



臺北市立聯合醫院藥訊

發行人：王智弘
主編：吳淑娟
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 2780

創刊：94 年 03 月 15 日
114 年 04 月第 226 期

本期專題

1. 杞菊地黃丸的臨床應用
2. 新藥介紹：dasatinib (Sprycel®)
3. 藥物安全資訊：中藥材細辛的法規與安全

杞菊地黃丸的臨床應用

撰稿：官昱汶藥師；校稿：陳佩君藥師

壹、前言

六味地黃丸有滋補肝腎之功效，可治腰膝痠軟、頭目眩暈等症狀，加上枸杞子、菊花後，成為杞菊地黃丸，兼有養陰平肝，滋水明目的作用。杞菊地黃丸出典自《中國醫學大辭典》，可治肝腎陰虛導致的兩眼昏花，視物不明及眼睛乾澀。其組成共八味，有滋陰補血，滋腎養肝的作用，另可藉由增減藥方，治療各種類型的病徵¹。

貳、方劑中各藥材基原、性味歸經及功效介紹

依據臺灣中藥典第四版，杞菊地黃丸由熟地黃 8g、山茱萸 4g、山藥 4g、茯苓 3g、牡丹皮 3g、澤瀉 3g、枸杞子 2g、甘菊花 2g 組成。一日飲片量為 29g。其具滋陰補血，滋腎養肝之功效，主治肝腎陰虛、頭暈目眩、視物不清、眼睛澀痛、迎風流淚²。以下介紹各藥材基原、性味歸經、功效及其主要化學成分：

一、枸杞子：為茄科 Solanaceae 植物枸杞 *Lycium chinense* Mill. 或寧夏枸杞 *Lycium barbarum* L. 之乾燥成熟果實。性味甘，平。歸肝、腎經。屬補益藥（補陰）。功效為滋補肝腎，益精明目³。

- 二、熟地黃：為玄參科 Scrophulariaceae 植物地黃 *Rehmannia glutinosa* Libosch.之乾燥塊根。性味甘，微溫。歸心、肝、腎經。屬補益藥。功效為補血滋陰，填精益髓³。根據研究，地黃含 saponin 配糖體⁴。
- 三、山茱萸：為山茱萸科 Comaceae 植物山茱萸 *Cornus officinalis* Siebold & Zucc.之乾燥成熟果肉。性味酸、澀，微溫。歸肝、腎經。屬補益藥（補陰）功效為補益肝腎，收斂固澀，澀精，止汗³。根據研究，山茱萸含 iridoid 配糖體、沒食子酸等⁴。
- 四、山藥：為薯蕷科 Dioscoreaceae 植物薯蕷 *Dioscorea polystachya* Turcz. (*Dioscorea opposita* Thunb.)、恆春薯蕷 *Dioscorea doryophora* Hance 或基隆山藥 *Dioscorea japonica* Thunb.之乾燥根莖。性味甘，平。歸脾、肺、腎經。屬補益藥（補氣）。功效為益氣養陰，補脾養胃，生津益肺，補腎澀精³。根據研究，山藥主要含澱粉、mucin、mannan 等⁴。
- 五、澤瀉：為澤瀉科 Alismataceae 植物澤瀉 *Alisma plantago-aquatica* L. subsp. orientale (Sam.) Sam.之乾燥塊莖。性味甘、淡，寒。歸腎、膀胱經。屬祛濕藥（利水滲濕）。功效為利水滲濕，清腎火³。根據研究，澤瀉含 tetracyclic triterpene 等，其中 alisol monoacetate 具有抗脂肪肝作用⁴。
- 六、牡丹皮：為毛茛科 Ranunculaceae 植物牡丹 *Paeonia suffruticosa* Andrews 之乾燥根皮。性味苦、辛，微寒。歸心、肝、腎經。屬清熱藥（清熱涼血）。功效為清熱涼血，活血祛瘀³。根據研究，牡丹皮的成分有 paeonolide、paeonoside、paeonol 等，其中的 paeonol 成分具抗菌、抗過敏及抗發炎作用⁴。
- 七、茯苓：為多孔菌科 Polyporaceae 真菌茯苓 *Wolfiporia extensa* (Peck) Ginns (*Poria cocos* (Schwein.) F.A. Wolf) 之乾燥菌核。性味甘、淡，平。歸心、肺、脾、腎經。屬祛濕藥（利水滲濕）功效為利水滲濕、益脾和胃、寧心安神³。根據研究，茯苓主要含 tetracyclic triterpene、polysaccharide 等，其中水製提取物及 ethanol extract 對家兔有降血壓作用⁴。
- 八、甘菊花：為菊科 Compositae 植物菊花 *Chrysanthemum morifolium* Ramat.之乾燥頭狀花序。中藥材按產地和加工方法不同，又分為白菊花、杭菊花、滁菊花。性味甘、苦，微寒。歸肺、肝經。屬解表藥（辛涼解表）。功效為疏風清熱，解毒，平肝明目³。

