



臺北市立聯合醫院藥訊

發行人：黃勝堅

主編：楊淑瑜

總編輯：鮑俊蓓

執行編輯：葉馨智、吳宗修

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

110 年 11 月第 200 期

本期專題

1. 淺談天王補心丹之臨床應用
2. 新藥介紹：Semaglutide (Ozempic®)

淺談天王補心丹之臨床應用

撰稿：林佩萱藥師；校稿：雷才萱主任

壹、前言

天王補心丹出自明朝《校注婦人良方》，在典籍中記載本方：「寧心保神，益血固精，壯力強志，令人不忘。清三焦，化痰涎，祛煩熱，除驚悸，療咽乾，育養心神。」是治療心神疾病的著名方劑之一。依中醫藥司核准的藥證共有六種組成，依七大經典之《醫方集解》才有劑量，也是臨床常用方。故以《醫方集解》所載之劑量為依據。

貳、概述

依《醫方集解》所載其天王補心丹之組成含十四味藥材，其劑量各別為：生地黃四兩、天門冬、麥門冬、酸棗仁、柏子仁、當歸與五味子各一兩，玄參、茯苓、遠志、人參、丹參與桔梗各五錢。將上述藥品研細末並煉蜜為丸，用硃砂水飛炮製為衣。配溫開水吞服。亦可改為湯劑服用。但臺灣自民國 94 年 5 月 1 日起已公告禁止中藥用硃砂製造、調劑、輸入、輸出、販賣或陳列，故臺灣生產之濃縮中藥等皆為去硃砂之品項。

參、天王補心丹組成說明¹

一、生地黃(君)：下足少陰以滋水，入血分以養血。

二、玄參、天門冬、麥門冬(臣)：滋陰以清虛熱，生津養液，壯水制火，使虛火無以擾神。

三、酸棗仁、柏子仁(臣)：養心安神。

四、當歸、丹參(佐)：養血藥，潤燥生津，使心血足而神自安；丹參之寒可清血中鬱熱。

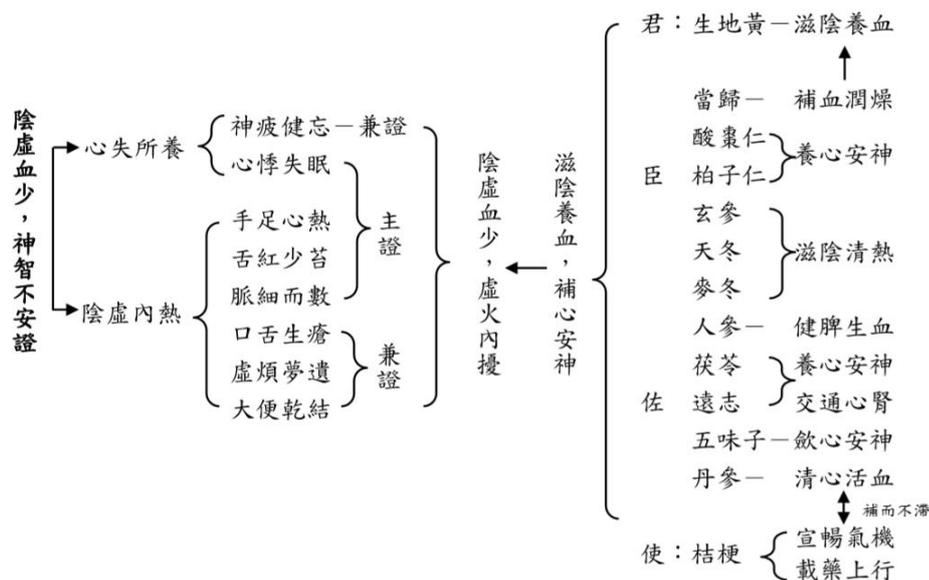
五、人參、茯苓(佐)：益心氣，寧心神。

六、五味子(佐)：澀精止汗，寧心安神。

七、遠志(佐)：安魂魄而定志。

八、桔梗、硃砂(使)：桔梗載藥上行；硃砂為衣取其入心，增強安神效用。

配伍以滋陰養血、補心安神為主，兼可滋陰降火。宣通氣血津液，培補後天，滋其化源。



圖一、天王補心丹組成與表解關係²

肆、天王補心丹現代藥理作用³

一、改善記憶：β 澱粉樣蛋白的斑塊密度為阿茲海默症診斷的重要依據，失智症的嚴重程度和斑塊密度成正比。而在阿茲海默症的大鼠實驗中，發現大鼠之海馬區神經元之 β 澱粉樣蛋白密度減少，顯示其對記憶有改善作用。

