



臺北市立聯合醫院藥訊

發行人：黃勝堅

主編：陳立奇

總編輯：楊淑瑜

執行編輯：官政秀

地址：臺北市大同區鄭州路 145 號

電話：(02) 2555-3000 轉 2783

創刊：94 年 03 月 15 日

106 年 10 月第 151 期

本期專題

1. 如意金黃散
2. Codeine 及 tramadol 成分之藥品造成嚴重呼吸問題

如意金黃散

撰稿：宋思頤藥師；校稿：吳宗修組主任、梁雅惠主任

壹、前言

如意金黃散收錄於明朝的《外科正宗》一書中，此書由當代著名外科醫家陳實功所著，此藥善治熱毒瘀滯肌膚所致潰瘍腫痛、丹毒…等，亦可用於跌打損傷。

貳、如意金黃散之組成與方義

如意金黃散又名金黃如意散、金黃散、金黃膏，其組成包含天花粉、白芷、薑黃、黃柏、大黃、蒼朮、厚朴、陳皮、生天南星、甘草。其具有消腫、止痛、解毒等功效。本方常製做成藥布外敷使用，因其內含苦寒性，佐以辛溫之藥像是：薑黃、白芷、天南星，可以達到溫散走竄的促滲作用，幫助藥品經皮吸收，¹詳細方義解析見表一。

表一、如意金黃散之方義²

組方原則	效能	組成	性味暨適應症
君	瀉火解毒、活血消腫	天花粉	苦寒，清熱瀉火、消散癰腫，治熱毒瘡癤要藥

組方原則	效能	組成	性味暨適應症
臣	助君藥化瘀止痛、解毒消腫	白芷	辛香溫散，消腫排膿而療瘡腫
		薑黃	辛散苦泄溫通，善活血行氣、消腫止痛
		黃柏	苦寒清泄，善瀉火解毒、燥濕
		大黃	苦寒攻下，活血祛瘀消腫，導熱外出
佐	溫燥行氣活血，助君臣藥散結消腫止痛之功	蒼朮	辛苦溫燥，善燥濕
		厚朴	苦辛燥散溫通，善行氣燥濕
		陳皮	辛散苦燥溫通，善理氣燥濕化痰
		生天南星	苦燥辛散溫化，善燥濕化痰、散結消腫
使	調和諸藥	甘草	甘平解毒，且調和藥性

參、如意金黃散之現代藥理作用

根據現代許多藥理研究指出，如意金黃散具有抑菌、抗炎、解痙、止血、解毒等作用。

一、抑菌

方中大黃、黃柏、厚朴、白芷、陳皮、甘草有較強的抗金黄色葡萄球菌作用；天南星、大黃、白芷則具有抗溶血性鏈球菌的作用；另對大腸桿菌，綠膿桿菌均有不同程度的抑菌作用。^{3、4}

二、抗炎

方中薑黃可通過抑制主要炎症因子，如：環氧化酶（COX-1，COX-2）、脂氧化酶（LOX）、腫瘤壞死因子 α （TNF- α ）、干擾素 γ （IFN- γ ）、誘導一氧化氮合成酶（inducible nitric oxide synthase, iNOS），以及轉錄因子，如：核轉錄因子 κ B（nuclear transcription factor- κ B, NF- κ B）和激活蛋白-1（activator protein 1, AP-1）產生抗炎作用；⁵方中甘草可通過抑制核蛋白高遷移率族蛋白B1（High mobility group box1 protein, HMGB1）、抗氧化凋亡、抑制炎症因子生成、抑制細胞黏附。⁶

三、解痙

方中厚朴內含厚朴酚，對組織胺所致十二指腸痙攣有一定的抑制作用，厚朴鹼、木蘭箭毒鹼和厚朴酚有鬆弛橫紋肌的作用；⁷方中陳皮內含揮發油，對消化道有緩和刺激的作用，有利於胃腸積氣排出，能促進胃液分泌有助消化，對腸胃平滑肌有鬆弛的作用。⁷