參、方劑中各組成介紹

方中之枸杞子、熟地黃為君，取滋補肝腎精血之功；山茱萸、山藥可補益脾陰，並固精養肝腎；澤瀉、茯苓為滲脾濕、瀉腎濕；牡丹皮、甘菊花為清瀉肝火、明目。各組成於方中之單獨功效及組合後之配伍效用整理如下表一^{5,6}：

表一、杞菊地黃丸各組成的分類、單獨功效及配伍功能

分類	藥材名稱	單獨功效	配伍功能
君	枸杞子	滋補肝腎，益精明目	養肝明目，緩解肝腎陰虛所致的頭暈目眩
	熟地黃	滋陰補腎，填精益髓	
臣	山茱萸	滋補肝腎、益精明目	三補，補腎肝脾三陰
	山藥	補脾益氣、滋腎填精、健脾止瀉	
佐使	澤瀉	利水滲濕、瀉火降濁	三瀉，瀉虛火濕濁
	牡丹皮	熱涼血、瀉肝火清	
	茯苓	健脾滲濕	
	甘菊花	解毒明目，疏風清熱	清肝明目、疏散風熱

肆、臨床應用與病理機制分析

一、中醫理論基礎與臨床應用

中醫古籍《銀海精微》中提到「肝腎之氣充則精彩光明，肝腎之氣乏則昏朦眩暈」，意味著眼睛功能與肝腎狀況有關。杞菊地黃丸可滋腎養肝，因肝開竅於目，因此對於用眼過度、乾眼症、白內障及黃斑部病變等視力問題有效。且腎主髓通腦，因此本方也可用於頭暈目眩、頭昏盜汗等病徵。當有下列病徵時，可考慮在主方加味^{6,7}：

- (一) 目赤腫痛：加知母、黃柏。
- (二) 久視昏暗：加當歸、黃耆。
- (三) 迎風流淚：加升麻、葛根。
- (四) 視物不清：合益氣聰明湯。

二、西醫診斷與中醫的結合

在現代醫學中，杞菊地黃丸的療效可與多種視覺疾病的病理機制對應，顯示出中醫藥物治療的科學基礎。

- (一) 用眼過度：《黃帝內經》中提到久視傷血。肝開竅於目，肝受血而能視。中醫理論認為心主血、肝藏血，所以臨床上肝與眼睛關係最密切而適用杞菊地黃丸配合病人症狀做加減方治療⁸。
- (二) 乾眼症：通常是淚水分泌不足或蒸發過度的淚膜異常疾病，可能伴隨眼部不適症狀及導致眼球表面病變。在《審視瑤函·白痛》中提到當眼部不腫不赤，爽快不得，沙澀昏矇稱「白澀症」。《眼科心法·外障》：「肝虛積熱之證，時發時歇，初則紅腫疼痛，澀淚難開，久則漸重，遂生翳膜，視物昏暗。」。乾眼症的治療在經絡中以肝經為出發點，依辨證論治方式分為六種類型-肝腎陰虛型、肺陰不足型、脾胃溼熱型、脾肺伏熱型、肝氣鬱結型及脾肺虛寒型，其中肝腎陰虛型可以杞菊地黃丸配合病人症狀做加減方治療⁹。
- (三) 白內障：引起白內障的主要因素包括長期暴露在紫外線燈光與輻射中，而糖尿病、高血壓、高齡或外傷等都可能與此疾病有關。白內障在中醫學中屬「圓翳內障」範疇，多由於年老體衰，肝腎兩虧，精血不足，或脾虛失運，精氣不能上榮於目所致。此外肝經鬱熱或陰虛挾濕熱上攻，也可能引起。依辨證論治分四型-肝腎虧損型、脾虛氣弱型、肝熱犯目型、陰虛濕熱型，其中肝腎虧損型可以杞菊地黃丸配合病人症狀做加減方治療¹⁰。

(四) 老年性黃斑部病變：是一種因視網膜中心的黃斑部產生病灶而導致中心視力衰退的疾病，患者在看東西時會出現物體扭曲變形，或覺得視野中央出現暗影、影像模糊等現象。其症狀表現，類似於中醫典籍所記載之「視瞻昏渺」、「視瞻有色」或「視直如曲」等範疇，其產生與人體精、氣、血虧損有關，主要涉及腎、脾和肝臟，為本虛標實，虛實夾雜之症；病機主要為「肝腎不足」、「痰瘀互結」、「血瘀阻絡」、「脾腎虧虛」等，治療原則上以「補益肝腎」、「益氣健脾」、「活血化瘀」、「利濕化痰」、「涼血止血」為主。經中醫辨證後屬肝腎陰虛者可以使用杞菊地黃丸治療，並依據眼底檢查情況做加減方治療¹¹：