二、改善更年期症候群及血管硬化：在已結紮之雌性大鼠的實驗中發現其雌二醇以及高密度脂蛋白膽固醇 (HDL) 之體內濃度上升，且同時降低促黃體生成素 (LH)、濾泡刺激素 (FSH)、低密度脂蛋白膽固醇 (LDL) 的體內濃度，透過影響內分泌系統達到改善更年期症候群並降低血脂肪以減少血管硬化的相關風險因子。

三、改善缺血性腦損傷：天王補心丹中之當歸及丹參皆有活血及養血之功效，而研究顯示可增加腦缺血之小鼠的腦血流量，進而改善遲發性腦損傷的情況。

四、抗發炎、抗氧化作用：Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) 是促進發炎反應的細胞素，在小鼠研究中發現天王補心丹除了可顯著減少 TNF- α 分泌，並抑制 nitric oxide (NO)、prostaglandin E2 (PGE2) 等發炎因子，從而達到抗發炎的作用。

伍、天王補心丹臨床應用³

本方為治療心腎陰血虧虛所致神智不安的常用方劑，可依據病人之不同病情、狀況做加減方之調整。

一、失眠、焦慮、憂鬱症

如為神經衰弱造成之失眠、焦慮、憂鬱症，心火旺者可加梔子、淡竹葉或黃連加以清熱瀉火；若為陰虛兼有痰熱者可加枳實、竹茹、陳皮以清熱化痰。而失眠重者可加龍骨。本方內已有多味養心安神藥，每個加味皆可輔以主方更對症下藥。

二、更年期症候群

以甘麥大棗湯加天王補心丹再佐以牡丹皮、夜交藤、黨參。更年期症候群通常證型為陰虛火旺，而天王補心丹中之玄參、天門冬、麥門冬除可清熱瀉火外加以生津滋陰，和更年期症候群之證型十分吻合；甘麥大棗湯功效養心安神，主治心陰受損及肝氣失和之燥，兩方搭配是讓效果更為加乘。

三、阿茲海默症

此適應症為較新的研究，天王補心丹多為安神藥組成，安神藥顧名思義可穩定神經，改善失眠健忘，而現代藥理研究在小鼠身上更發現本方可使失智症的診斷依據 β 澱粉樣蛋白密度下降，可期待本方未來在失智症的治療上也許能有所貢獻。

四、甲狀腺亢進

甲狀腺亢進自中醫的觀點為「癭病」的範疇，由於肝氣鬱結導致濕痰凝滯於頸前，進一步化熱而傷氣傷陰，造成陰虛火旺等證。天王補心丹用於此類患者亦可視病患之不同狀況做加減。如汗多者，可加浮小麥；暈眩者，可加枸杞、菊花。

陸、注意事項^{2,4,5}

本方較為滋膩，脾虛便溏（大便不成形）者、痰濁較盛者、胃寒肢冷、外邪未解、舌淡脈細，有陰盛陽虛的人慎用。

臨床常用安神藥方劑，有天王補心丹、酸棗仁湯、甘麥大棗湯、柴胡龍骨牡蠣湯、歸脾湯以及抑肝散（如表一）。各方雖在臨床上皆常用於失眠與精神相關疾病，但因方劑之組成差異而適用的證型亦有所不同，故中藥方劑須依基準方之組成、功效、主治之敘述。