四、止血

方中大黃內含大黃酚，能縮短凝血時間，使纖維蛋白原增加，促進骨髓製造血小板，促進血液凝固。⁷

五、解毒

方中甘草內含甘草酸，可與毒物結合，使其轉化為毒性較小或無毒性物質以達解毒功能。另甘草甜素也可吸附毒物以解毒，其解毒作用與吸附率成正比關係，甘草甜素水解後生成的葡萄糖醛酸，則具有保肝解毒和誘導酶加工處理毒物之功能。甘草甜素和甘草次酸具有腎上腺皮質激素樣作用，可提高機體對外界刺激的適應性，並能起到保護機體作用。⁸

肆、如意金黃散之近代治療

近代使用如意金黃散所治療的相關疾病說明如下：

一、糖尿病足

與金創膏併用，藉由清熱解毒、活血化瘀的中藥而達到祛腐生肌的功效。方中大黃含大黃酸，大黃素和蘆薈大黃素的抑菌作用最強，故生用可以抑制菌體擴散及調節糖代謝作用。^{9、10}

二、靜脈炎

其發病機理是氣血不暢以及血瘀氣滯，因此在治療環節可用如意金黃散，其功效有散瘀鎮痛、清熱除濕以及行氣活血。¹¹

三、流行性腮腺炎

流行性腮腺炎中醫稱做“疔腮”，由風溫邪毒引起的，以發熱、耳下腮部漫腫疼痛為特點。全方有清熱解毒，消腫止痛之功效，正切中疔腮的風溫邪毒之病因，所以如意金黃散外敷，對治療流行性腮腺炎有較好療效。¹²

四、甲溝炎

中醫多認為甲溝炎多由於濕邪鬱積局部，久聚不散鬱積火熱，熱鬱互結，聚於肌膚之間，故疼痛現，如意金黃散則起到解毒清熱、化瘀散結、行氣活血、消腫止痛的作用。¹³

五、急性痛風性關節炎

在中醫辨證多屬濕熱阻絡，臨床症狀可以如意金黃散外敷治療，效果較好。本方是目前治療急性痛風性關節炎最常用的外用成藥，方中大黃有清熱瀉火，涼血解毒之效，同時藥理研究表明，大黃素能夠抑制黃嘌呤氧化酶和尿酸生成，還具有抗炎，鎮痛等作用；部分藥物還具有利尿作用，從而促進尿酸排出，降低尿酸值，減少痛風復發。¹⁴

伍、如意金黃散使用之注意事項與藥物不良反應

本方為外敷藥膏，不可內服，皮膚潰瘍破損時慎用，使用時忌食辛辣刺激性食物，兒童、孕婦、哺乳期婦女、年老體弱者應在醫師指導下使用，每次貼敷4-6小時，如遇不適請立即撕除。¹⁵外用一般較無副作用，但曾有案例引起過敏反應，可能與方中天花粉、黃柏有關，天南星對皮膚也有一定的刺激性，因該病患非過敏體質，也無藥物與食物過敏史。因此臨床使用時應即時觀察病人有無過敏反應，及早發現以減少病人的傷害。¹⁶

陸、參考資料

- 1.王紅。淺析“如意金黃散(膏)”的透皮系統。天津中醫藥 2005;01:57-8。
- 2.吳曦。淺析《外科正宗》之如意金黃散。貴陽中醫學院學報 2012;34(6):236-7。
- 3.李振英。如意金黃散臨床運用舉隅。河北中醫 2006;28-7:530-1。
- 4.徐奎、楊家福。如意金黃散的研究進展。中國中醫藥現代遠程教育 2011;9(6):71-2。
- 5.狄建彬、顧振綸。蘆黃素的抗氧化和抗炎作用研究進展。中草藥 2010;41(5):18-21。

- 6.王秀鋒、單風平。甘草甜素抗炎及抗腫瘤機制研究進展。微生物學雜誌 2013;33(4):88-92。
- 7.顏正華主編。中藥學。臺北：知音出版社，1998: 251-6、320-3、398-401。
- 8.陸秀萍、葉林軍。甘草的解毒作用及機理。海峽藥學 2007;19(2):82-3。
- 9.許世源。糖尿病足的中醫照護。義大醫訊。2008;25(4)。
- 10.崔曉斌、王英果、羅振立。局部清創換藥聯合金黃散外用治療糖尿病足臨床觀察。中國醫藥指南。2011;9(24):318-9。
- 11.李玲。金黃散外敷預防靜脈炎的護理效果探討。中外醫療—臨床護理。2015;33:149-51。
- 12.王孝芳。金黃散外敷治療流行性腮腺炎 30 例療效觀察。中國醫藥指南—中醫中藥。2012;10(18):290-1。
- 13.曹會錦、呂秋霞。金黃散治療甲溝炎 29 例分析。中國誤診學雜誌。2008;8(27):6745。
- 14.仰衛軍。金黃散外敷治療痛風性關節炎 46 例。中醫外治雜誌。2008;17(4):28-9。
- 15.衛生福利部中醫藥司。如意金黃散 Available at <http://dep.mohw.gov.tw/DOCMAP/fp-768-7102-108.html>. Accessed 09/2017
- 16.李繼東。如意金黃散外敷致過敏 1 例。中國藥物應用與監測。2008;01:17。