- 1.長期黃斑水腫：加赤小豆、白茅根、益母草，可利水活血。
- 2.黃斑滲出：加石決明、生蒲黃、鬱金，可化痰健脾。
- 3.黃斑出血：加藕節、三七、白茅根，可止血涼血。

伍、注意事項

杞菊地黃丸雖然為常見之中成藥，但在使用上還是須注意下列情形：

一、眩暈、眼疾屬實症者禁用杞菊地黃丸⁶。

二、脾虛不運、痰飲阻滯者忌用⁶。

三、杞菊地黃丸中的枸杞子、山茱萸、牡丹皮、菊花，與抗凝血藥物、Digoxin、Midazolam有交互作用，可能會增加出血的危險，併用時建議密切監測。各別藥物的提醒事項簡述如下^{12,13}：

(一) 枸杞子：會抑制 CYP2C9 而增加 warfarin 的濃度，並可能提高出血風險。

(二) 山茱萸：可能導致 digoxin 濃度過高。

(三) 牡丹皮：

1.可能導致digoxin濃度過高。

2.可能抑制CYP3A而增加midazolam濃度¹⁴。

(四) 菊花：可能增加抗凝血作用，與 warfarin 並用可能提高出血風險。

陸、結語

杞菊地黃丸以治療肝腎不足引起的目赤腫痛、久視昏暗、迎風流淚者為主，使用時需注意禁忌症及藥物交互作用。在主證不變下，隨病情變化及病徵不同，可配合藥味加減、藥量加減或藥物配伍的調整，以符合臨床治療需求。

柒、參考資料

1.王綿之、許濟群主編。方劑學。台北市：知音出版社，2006;16-17, 158-159。

2.陳時中主編。臺灣中藥典，第四版。台北：衛生福利部，2022;135。

3.衛生福利部中醫司。臺灣中藥典暨圖鑑查詢系統。Available at <https://www.cmthp.mohw.gov.tw/> Accessed 01/2025。

4.顏焜熒。原色常用中藥圖鑑。臺北市：南天書局有限公司，1999;11, 69, 83, 99, 145, 247。

5. 中醫藥學院。中藥方劑圖像數據庫。Available at <https://sys02.lib.hkbu.edu.hk/cmfid/details.asp?query=all,.%E6%9D%9E%E8%8F%8A%E5%9C%B0%E9%BB%83%E4%B8%B8&lang=cht&pageid=1&absolutePos=1&id=F00078> Accessed 01/2025.
6. 林香汶主編。安全使用中藥實證寶典：常用中藥方劑篇。台中：文興出版事業有限公司，2013;357-358。
7. 港香蘭醫藥叢書系列。濃縮方劑總覽。台南：港香蘭醫藥出版社，2007;69-70。
8. 張慈玲。疏肝明目經典方劑-杞菊地黃丸。慈濟藥訊。2019;176:1-2。
9. 葉家豪醫師。乾眼症中西醫結合療法。Available at https://tpech.gov.taipei/mp109181/News_Content.aspx?n=80359412498D4193&sms=D6D8C221F7AECFEE&s=C2B1509C1640EF73 Accessed 01/2025.
10. 康和中醫診所。白內障。Available at <https://www.rcclinic.com.hk/?p=18570> Accessed 01/2025.
11. 衛福部國家中醫藥所圖書館。老年性黃斑部病變中醫藥研究發展。Available at <https://www.nricm.edu.tw/p/404-1000-5792.php?Lang=zh-tw> Accessed 01/2025.
12. 林香汶主編。安全使用中藥實證寶典：高風險西藥與中藥併用篇。台中：文興出版事業有限公司，2013:124。
13. 林香汶主編。台灣地區高風險藥物與中藥併用之藥物流行病學研究。Available at <https://www.grb.gov.tw/search/planDetail?id=2172186> Accessed 01/2025.
14. 鮑力恆。臨床常用科學中藥與西藥交互作用之評估II。Available at <https://www.mohw.gov.tw/dl-28580-d5011088-9ab6-4666-9d3e-254dcd839fec.html> Accessed 01/2025.

新藥介紹：dasatinib (Sprycel®)

撰稿：吳儀蓁藥師；校稿：柯閔仁總藥師、李美珊主任

壹、前言

惡性腫瘤為臺灣十大死因之一，依行政院衛福部最新統計，112年惡性腫瘤仍位居臺灣十大死因之首¹。慢性骨髓性白血病（chronic myeloid leukemia, CML）是白血病的一種，也就是我們常說的血癌，是一種與費城染色體（Philadelphia chromosome）相關的骨髓增生性腫瘤。CML 診斷標準持續更新，基本上來說分為慢性期（chronic phase, CP）、加速期（accelerated phase, AP）及急變期（blast phase, BP）。慢性期一種相對緩慢的疾病狀態，症狀包括白血球增多（包括嗜中性球的各個階段）、骨髓細胞過多、原始細胞很少，慢性期可透過口服藥物穩定控制。若是進入加速期或急變期，又統稱晚期，晚期通常會有原始細胞增多、脾臟腫大、血球惡性減少，及可能的遺傳基因不穩定等問題²。