表一、常用安神藥方劑

	天王補心丹	酸棗仁湯	甘麥大棗湯	柴胡龍骨 牡蠣湯	歸脾湯	抑肝散
組成	生地黃、玄參、麥門冬、天門冬、酸棗仁、柏子仁、丹參、當歸、人參、茯苓、遠志、五味子、硃砂。	酸棗仁、甘草、知母、茯苓、川芎。	小麥、甘草、大棗。	半夏、龍骨、大棗、桂枝、柴胡、茯苓、生薑、牡蠣、人參、黃芩、大黃。	人參、龍眼肉、黃耆、炙甘草、白朮、茯苓、木香、當歸、酸棗仁、遠志、生薑、大棗。	柴胡、甘草、川芎、當歸、白朮、茯苓、鉤藤。
功效	滋陰養血 補心安神	養心安神 清熱除煩	養心寧神 補脾中之氣 治臟中之燥	調和氣血 安神鎮驚 清熱降逆	益氣健脾 寧心補血	平抑肝氣 鎮痙安神
主治	心腎不足 陰虛血虛之失眠症	心悸盜汗 虛勞虛煩 脈弦細之失眠症	精神恍惚 舌紅少苔 憂鬱欲哭 情緒不能自主	胸滿煩驚 小便不利 暴躁易怒 失眠多夢之症	心脾皆虛 氣血不足 月經不調 胃口不佳 多夢之失眠症	肝虛熱而發搐 痰涎嘔吐 睡臥不安 精神抑鬱
藥理作用	鎮靜 抗驚厥 抗心律失常	鎮靜催眠	鎮靜催眠 抗驚厥 解痙鎮痛 抗菌解熱	調節中樞神經 降血脂 止血	抗休克 調節中樞神經 提升造血功能	調節 GABA、血清素、多巴胺與腎上腺素等穩定神經與情緒
現代應用	失眠 憂鬱症 更年期症候群 阿茲海默症 甲狀腺亢進	神經衰弱 焦慮症 妄想型思覺失調症	躁鬱症 憂鬱症 癲癇 更年期症候群	更年期症候群 高血脂症 憂鬱症 甲狀腺亢進	失眠 神經衰弱 子宮異常出血 貧血	小兒夜啼 憂鬱症 思覺失調症 阿茲海默症之行為症狀 ⁵

柒、參考文獻

- 中醫藥學院。中藥方劑圖像數據庫。安神劑。Available at <https://sys02.lib.hkbu.edu.hk/cmfid/index.asp?facet=type cht%2Cexact%2C%E5%AE%89%E7%A5%9E%E5%8A%91&lang=cht> Accessed 10/2021
- 劉喜平。方劑學表解記憶法。新北：合記圖書出版社，2015:152-154。
- 張泰。天王補心丹的臨床和藥理研究進展。中西醫結合心腦血管病雜誌 2019;17:2766-2768。
- 陳奇。中藥名方藥理與應用。台北市：南天書局有限公司，1993。
- 黃柏崧、周佳玉、陳立偉。抑肝散於失智症行為精神症狀應用。藥學雜誌 2020;36:97-101。

新藥介紹：Semaglutide (Ozempic®)

撰稿：朱禾如藥師；校稿：鄭詠安總藥師

壹、前言

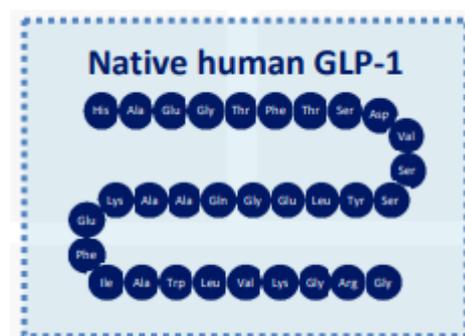
根據國家衛生研究院統計及 2019 臺灣糖尿病年鑑顯示，國人糖尿病之盛行率已達到 9%，盛行人數達 220 萬人，以第二型糖尿病佔多數¹。粗死亡率約 3%，為國人排行第五大死因，糖尿病儼然已成為不可輕視的國病。第二型糖尿病患者以血糖、HbA_{1c}、血壓、血脂及生活型態改變為治療目標，有良好之監控可預防晚期糖尿病併發症及心血管疾病風險。2021 年美國糖尿病學會 (American Diabetes Association, ADA) 發表的糖尿病治療照護標準，對於有動脈粥狀硬化心血管疾患 (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) 或高風險族群，以及減重為考量之患者，建議可選擇有心血管好處實證的類升糖素胜肽-1 受體促效劑 (Glucagon-like peptide-1 receptor agonist, GLP-1 RAs)²，此類藥物除了可控制血糖、抑制食慾達到減重效果外，也能顯著降低心血管事件發生，本文將介紹本院新引進之 GLP-1 RAs 藥物 semaglutide (Ozempic®)。

