

# Bevacizumab 的糖尿病視網膜病變治療

～ 蕭慧欣/黃美珠藥師 ～

## 前 言

糖尿病視網膜病變(Diabetic retinopathy)之機轉至今雖然未有明確的定論，但認為應該與糖尿病引起的血管壁異常、紅血球和血小板的凝集異常及視網膜組織缺血有關。血管壁異常包括視網膜血管內皮細胞傷害與外皮細胞流失等所以在臨床上可見到微血管滲漏、微細血管瘤(microaneurysm)、硬滲出物(hard exudate)、視網膜出血、視網膜水腫等。在這一過程中，血管增生因子(angiogenic factors)扮演了重要的角色。而在新生血管增生的同時也會伴隨纖維性增生，造成增殖期糖尿病視網膜病變之變化。

## 臨床症狀與表現

糖尿病視網膜病變的種類與臨床表現，共分有二種型態：

(一)、非增殖性糖尿病視網膜病變(NPDR, non-proliferative diabetic retinopathy)

此為糖尿病視網膜病變的初期。此時視網膜血管開始滲漏部份血漿及血液。當黃斑部開始水腫缺氧時視力就會受影響。黃斑部水腫是糖尿病患者視力減退的主要原因。

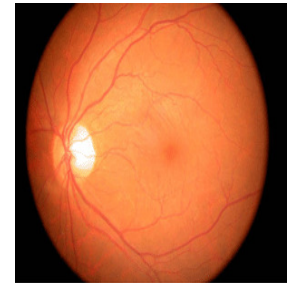
雷射治療可控制黃斑部水腫而穩定視力。黃斑部缺氧發生於血管阻塞時，此時視力模糊原因乃是發生梗塞壞死。雷射治療對黃斑部缺氧沒有效果。

(二)、增殖性糖尿病視網膜病變(PDR, proliferative diabetic retinopathy)

當有新生血管沿視網膜表面或視神經盤開始生長時，即稱之為增生性糖尿病視網膜病變。PDR的主要原因是因視網膜血管的廣泛性阻塞而阻止了血液的正常流通。血管即因局部缺氧而反應增生用以供應缺血的視網膜。糟糕的是，增生血管更會帶來壞處。因新生血管不僅容易破裂造成出血且會伴隨結疤組織增生，而結疤組織會併發嚴重的視網膜剝離。



視網膜病變的眼底



正常視網膜眼底

## 治療處置方法

糖尿病不論是第一型或第二型患者，長期血糖上升後都會引起眼部視網膜微細血管變化，產生糖尿病視網膜病變(參見圖片)，甚至導致失明。因此的治療處置基礎首要血糖的控制，再配合其他的相關治療；

- ※ 控制血糖、血壓和血脂肪，對於糖尿病視網膜病變的控制與治療是重要且必須的。
- ※ 局部光凝固雷射治療或泛視網膜光凝固雷射治療對於黃斑部水腫或當視網膜病變惡化到產生新生血管時可施予。
- ※ 玻璃體切除手術若有疾病進展為更嚴重的階段，如持續性玻璃體出血、影響黃斑部的牽引性視網膜剝離，或合併裂孔的牽引性視網膜剝離等情況，則需接受玻璃體切除手術以去除增殖性視網膜病變所引起的玻璃體出血和纖維組織。同時可於術中接受雷射治療。
- ※ 眼球內注射類固醇或血管增生因子抑制劑(anti-VEGF; anti-Vascular endothelial growth factor)乃利用眼球內注射類固醇或血管增生因子抑制劑來治療黃斑部水腫及抑制增殖性糖尿病視網膜病變的新生血管，甚至是玻璃體出血是較受重視與熱門的新治療方式。對於增殖性糖尿病視網膜病變患者於眼球玻璃體內注射一次或數次的 anti-VEGF(如 Bevacizumab、Ranibizumab)可以使 PDR 的新生血管與玻璃體出血明顯減少甚至消失。對於糖尿病的黄斑部水腫，施予眼球內注射類固醇

(如 triamcinolone)與 anti-VEGF 都有助於視力的改善。

## 藥品介紹

Bevacizumab (Avastin®)目前的臨床適應症使用於癌症的治療，包括轉移性大腸直腸癌、轉移性乳癌、惡性神經膠質瘤、神經膠母細胞瘤轉移性或復發性非鱗狀非小細胞肺癌等癌症。其機轉主要是利用基因重組技術產生的單株抗體，可選擇性地結合到血管內皮生長因子(VEGF; Vascular endothelial growth factor)，而會抑制 VEGF 與位於內皮細胞表面上的受體 Flt-1 (*fms-like-tyrosine kinase*)及 KDR (kinase domain receptor)的結合，中和 VEGF 在血管新生過程的促細胞分裂與血管穿透生物活性，而降低腫瘤的血管新生形成，藉此抑制腫瘤的生長。