目前的治療方式主要以 BCR-ABL1（breakpoint cluster region-Abelson 1）酪胺酸激酶抑制劑（tyrosine kinase inhibitor, TKI），初始治療通常使用 imatinib 可顯著改善 CML 患者的預後。儘管大多數 CML 患者對 imatinib 有反應，但仍有一小部分病人治療失敗且進展為加速期或急變期 CML。對 imatinib 抗藥性機制的了解促進了第二代新型 BCR-ABL 抑制劑的開發；其中，dasatinib 成為 imatinib 抗藥性蛋白質酪胺酸激酶（imatinib-resistant protein tyrosine kinase, KIT）活化環突變體的有效抑制劑，成為目前最有前途的藥物，其效力比 imatinib 強約 300 倍。Dasatinib 能夠誘導這些突變的肥大細胞和白血病細胞系統凋亡，拓寬了在人類實體瘤細胞、CML 之外應用的新機會³。

貳、機轉與適應症

CML 的致病機制主要源於 BCR-ABL 融合基因的表現，該基因能產生具有持續性活性的酪胺酸激酶，進而促進細胞增殖並抑制細胞凋亡。Dasatinib 的獨特之處在於它能夠同時結合 BCR-ABL 激酶的活性和非活性成份，使其對大多數 imatinib 耐藥突變的細胞仍具有效力。此外，dasatinib 還能抑制 SRC 家族激酶、c-KIT、EPHA2 及 PDGFR β 等激酶^{3,4}，這類激酶在 CML 的進展及耐藥性中發揮重要作用。因此，dasatinib 可以克服因 SRC 激酶活化而產生的耐藥性，進一步提高 CML 患者的治療效果。

過去一項統計 26 個國家、開放式設計的第三期臨床試驗中⁵，將 dasatinib（100 mg/天）與 imatinib（400mg/天）以 1:1 隨機分派，並根據 Hasford 風險評分（為評估 CML 嚴重程度的評分標準）進行分層，研究新診斷的慢性期 CML 患者，其 12 個月內達成的完全細胞遺傳學反應（complete cytogenetic response，指在骨髓檢體中的費城染色體為 0%）。此試驗共納入 519 名，包括 259 人隨機分配至 dasatinib 組，260 人分配至 imatinib 組。共納入 108 間臨床中心。納入標準包括診斷確立、ECOG（Eastern Cooperative Oncology Group）狀態為 0-2，肝腎功能正常等。研究結果顯示 dasatinib 組的 12 個月確定完全細胞遺傳學反應（confirmed complete cytogenetic response）比率高於 imatinib 組（77% vs. 66%, P=0.007）⁵。由此可了解 dasatinib 於 CML 治療反應，與 imatinib 同時具有良好的療效。

Dasatinib 在慢性期 (chronic phase, CP)、加速期 (accelerated phase, AP) 及急變期 (blast phase, BP) 的患者中均能誘導血液學和細胞遺傳學反應。且 dasatinib 並非 P-糖蛋白 (p-glycoprotein) 相關機轉，能克服某些因藥物外排所導致的耐藥性。雖其副作用包括骨髓抑制、胸腔積液及胃腸道不適等，但大多數患者治療一段時間後能耐受這些副作用。總結來說，dasatinib 作為第二代 TKI，具有更強的 BCR-ABL 抑制能力，並能克服多種耐藥機制，使其成為 CML 目前治療的重要選擇之一，特別適用於對 imatinib 療效不佳的患者³。

參、藥物動力學

Dasatinib 為一低水溶性但腸道滲透力好的藥品⁶，單劑量 100 mg 在高脂肪飲食中，若總熱量為 985 大卡，脂肪、碳水化合物和蛋白質的熱量分別為 52%、34%和 14%，此高脂肪飲食能使 dasatinib 的平均 AUC (area under curve) 增加 14%^{4,7}。

當以溶解錠劑型溶於果汁中，健康人的 C_{max} (maximum concentration)，與一般錠劑相比，平均比為 0.97 (90% CI: 0.85 至 1.10)，AUC 為 0.84 (90% CI: 0.78 至 0.91)。在兒科患者中，溶解錠劑型的生物吸收率亦比估計比完整錠劑低 36%⁷。

Dasatinib 在體外與人類血漿蛋白的結合速率為 96%⁷，在濃度 100 至 500 ng/mL 範圍內無差異。活性代謝物 93%與蛋白質結合⁴。亦有研究發現其在 CNS 的滲透性相較 imatinib 佳⁶。