貳、機轉與適應症³

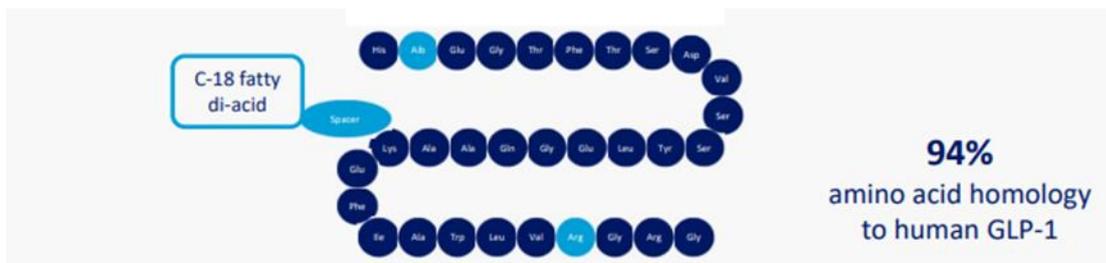
Semaglutide 與人體 GLP-1 有 94% 的序列相似度 (圖一、二)，可選擇性結合於 GLP-1 受體，並同人體原生 GLP-1 目標一致能活化受體，以達到調控血糖及食慾調節。當體內血糖濃度高時，semaglutide 會刺激胰島素分泌，並降低升糖素分泌，同時在餐後初期小幅延遲胃排空。此外 semaglutide 會降低整體食慾，促成熱量攝取減少，進而達到減輕體重之效果。

Semaglutide 在臨床試驗中顯示可降低收縮壓，並可透過防止主動脈斑塊惡化及斑塊內炎症反應，減緩動脈粥狀硬化的形成。

衛生福利部食品藥物管理署核准之適應症為單一療法或與其他糖尿病治療藥物併用，治療控制不佳的第二型糖尿病成人病人，作為飲食及運動之外的輔助治療。



圖一、人體原生 GLP-1 胺基酸序列⁴

圖二、Semaglutide 之胺基酸序列⁴

參、用法用量³

本藥為預充填、拋棄式、單一病人使用之注射筆，含澄清透明之 semaglutide，每 1ml 含 1.34mg，每支含有 1.5ml，總劑量 2.01mg，初次使用後須置於 30°C 以下或冰箱冷藏(2~8°C)。

每周注射一次，可在一天中的任何時間注射，不論是否進食。應採皮下注射至腹部、大腿或上臂，必要時可改變每周注射之日期，但兩次注射之間應至少相隔 3 日(超過 72 小時)。

起始劑量為每周一次皮下注射 0.25mg，連續四周，四周後增加至每周一次 0.5mg 之維持劑量。若每周 0.5mg 超過四周後仍需加強血糖控制，可增加劑量至每周一次 1mg，此也為最大建議劑量。

對老年人、輕中度肝腎功能不全患者，不需調整劑量。兒童族群、懷孕婦女因使用本藥品的資料有限，故不建議使用，懷孕分級為 D 級。考量此藥半衰期長，計畫懷孕前兩個月應停用此藥。動物實驗顯示此藥會分泌至乳汁中，故哺乳期間不應使用。因未曾進行相容性試驗不得與其他藥物混合。

肆、藥物動力學^{3,5}

Semaglutide 的半衰期約為一周，較人體原生性 GLP-1 半衰期長的主因是與白蛋白結合率高 (>99%)，使腎臟清除率下降，並防止二肽基肽酶-4 酶 (Dipeptidyl peptidase-4, DPP-4) 的代謝性降解。

藥物投與後 1-3 天可至最高血中濃度，4-5 周可達穩定狀態暴露量，絕對生體可用率為 89%。平均分布體積為 12.5L，代謝會透過蛋白質水解切割胜肽骨架，及後續之脂肪酸側鍊 β-氧化而廣泛被代謝。排除路徑有 2/3 經由尿液及 1/3 經由糞便排除，其中 3% 劑量是以原型 semaglutide 由尿液排出，清除率約為 0.05L/hr。

伍、藥物安全性^{3,5,6}

Semaglutide 會延遲胃排空，可能會影響其他併用口服藥物之吸收率。此外 semaglutide 若與 chloroquine、hydroxychloroquine 併用可能會增加體內胰島素濃度及作用，導致低血糖風險。Semaglutide 常見副作用有噁心 (11-20%)、腹痛 (6-11%)、低血糖 (單一療法 1.6-3.8%；合併療法 6-30%)，嚴重不良反應有視網膜病變併發症 (3%)、膽結石 (<2%)、急性胰臟炎、甲狀腺髓質癌。