因研究顯示 VEGF 是引起眼內新生血管的重要因子，臨床證實許多眼疾患者經 Bevacizumab 治療後，黃斑部的積液減少，同時黃斑部外觀，與視力功能也有進步，顯示具有良好治療效果，而廣泛的被全世界的眼科醫師作為眼內治療的重要藥物。Bevacizumab 有臨床試驗報告但並未取得視網膜病變的核可適應症，使用於眼睛局部注射時仍屬藥品標示外使用(off-label use)，即是一個新藥的非適應症療法，代表此藥品尚未經徹底評估，處方用藥時除了應有臨床學術依據外，也應明確告知患者。病人對 Bevacizumab 之治療反應十分個別化，治療後仍需要定期進行覆診及觀察病情。依據多項臨床研究顯示，建議連續在三個月內進行三次(約每月一次)之藥物注射，如有發現新增血管再次出現，仍需要進一步的治療。Bevacizumab 使用於化學治療注射的全身性副作用報告，包含致吐性、骨髓抑制、白血球減少、深部靜脈栓塞。心臟血管常見高血壓，掉髮、代謝及內分泌有體重減輕。胃腸副作用有腹痛、喪失食慾。免疫系統感染、骨骼肌肉方面肌肉疼痛。神經系統：無力、頭痛。腎臟：蛋白尿、腎病症候群。呼吸系統：上呼吸道感染、呼吸困難。其它方面：疲倦副作用。輸注反應 (<3%，例如：高血壓、胸痛、頭痛)。

Bevacizumab 眼 球 玻 璃 體 注 射

(intravitreal injection)治療的用法用量：

1. 糖尿病性黃斑部水腫(Diabetic macular edema): 每6周一次, 1.25 mg (0.05 mL) 眼球玻璃體注射。首次使用 12 個月內的最高注射次數為 9 劑。
2. 視網膜中心靜脈阻塞性黃斑部水腫 (Central retinal vein occlusion with macular edema : 1.25 mg (0.05 mL)經由眼球玻璃體注射每 4-6 周一次共 4 劑。

Bevacizumab 注射的調配方式，是以 0.9%氯化鈉注射液稀釋至需要的使用量。最終溶液濃度應維持在 1.4-16.5 mg/ml 的範圍內。藥品儲存放置於原包裝盒中以避光。並儲存於 2°C-8°C 的冰箱中，勿冰凍、勿搖晃瓶子。

## 臨床應用

根據國外的一篇研究，試驗中找來 32 位因第二型糖尿病而患有視網膜血管新生或虹膜新生血管病患，分別對他們注射 6.2 µg - 1.25 mg 不等的 Bevacizumab，結果以螢光素血管造影術檢測，接近百分之百的病人都有不同程度的新血管新生滲漏減少，73%的人視神經盤新生血管 (neovascularization of the disc)的症狀有減緩，82%的人虹膜新生血管的症狀有減緩，而且幾乎都是在注射完 24 小時內就開始有減少的情況。

進一步的數據分析也顯示使用低劑量的 Bevacizumab 相對於用高劑量的 Bevacizumab 會有比較少的全身系統的副作用。但是不管是高劑量或低劑量對於第二型糖尿病所引起的眼睛病變都是有效的，只是這個療法的缺點就是視網膜病變的情形還是有可能復發，而且每個人復發的時間不太一樣，因此目前還無法確定何種的療程時間的間隔最為適合。

眼球內注射血管增生因子抑制劑(anti-VEGF)來治療黃斑部水腫及抑制增殖性糖尿病視網膜病變的新生血管或玻璃體出血是較新的治療方式。這類藥除了癌思停(Bevacizumab, avastin®)屬於適應症以外的使用治療，還有同類藥樂舒晴(Ranibizumab, lucentis®)已被美國食品藥物管理局(FDA)及台灣衛生署(TFDA)核准作用於糖尿病黃斑水腫的治療。兩者藥品都能有效地減少黃斑水

腫並有改善視力的效用。Avastin<sup>®</sup>的藥品價格相對較於 lucentis<sup>®</sup>便宜，但需注意血中藥物的濃度。這類藥物的缺點是需要重複注射治療且價格高昂，雖然併發症發生率很低，但還是有可能在眼球內注射時引起併發症，包括視網膜或角膜損傷、出血及眼內炎、視網膜剝離、白內障、眼壓上升、青光眼、眼壓過低。任何這些併發症都有可能造成視力永久損失。