Dasatinib 主要代謝途徑為經由 CYP3A4 (Cytochrome P450 3A4)^{4,6,7}，其代謝物之活性 AUC 僅 dasatinib 的 5%^{4,7}。dasatinib 亦是 CYP3A4 的抑制劑及強受質，若與 CYP3A4 抑制劑併用，AUC 會增加 5 倍⁷。

Dasatinib 85%由糞便排除 (其中 19%為原型藥)，而小於 4%由尿液排除 (原型藥約 1%)^{4,7}。半衰期約 3-4 小時⁷。

於 15 到 86 歲、性別與肌肝酸廓清率 21.6 mL/min 至 342.3 mL/min 族群中，在臨床上無差異之關聯性^{4,6}。

肆、用法用量

Dasatinib (Sprycel®) 在 CML 建議起始劑量為 100 mg，每日口服一次。若於加速期 CML、骨髓或淋巴急性期 CML、或費城染色體陽性急性 CML，建議起始劑量為 140mg，每日口服一次。可於進食後或空腹狀態下使用。可於晨間或夜間服用⁴。

注意此藥品應整顆吞服，不可剝半或咀嚼，可能降低療效，雖現在臨床數據資料有限，但若非吞嚥困難或兒童等特殊情況，仍建議整粒吞服⁴。

當發生骨髓抑制之副作用時，應中斷給藥、降低劑量或停止治療，直到 ANC (absolute neutrophil count) >10 x 10⁹/L 且血小板大於等於 50 x 10⁹/L。若在小於等於 7 天內復原，可自原本的起始劑量開始治療。若又再度發生副作用，應恢復停藥，並以低劑量 80 mg 每日一次開始。若還仍有持續發生，應繼續降低劑量至每日 50 mg 或停止使用。若血球減少為與本身癌症病況進展相關，應考慮增加劑量至每日 180 mg⁴。

伍、交互作用

一、H2 受體拮抗劑、質子泵抑制劑

Dasatinib 在 PH>4 的環境會減少溶解度，在 22 個健康受試者中，使用 dasatinib 前使用 famotidine，其 dasatinib 暴露量降低 60%。另外在 10 位健康受試者的研究中顯示，rabeprazole 降低 dasatinib 暴露量約 84%⁶。建議可改致酸劑取代此兩類藥品，並至少在兩小時前或給予 dasatinib 兩小時後再服用此類藥物，避免同時服用⁴。

二、強效 CYP3A 抑制劑

在 10 位進展中的固體腫瘤病患中，研究顯示與 ketoconazole 併服 5 日後增加 dasatinib 幾乎 5 倍暴露量⁶。應避免與強效 CYP3A4 抑制劑或葡萄柚汁併用，若必須併用需考慮調整劑量：每日 140 mg 應調整為每日 40 mg；每日 100 mg 應調整為每日 20 mg；每日 70 mg 應調整為每日 20 mg。若是服用每日 60 mg 或 40 mg 的病患應考慮停用 dasatinib，至停用抑制劑經過約 1 週的沖刷期後再恢復使用⁴。

三、強效 CYP3A4 誘發劑

若與強效 CYP3A4 誘發劑併服，如聖約翰草等，應考慮增加 dasatinib 劑量，並小心監測病人的相關毒性⁴。

陸、不良反應及副作用

Dasatinib 具有意義的不良反應包括骨髓抑制、心血管副作用、體液滯留、出血、肝毒性、肺性高血壓^{4,8}。

骨髓抑制屬於和劑量相關的副作用，發生之危險因子包括進展中的 CML、每日兩次使用。機制為 dasatinib 對前述多種激酶的抑制導致造血作用同步受到抑制，另外也可能是由於抑制巨核細胞生成、紅血球生成的過程所導致。在酪胺酸激酶抑制劑誘導的白血病過程控制後，健康的組幹細胞之造血功能最終可能會恢復。常在使用後的一週到三個月時發生。建議考慮停用或降低劑量⁸。

心血管副作用包括缺血性心臟病、急性心肌梗塞及心律不整等，發生之危險因子包括年紀大於 75 歲、動脈粥狀硬化及其危險因子，如抽菸、高血壓、糖尿病，或本身有使用抗血小板或抗凝血劑等。發生機轉尚不清楚，常見發生於使用的前六個月⁸。

體液滯留包括肋膜積水、水腫、心內積水等。發生的危險因子包括高齡、高劑量（每日劑量超過 100 mg）、使用每日兩次的方式給藥、高血壓、高血脂、免疫疾病等。機轉尚不明，初步認為發生可能與劑量增加有關，因內皮屏障的通透性改變導致肺血管內皮通透性增加而發生胸腔積水，也可能與抑制血小板生長因子導致血管生成失調，組織液壓力降低有關。平均發生時間為使用後的 5 至 11 個月，也有案例可長至 3 年。通常要降低劑量或中斷治療，並使用支持性療法控制體液平衡，如利尿劑或短期類固醇輔助改善，嚴重時須評估是否要進行胸腔穿刺⁸。