對於本身或家族有甲狀腺髓質癌病史，或罹患第二型多發性內分泌腫瘤症候群之患者禁

用。動物實驗顯示 semaglutide 終生暴露量會提高甲狀腺 C 細胞腫瘤發生率，故應提醒病人注意甲狀腺腫瘤症狀，並定期監測血清降鈣素或超音波檢查。

Semaglutide 不應用於第一型糖尿病病人或治療酮酸中毒，也不可替代胰島素使用。對於有糖尿病視網膜病變史之患者應特別謹慎，需密切監控病情是否惡化並依據臨床準則給予治療。使用 GLP-1 促效劑曾有急性胰臟炎之患者，應考慮非 semaglutide 之抗糖尿病治療方法。

Semaglutide 藥物過量目前沒有專用解毒劑，僅能依據病人臨床表徵給予支持性治療，常見不良反應通報是噁心，考量藥物半衰期長，應延長觀察期及症狀治療。

陸、臨床試驗與藥物比較

在 semaglutide 上市前的第三期試驗中有六項採隨機分配、對照的臨床試驗 (SUSTAIN 1-5,7)，共納入 5098 名 18 歲以上有第二型糖尿病的受試者，進行針對血糖療效的評估，在每週給予 semaglutide 0.5mg 及 1.0mg 的劑量下與安慰劑及其他活性對照藥物 (sitagliptin、insulin glargine、exenatide ER、dulaglutide) 比較，研究證實 semaglutide 0.5 mg 能持續降低 HbA_{1c} 1.2%-1.5% 及下降體重 3.5-4.6 公斤，而 semaglutide 1 mg 下降 HbA_{1c} 1.5%-1.8% 及下降體重 4.5-6.5 公斤 (表一)，並達統計學上的意義 ($p < 0.0001$)，且其療效不受年齡、性別、人種、BMI、糖尿病罹病時間、腎功能不全程度所影響^{3,7,8}。

在另一項評估心血管安全性的臨床試驗 (SUSTAIN 6) 中，納入 3297 名具有心血管疾病高風險之第二型糖尿病患者，進行為期 104 週的雙盲、非劣性分析試驗，在標準照護外分別給予每週 semaglutide 0.5mg、1.0mg 及相對應的安慰劑，以隨機分配後至首次發生重大心血管不良反應事件 MACE (major adverse CV event) 之時間為評估指標，包括心血管疾病死亡、非致命性心肌梗塞或非致命性中風，研究顯示相較於安慰組，以 semaglutide 治療能降低綜合風險 26% ($p < 0.001$)，主要是非致死性中風降低 39% ($p = 0.04$)。而體重方面，給予每週 semaglutide 0.5mg 及 1.0mg 相較於安慰劑，分別降低 2.9kg 及 4.3kg，達統計上顯著差異 ($p < 0.001$)。

在腎病變及惡化的方面，Semaglutide 與安慰劑相比可顯著降低 36% 的發生率 ($p = 0.005$)。然而視網膜病變的發生率增加 76% ($p = 0.02$)^{3,7,9}。

表一、SUSTAIN 1-5,7 的 ITT 試驗結果比較^{7,8}

試驗名稱	試驗期間 (週)	藥物、安慰劑與活性對照物**	病人數 (人)	HbA _{1c} (%)	空腹血糖 (mmol/L)	體重 (kg)	達到 HbA _{1c} < 7% 的病人 (%)
SUSTAIN 1	30	Sema 0.5mg	128	-1.5*	-2.5	-3.7*	74
		Sema 1.0mg	130	-1.6*	-2.3	-4.5*	72
		PBO	129	<-0.1	-0.6	-1.0	25
SUSTAIN 2	56	Sema 0.5mg	409	-1.3*	-2.1	-4.3*	69
		Sema 1.0mg	409	-1.6*	-2.6	-6.1*	78
		Sita 100mg	407	-0.5	-1.1	-1.9	36
SUSTAIN 3	56	Sema 1.0mg	404	-1.5*	-2.8	-5.6*	67
		Exe 2.0mg	405	-0.9	-2.0	-1.9	40

試驗名稱	試驗期間 (週)	藥物、安慰劑與 活性對照物**	病人數 (人)	HbA _{1c} (%)	空腹血糖 (mmol/L)	體重 (kg)	達到 HbA _{1c} <7% 的病人(%)
SUSTAIN 4	30	Sema 0.5mg	362	-1.2*	-2.0	-3.5*	57
		Sema 1.0mg	360	-1.6*	-2.7	-5.2*	73
		IGlar	360	-0.8	-2.1	1.2	38
SUSTAIN 5	30	Sema 0.5mg	132	-1.4*	-1.6	-3.7*	61
		Sema 1.0mg	131	-1.8*	-2.4	-6.4*	79
		PBO	133	-0.1	-0.5	-1.4	11
SUSTAIN 7	40	Sema 0.5mg	301	-1.5*	-2.2	-2.3*	68
		Dula 0.75mg	299	-1.1	-1.9	-6.5	52
		Sema 1.0mg	300	-1.8*	-2.8	-3.0*	79
		Dula 1.5mg	299	-1.4	-2.2	-3.0	67