藥物安全資訊

撰稿: 林宛萱藥師 校稿: 張伶祝總藥師

Codeine 及 tramadol 成分之藥品造成嚴重呼吸問題

壹、Codeine 及 tramadol 成分藥物介紹

Codeine 與 tramadol 皆屬於弱效類鴉片藥物 (weak opiates)。Codeine 可抑制延髓咳嗽中樞，其代謝產物包括 morphine，因此 codeine 也具中樞性鎮痛作用，衛福部核可之適應症為鎮咳、鎮痛。Tramadol 止痛作用機轉有二，其一為 tramadol 及其活性代謝物 desmetramadol 是中樞神經系統 μ 、 δ 與 κ -opioid 受體的致效劑 (agonist)，可阻斷神經傳導物質的釋放達到中樞性的止痛效果，其二是因為 tramadol 是神經元的血清素再吸收抑制劑 (serotonin reuptake inhibitor, SRI) 和正腎上腺素回收抑制劑 (norepinephrine reuptake inhibitor, NRI)，可在神經突觸抑制血清素及正腎上腺素的再吸收，進而增加這些抑制痛覺神經傳導物質的濃度，達到止痛效果。衛福部核可本藥的適應症為中度至嚴重性的急慢性疼痛。

貳、美國 FDA 對含 codeine 及 tramadol 成分藥品發布的安全性資訊

美國 FDA 統計 1969 年 1 月至 2015 年 5 月間，有 64 件因使用 codeine 發生嚴重呼吸問題，其中 24 件死亡案例為小於 18 歲的兒童。1969 年 1 月至 2016 年 3 月，有 9 件因使用 tramadol 造成嚴重呼吸問題，其中 3 件死亡案例為小於 18 歲的兒童。統計結果發現這兩種成分導致的嚴重副作用，大部分發生於小於 12 歲的兒童。¹

此外美國 FDA 回顧相關的醫學文獻，發現許多母親於哺乳期間服用 codeine，造成嬰兒出現嗜睡與嚴重呼吸問題的案例，其中 1 例甚至導致嬰兒死亡。雖然哺乳期間服用 tramadol 沒有類似副作用的報告，但有鑑於 tramadol 及其活性代謝物皆會出現在乳汁中，且 tramadol 與 codeine 有相同的 CYP2D6 超快速代謝 (ultra-rapid metabolism) 機轉，帶有 CYP2D6*2x2 基因型之超快速藥物代謝者 (ultra-rapid metabolizers, Ums) 會很快將 codeine 與 tramadol 分別代謝為具有藥理活性的 morphine 與 desmetramadol，故哺育母乳的婦女使用 codeine、tramadol 應特別注意，此兩種成分與其各自的活性代謝物均可透過乳汁到達嬰兒體內，而引起嚴重副作用。

因此美國 FDA 於 2017 年 4 月 20 日發布，¹ 含 codeine 及 tramadol 成分藥品具有導致呼吸緩慢、呼吸困難等嚴重風險，且用於兒童之風險更高。本藥用於哺乳婦女亦可能對哺餵之嬰兒產生不良影響，故要求廠商於仿單加註相關禁忌與警語如下：

- 一、含 codeine 成分藥品禁用於未滿 12 歲兒童之止痛或止咳；含 tramadol 成分藥品禁用於未滿 12 歲兒童之止痛。
- 二、含 tramadol 成分藥品禁用於未滿 18 歲兒童之扁桃腺及腺樣體切除術後止痛。
- 三、含 codeine 及 tramadol 成分藥品不建議用於肥胖、具有阻塞型睡眠呼吸中止症、嚴重肺部疾病等情形之病人，因可能增加嚴重呼吸問題之風險。