出血包括中樞神經系統出血、蜘蛛膜腦下出血及腸胃道出血，平均出血可能至 8 天，40% 左右會有復發的情形。為劑量相關性之副作用，機轉可能為抑制激酶導致造血功能被抑制，還可能透過抑制 SRC 家族激酶導致血小板訊號傳遞與聚集損害，導致止血功能失效。危險因子包括進展中的 CML、血小板低下，年紀超過 60 歲，女性⁸。

肝毒性症狀如血清膽紅素、血清天門冬胺酸轉胺酶（aspartate aminotransferase）等肝臟

相關指數升高。小於 5% 會發生，很少導致永久停藥。因 TKI 與 B 型肝炎病毒復發具有關聯性，建議使用前應進行 HBV (B 型肝炎) 檢驗，若為陽性需小心使用密切監測⁸。

肺性高血壓是一種罕見但嚴重的肺血管疾病，通常有呼吸困難、疲勞和暈厥等症狀，若發生此副作用，處理方式為永久停用 dasatinib。儘管大多數病患停藥後數月內肺動脈高壓的症狀能得到改善，但血流動力學參數恢復正常的情況並不常見。常見發生區間包括使用 1 個月至 6 年都有案例報告⁸。其他相關不良反應如表一⁴。

表一、使用 dasatinib (N=258) 追蹤至少五年曾經發生之不良事件

與藥物相關的不良反應	全部級數	第 3/4 級
體液滯留	38%	5%
肋膜積水	28%	3%
腹瀉	22%	1%
局部表淺性水腫	14%	0%
肌肉骨骼疼痛	14%	0%
皮疹	14%	0%
頭痛	14%	0%
疲倦	11%	<1%
噁心	10%	0%
肺動脈高壓	5%	1%

柒、結論

Dasatinib 作為目前的一線治療，相較於 imatinib，更能顯著提高並加快治療上重要的療效指標如如染色體及基因表現的改善，且能克服 CML 基因突變或對 imatinib 的抗藥性，讓病人能有更好的治療選擇與存活機會。此藥目前在臺灣健保給付可用於費城染色體陽性之慢性期慢性骨髓性白血病，成人與兒童的第一線用藥，亦可於對先前經 imatinib 400 mg (含) 以上治療後有抗藥性或無耐受性之成人的第二線用藥，期許能使此類疾病獲得更良善的控制，提高病人生活品質。

玖、參考文獻

1. 行政院衛生福利部。112 年國人死因統計結果。Available at <https://www.mohw.gov.tw/cp-16-79055-1.html> Accessed 01/2025.
2. Uptodate: Overview of the treatment of chronic myeloid leukemia. Available at https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-chronic-myeloid-leukemia?search=Chronic%20myeloid%20leukemia%20&source=search_result&selectedTitle=2%7E144&usage_type=default&display_rank=2#H17 Accessed 01/2025.
3. Olivieri A. Manzione L. Dasatinib: a new step in molecular target therapy. *Annals of Oncology*. 2007;18:42–46.
4. 藥品電子仿單：柏萊膜衣錠 70 毫克。Available at

https://mcp.fda.gov.tw/im_detail_1/%E8%A1%9B%E7%BD%B2%E8%97%A5%E8%BC%B8%E5%AD%97%E7%AC%AC024800%E8%99%9F Accessed 01/2025.

5. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(24), 2260-2270.
6. Levêque D, Becker G, Bilger K, et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of dasatinib. *Clinical pharmacokinetics*. 2020;59:849-856.
7. Micromedex : Dasatinib. Available at https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/EB86A7/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/A26ED1/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=Dasatinib&UserSearchTerm=Dasatinib&SearchFilter=filterNone&navitem=searchALL#close Accessed 01/2025.
8. Uptodate: Dasatinib. Available at https://www.uptodate.com/contents/dasatinib-drug-information?search=Dasatinib&source=panel_search_result&selectedTitle=1%7E56&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1#F59775707 Accessed 01/2025.

藥物安全資訊

中藥材細辛的法規與安全

院本部藥劑部摘錄

壹、《臺灣中藥典四版》中記載之細辛

據《臺灣中藥典四版》中記載細辛之性味，辛、溫。歸心、肺、腎經。為馬兜鈴科 Aristolochiaceae 植物北細辛 *Asarum heterotropoides* F.Schmidt f. *mandshuricum* (Maxim.) Kitag.、華細辛 *Asarum sieboldii* Miq. 或漢城細辛 *Asarum sieboldii* Miq. var. *seoulense* Nakai 之乾燥根。其用途分類屬辛溫解表藥，效能為祛風散寒，通竅止痛，溫肺化痰。藥材用量為 1 至 4 克。

