treatment of alcohol dependence. *Ther Clin Risk Manag* 2007; 3(5): 741-49.
9. Mason BJ, Heyser CJ, et al: Acamprosate: a prototypic neuromodulator in the treatment of alcohol dependence. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2010; 9(1): 23-32.
10. Johnson BA, Rosenthal N, Capece JA, et al: Improvement of physical health and quality of life of alcohol-dependent individuals with topiramate treatment: US multisite randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2008; 168(11): 1188-99.
11. Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, et al: Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomised, double-blind controlled study. *Lancet* 2007; 370(9603): 1915-22.
12. Soyka M, Rosner S: Nalmefene for treatment of alcohol dependence. *Expert Opin Investig Drugs* 2010; 19(11): 1451-9.

Risks of Alcohol Abuse and Cessation Medication

Chien-Yin Hung, Chao-Ku Hsu, Min-Ling Li

Department of Pharmacy, Changhua Christian Hospital, Yun-Lin Branch

Abstract

Excessive alcohol consumption relates to many disorders including liver dysfunction, gastrointestinal disease, elevations of cancer risks, and potential damages to immune system. A wide discussion about alcohol dependence and abuse has become a long-term debatable social issue in our country. Through this article, disadvantages and diseases relating to alcohol abuse are being discussed, demonstrating the importance of alcohol abstinence. The main goal of this article is making advances to promote public health in Taiwan by improving the clinical application of alcohol-cessation medication based on knowing the metabolic mechanism.