- 四、使用含 codeine 及 tramadol 成分藥品期間不建議哺乳，因可能對哺餵之嬰兒產生嚴重不良反應，包括：異常嗜睡、哺乳困難或嚴重呼吸問題。

參、我國食品藥物管理署 (TFDA) 說明

我國的 TFDA 分析臨床效益及風險評估，分別於 106 年 8 月 2 日、106 年 9 月 12 日針對含 codeine 與 tramadol 成分藥品發布相關公告。統整如下：^{2,3}

一、醫療人員應注意事項：

1. 含 codeine 及 tramadol 成分藥品具有導致呼吸緩慢、呼吸困難等嚴重風險，且用於兒童之風險更高。
2. 含 codeine 及 tramadol 成分藥品不建議使用於下列病人，除非無其他較安全之替代藥品，且使用之臨床效益大於風險。
 - (1) 未滿 12 歲兒童。
 - (2) 肥胖、具有阻塞型睡眠呼吸中止症、嚴重肺部疾病等情形之病人。
 - (3) 未滿 18 歲兒童之扁桃腺及腺樣體切除術後止痛。
 - (4) 哺乳婦女。
3. 倘經評估後，需處方含 codeine 或 tramadol 成分藥品給未滿 18 歲病人或哺乳婦女，應特別提醒病人及其照護者，注意病人或哺餵之嬰兒是否有出現呼吸相關不良反應之徵兆，包括：呼吸緩慢或微弱、呼吸困難或呼吸聲嘈雜、意識混亂、異常嗜睡、哺乳困難或癱軟等。如發生上述情形，應立即停藥並就醫。

二、病人及其照護者應注意事項：

1. 部分市售止咳藥品（含藥水）含有 codeine 成分（可檢視藥品外包裝標示），應經醫師評估後才使用於下列病人：
 - (1) 未滿 12 歲兒童。
 - (2) 肥胖、有阻塞型睡眠呼吸中止症、嚴重肺部疾病等情形之病人。
 - (3) 哺乳婦女。
2. 應確認醫師處方之止咳或止痛藥品是否含有此二種成分，這可經由檢視藥袋上標示之藥品名稱，如不清楚可詢問醫師或藥師。
3. 家中若有正在使用含 codeine 或 tramadol 成分藥品之兒童，或可能因哺乳而接觸到該兩成分藥品之嬰兒，用藥期間請密切注意病人或哺餵之嬰兒是否有出現呼吸相關不良反應之徵兆，包括：呼吸緩慢或微弱、呼吸困難或呼吸聲嘈雜、意識混亂、異常嗜睡、哺乳困難或癱軟等。如發生上述情形，應立即停藥並就醫。

肆、本院院內含 codeine 成分及含 tramadol 成分藥品列表

醫令代碼	商品名	成分/含量	中文名
OCODE2	Codeine Phosphate Tablet	Codeine Phosphate /15mg	磷酸可待因錠,
OCAMA2	Camadol Capsule	Tramadol HCL /50mg	服安痛膜衣錠
ITRAM1	Tramtor Injection	Tramadol HCL /50mg/ml 2ml/amp	頓痛特注射液
OTRAC3	Traceton FC Tablet	Acetaminophen /325mg Tramadol HCL /37.5mg	服安痛膜衣錠
OTRAM2	Tramacet FC Tablet	Acetaminophen /325mg Tramadol HCL /37.5mg	妥美亭膜衣錠

貳、資料來源

1. FDA Drug Safety Communication: FDA restricts use of prescription codeine pain and cough medicines and tramadol pain medicines in children; recommends against use in breastfeeding women. Available at <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm549679.htm>. Accessed 09/2017.
2. 衛生福利部食品藥物管理署。藥品安全資訊-公告含 codeine 成分藥品用於兒童之臨床效益與風險再評估結果相關事宜 Available at <https://www.fda.gov.tw/TC/newsContent.aspx?cid=3&id=22319>. Accessed 09/2017.
3. 衛生福利部食品藥物管理署。藥品安全資訊-公告含 tramadol 成分止痛藥品之臨床效益及風險評估結果。衛生部食品藥物管理署 Available at <https://www.fda.gov.tw/TC/newsContent.aspx?cid=4&id=t317109>. Accessed 09/2017.