*達統計上顯著差異

**Sema: semaglutide ; PBO: placebo ; Sita: sitagliptin ; Exe: exenatide extended release ; IGlar: insulin glargine ; Dula: dulaglutide

表二、GLP-1 RAs 的心血管 RCT 試驗、用法及健保價比較^{4,9}

藥物	Lixisenatide (Soliqua [®])	Liraglutide (Victoza [®])	Dulaglutide (Trulicity [®])	Semaglutide (Ozempic [®])
試驗名稱	ELIXA	LEADER	REWIND	SUSTAIN-6
試驗期間	2.1 年	3.5 年	5.4 年	2.0 年
病人數	6068 人	9340 人	9901 人	3297 人
心血管病史	100%	81.3%	31.5%	83%
初次 MACE 發生	2%	-13%*	-12%*	-26%*
心血管死亡	-2%	-22%*	-9%	-26%
非致死心肌梗塞	3%	-12%	-4%	-15%
非致死性中風	12%	-11%	-24%*	-39%*
心衰竭住院	-4%	-13%	-7%	11%
半衰期	3 小時	12-13 小時	5 天	1 週
用法	1-2 次/天	1 次/天	1 次/週	1 次/週
健保價	910 元	1458 元	924 元	3585 元

*達統計上顯著差異

柒、總結

Semaglutide 研究證實可降低 HbA_{1c} 並有血糖控制的療效，也能顯著改善心血管疾病的風險，甚至還有減輕體重的好處，老年人、肝腎功能不佳者也不需調整劑量，對於有其他共病症的第二型糖尿病患者而言，此藥提供方便、安全又有效的新選擇。Semaglutide (Ozempic[®]) 的皮下注射劑型使用簡單，且有更長的半衰期，只需每週注射一次，對於用藥順從性不佳者可提高施打意願，提供更好的醫療品質。

捌、參考資料

1. 杜思德、胡啟民、許志成等。臺灣糖尿病年鑑 2019 第二型糖尿病。臺北市：社團法人中華民國糖尿病衛教學會，民國 108 年 10 月。
2. American Diabetes Association. 10. Cardiovascular disease and risk management: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care* 2021; 44 (Suppl.1): S125-150.
3. 廠商仿單：胰妥讚(Ozempic[®])注射劑。Available at <https://info.fda.gov.tw/mlms/H0001D3.aspx?LicId=60001107> Assessed 09/2021.
4. 中華民國糖尿病學會。2018 糖尿病臨床照護指引(含 2020 年指引 UPDATE 版)。民國 110 年 2 月。Available at http://www.endo-dm.org.tw/DB/book/76/20200721_2020%E6%8C%87%E5%BC%95UPDATE%E7%B6%B2%E8%B7%AF%E7%89%88%20%E7%B8%AE%E6%B8%9B%E7%89%88%E6%9C%83%E5%93%A1%E5%BB%BA%E8%AD%B0%E4%BF%AE%E6%94%B9%E7%89%88.pdf Accessed 11/2021
5. Micromedex：Semaglutide. Available at https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/563191/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/6D014D/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=Semaglutide&UserSearchTerm=Semaglutide&SearchFilter=filterNone&navitem=searchALL# Assessed 09/2021.
6. UpToDate：Semaglutide Drug information. Available at https://www.uptodate.com/contents/semaglutide-drug-information?search=Semaglutide&source=panel_search_result&selectedTitle=1~22&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1 Assessed 09/2021.
7. Goldenberg RM, Steen O. Semaglutide: Review and Place in Therapy for Adults With Type 2 Diabetes. *Can J Diabetes*. 2019;43(2):136-145.
8. Aroda VR, Ahmann A, Cariou B, et al. Comparative efficacy, safety, and cardiovascular outcomes with once-weekly subcutaneous semaglutide in the treatment of type 2 diabetes: Insights from the SUSTAIN 1-7 trials. *Diabetes Metab*. 2019;45(5):409-418.
9. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1834-1844.