貳、細辛與馬兜鈴酸的管制

1993 年比利時學者發現服用含有馬兜鈴酸的減肥藥導致婦女腎衰竭，引發全球對中草藥安全性的關注¹。研究指出，這類中草藥腎病變主要與馬兜鈴酸有關²。法國、英國、比利時、澳大利亞、奧地利、西班牙、美國、埃及、日本、菲律賓及馬來西亞等國家已禁止使用含馬兜鈴酸之產品以為因應。

馬兜鈴酸存在馬兜鈴科 (Aristolochiaceae) 的植物中，像是關木通、廣防己、青木香、天仙藤、馬兜鈴，以及細辛等，這些植物中含有豐富的馬兜鈴酸。因此，在 2003 年 11 月 4 日，衛生署做出了一項重要公告，禁止使用廣防己、青木香、關木通、馬兜鈴、天仙藤等五種含有馬兜鈴酸的中藥材，以及含有這些藥材的製劑³。這些藥材及相關的製劑，無論是製造還是進口，都被停止使用，並且藥品許可證也被註銷⁴。這項禁令的實施是全面的，旨在禁止這些藥材及其相關製劑的使用。

至於細辛藥材，雖然也屬於馬兜鈴科，但與上述藥材相比，在臺灣被更廣泛地運用於中藥製劑的處方中。然而，由於細辛的根中僅含微量的馬兜鈴酸，並且必須經過醫師處方才能使用，因此在 2004 年 2 月 27 日，衛生署公布了一項名為「細辛中藥材暨其製劑之相關管理規定」的公告⁴。《細辛中藥材及其製劑相關管理規定》中規範了細辛的使用及製造程序，要求使用細辛的根部，以日本藥局方第十四版記載之 HPLC/UV 方法分析⁵，不得檢出馬兜鈴酸方可製造。濃縮製劑需以水煎煮方式製造，傳統製劑則需使用水煎煮或單味濃縮細辛製劑，再與其他藥材合併，故當時的衛生署並未禁止使用細辛及其相關製劑。其主要理由是細辛藥材雖然為馬兜鈴科植物，但其馬兜鈴酸含量比其它同科植物，如關木通、廣防己、青木香等之含量要低，而細辛全草是以葉部含量較高，而 aristolochic acid I 含量又比 aristolochic acid II 多。另日本藥局方第十四版檢驗方法記載是以標準品 aristolochic acid I 做比對，故檢驗時只以 aristolochic acid I 檢驗之。

依衛生署九十二年十一月四日公告「細辛中藥材暨其製劑之相關規定」，細辛中藥材藥用部位由全草改為根部，並依公告之檢驗規格及方法檢驗合格後，始得供製造及調劑，而含細辛製劑中濃縮製劑，製程須以水煎煮方式製造；而傳統製劑（丸、散、膏、丹）內服及外

用液劑，則其細辛原料藥材應經水煎煮，或採用單味濃縮細辛製劑，與其他原料藥材合併製造，成品均得依廠內既定之 HPLC 檢驗方法檢驗合格後，始得販售。而含細辛之市售產品一旦經檢出馬兜鈴酸者，係依藥事法相關規定論處。研究指出馬兜鈴酸有較強的腎毒性與致癌作用，其中細辛的花、葉、莖的馬兜鈴酸的含量大於 1.0 ppm，因此《臺灣中藥典四版》中記載，細辛藥用部位是根，故中醫師或藥師在現場入庫驗收藥材時應特別注意。

為因應細辛價格大幅波動，有關細辛中藥材暨其製劑應依相關管理規定之公告，如細辛及小青龍湯、麻黃附子細辛湯、辛夷散等多種含細辛之中藥製劑，供應端及製造端應落實《細辛中藥材及其製劑相關管理規定》，使用端應要求逐批附上合格的檢驗報告，以確保用藥安全。

參、現行基準方或許可證中含細辛之方劑品項

現行基準方或許可證中含細辛之方劑品項整理如下：

含細辛方劑	出典	組成 (基準方，單位為克)	功能	適應症
小青龍湯	傷寒論	麻黃 4.0、白芍 4.0、五味子 1.5、乾薑 4.0、炙甘草 4.0、桂枝 4.0、半夏 4.0、 細辛 1.5	解表、散寒、溫肺化飲。	外感風寒、內停水飲、惡寒發熱、無汗、咳嗽氣喘、痰白清稀。
川芎茶調散	太平惠民和劑局方	白芷 2.0、甘草 2.0、羌活 2.0、荊芥 4.0、川芎 4.0、 細辛 1.0 、防風 1.5、薄荷 8.0	祛風止痛。	偏正頭痛。
獨活寄生湯	千金方	獨活 3.0、寄生 2.0、杜仲 2.0、牛膝 2.0、 細辛 2.0 、秦艽 2.0、茯苓 2.0、桂心 2.0、防風 2.0、川芎 2.0、人參 2.0、甘草 2.0、當歸 2.0、白芍 2.0、生地黄 2.0	祛風濕、止痹痛、補氣血。	風寒濕痹、腰膝冷痛、腿足屈伸不利。
九味羌活湯	中國醫學大辭典	羌活 3.0、防風 3.0、蒼朮 3.0、 細辛 1.0 、川芎 2.0、白芷 2.0、生地黄 2.0、黃芩 2.0、甘草 2.0、生薑 3.0、蔥白 3.0	祛風除濕，兼清裡熱。	外感風寒、濕邪惡寒、發熱無汗、頭痛項強、肢體酸痛。
麻黃附子細辛湯	傷寒論	麻黃 8.0、炮附子 5.0、 細辛 8.0	發汗、表邪、溫經散寒。	少陰病始得之、反發熱、脈沉者。
射干麻黃湯*	金匱要略	射干 1.5、麻黃 4.0、 細辛 1.5 、紫菀 3.0、半夏 4.0、五味子 1.0、生薑 4.0、大棗 2.0	宣肺化痰，平喘止咳。	治寒飲鬱肺，咳而上氣，喉間有哮鳴似水雞聲。

含細辛方劑	出典	組成 (基準方, 單位為克)	功能	適應症
清上蠲痛湯*	壽世保元	當歸 2.0、川芎 2.0、白芷 2.0、 <u>細辛 0.6</u> 、羌活 2.0、防風 2.0、菊花 1.0、蔓荊子 1.0、蒼朮 2.0、麥門冬 2.0、獨活 2.0、甘草 0.6、黃芩 3.0、生薑 3.0	清利頭目，祛風止痛。	偏、正頭痛、眉稜骨痛。
大秦芩湯	素問病機氣宜保命集	秦艽 2.5、石膏 2.5、當歸 1.5、白芍 1.5、川芎 1.5、生地黄 1.5、熟地黄 1.5、白朮 1.5、茯苓 1.5、甘草 1.0、黃芩 1.5、防風 1.5、羌活 1.5、獨活 1.5、白芷 1.5、 <u>細辛 1.0</u>	祛風清熱，養血活血。	口眼喎斜，舌強不能言語，手足不能運動，風邪散見，不拘一經。
辛夷散	醫方集解	辛夷 2.5、 <u>細辛 2.5</u> 、蒿本 2.5、升麻 2.5、川芎 2.5、木通 2.5、防風 2.5、甘草 2.5、白芷 2.5、細茶 2.5	散風寒、祛濕邪、通鼻竅。	感冒初期引起之鼻塞不通、鼻流清涕。
當歸四逆湯	傷寒論	當歸 4.5、桂枝 4.5、白芍 4.5、 <u>細辛 4.5</u> 、大棗 6、炙甘草 3、木通 3	溫經散寒、養血通脈。	寒入厥陰、手足厥冷、脈微欲絕。
苓甘薑味辛夏仁湯*	金匱要略	茯苓 1.2、 <u>細辛 0.6</u> 、乾薑 0.6、半夏 1.2、五味子 0.6、杏仁 1.2、甘草 0.6	溫肺化飲、宣利肺氣。	虛寒喘咳、肢體浮腫、咳嗽多痰、胸悶氣喘、水積停飲。

*表示並未記載於臺灣中藥典第四版的中藥基準方 200 方當中。

基於以上所述，為防止細辛缺藥或價格飆漲而濫用細辛全草充當原料以節省成本，而造成更大的危害，在此建議主管機關應加強細辛中藥材暨其製劑（含細辛方劑）的馬兜鈴酸含量檢測。在使用端建議中醫醫療院所、中藥局及藥材供應商應確實做好藥材的品質驗收，並建立標準品來做比對，如依《臺灣中藥典第四版》中記載，細辛藥用部位是根，非藥用部位（根以上的部份）就不能使用。另外濃縮製劑的部份，因無法以外觀辨識，故可請供應端依《細辛中藥材及其製劑相關管理規定》，逐批附上合格的檢驗報告，必要時可執行抽驗確認，如此就可安心地使用細辛中藥材及其製劑。

肆、資料來源

1. Vanherweghem JL, Depierreux M, Tielemans C, et al. Rapidly progressive interstitial renal fibrosis in young women: association with slimming regimen including Chinese herbs. The lancet. 1993; 341(8842): 387-391.
2. Cosyns JP. Aristolochic acid and Chinese herbs nephropathy: a review of the evidence to date.

Drug safety. 2003;26(1):33-48.

3. 行政院衛生署。禁用廣防己、青木香、關木通、馬兜鈴、天仙藤等含馬兜鈴酸之中藥材。92.11.04 署授藥字第 0920002350 公告。2003。
4. 行政院衛生署。細辛中藥材暨其製劑之相關管理規定。93.02.27 署授藥字第 0930000756 號公告。2004。
5. Minister of health, labour and welfare. The Japanese Pharmacopoeia, fourteenth edition. 2001:1303.