### 注意事項

Bevacizumab (Avastin<sup>®</sup>)一般使用於化學治療的全身性藥物注射時，需要特別注意事項包括有：

- ※ 輸注液不可與葡萄糖溶液混合或同時使用。
- ※ 第一次使用時，靜脈輸注應超過 90 分鐘。若患者在第一次輸注的耐受性良好，則第二次的輸注時間只要超過 60 分鐘即可。如果對 60 分鐘輸注的耐受性依然良好，則之後的輸注時間可調降為大於 30 分鐘輸注即可。
- ※ 肝、腎功能障礙方面，目前尚無 Avastin<sup>®</sup>用在肝、腎功能障礙患者的安全性及療效之研究。
- ※ 老年人無須調整劑量。
- ※ 目前尚未建立使用在小孩及青少年的安全性及療效性。
- ※ 治療使用 Avastin<sup>®</sup>的病人發生胃腸穿孔的發生率為 0.3-2.4%(有些是致命的案例)。臨床使用需小心監視，若發生胃腸穿孔應停止藥物的使用。
- ※ 藥物不可經由廢棄水處理，且避免以家庭廢棄物處理。若有廢棄藥品，應使用回收系統進行回收。
- ※ 不可以靜脈推注(intravenous push or bolus)方式給藥。
- ※ Avastin<sup>®</sup>與聚氯乙烯(polyvinyl chloride)或聚烯烴(polyolefin)軟袋之間不會有不相容的情形發生。
- ※ 為降低傷口癒合能力減弱/傷口裂開的風險，有傷口裂的病人開刀現象時應停止使用 Avastin<sup>®</sup>。
- ※ 在使用 Avastin<sup>®</sup>的病人有較頻繁(高達 5

倍)發生嚴重或致命的出血、包括咳血、胃腸出血、神經系統出血、鼻出血和陰道出血的危險性。

- ※ 有心血管疾病，或有中風病史或危險的病人建議不適合使用。

### 結語

糖尿病視網膜病變的治療日新月異，最近的研究發現，玻璃體內注射或後 Tenon 氏囊下 (post-subtenon) 注射類固醇 Triamcinolone 也可以改善黃斑水腫及視網膜血管的增生，其效果可能優於 Anti-VEGF。但可能造成眼壓上升及產生白內障的機會，且效果亦是暫時性的。此外，Dexamethasone intravitreal implant (Ozurdex<sup>®</sup>)為長效緩釋型的植入劑，研究顯示經使用 Ozurdex<sup>®</sup>後黃斑部中心窩下脈絡膜厚度(subfoveal choroidal thickness)顯著下降，發現能有效減少水腫並改善視力，這或許也是糖尿病視網膜病變患者的福音。

### 參考資料

1. Product Information: AVASTIN<sup>®</sup>.2005.
2. Lushchik T, Amarakoon S, Martinez-Ciriano JP, et al: Bevacizumab in age-related macular degeneration: a randomized controlled trial on the effect of injections every 4 weeks, 6 weeks and 8 weeks. Acta Ophthalmol 2013; 91(6):e456-e461.
3. Epstein DL, Algvere PV, von Wendt G, et al: Bevacizumab for macular edema in central retinal vein occlusion: a prospective, randomized, double-masked clinical study. Ophthalmology 2012; 119(6):1184-1189.
4. Rajendram R, Fraser-Bell S, Kaines A, et al: A 2-year prospective randomized controlled trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy (BOLT) in the management of diabetic macular edema: 24-month data: report 3. Arch Ophthalmol 2012; Epub:Epub-.
5. Changes in choroidal thickness after intravitreal dexamethasone implant injection in retinal vein occlusion.Lee EK , Han JM , Hyon JY and Yu HG. British journal of ophthalmology, 2015, 99(11), 1543
6. 台北市醫師公會會刊 56 卷第 11 期 2012, 38-43.

# 肺動脈高壓藥物治療與 Treprostinil (Remodulin<sup>®</sup>)

～梁雅婷 藥師～

## 前 言

肺動脈壓力的正常值約在 18~25 毫米汞柱(mmHg)，WHO 世界衛生組織定義肺動脈收縮壓大於 35 mmHg，或平均肺動脈壓休息狀態下大於 25 mmHg，或活動時大於 30 mmHg，即為「肺動脈高壓 (Pulmonary Arterial Hypertension, PAH)」，但診斷標準除了平均肺動脈壓力增加外，需併有肺血管阻力與肺臟毛細血管楔壓的改變。肺動脈壓力升高，造成右心室需以更大的壓力，才能將血液送出，隨著肺動脈壓力越來越高，最終導致右心室肥大與衰竭。

## 臨床症狀與表現

肺動脈高壓的成因可由三方面解釋：血管收縮、血管內細胞增生、以及血小板功能異常與血栓生成。肺動脈高壓會因為血管收縮和內膜細胞異常導致血栓、細胞增生、與新血管內膜形成而加重病情。

輕度肺動脈高壓的初期表現並不明顯而且為非特異性的症狀，和許多其他心肺疾病很類似，因此容易被忽視或誤以為是其他疾病所引起，而錯失治療時機。根據美國國衛院統計，肺動脈高壓病人從症狀開始出現到得到確實診斷，平均需要兩年的時間。常見的初期症狀包括逐漸的喘不過氣或呼吸困難(運動性呼吸困難、姿勢性呼吸困難、陣發性夜間呼吸困難)、慢性疲倦、暈厥、頭暈、腳踝部及下肢水腫、乾咳、雷諾氏徵候群，隨著疾病的進展形成右側心臟衰竭時，症狀的嚴重度會增加，在休息時也可能會出現呼吸困難、胸痛、心悸、週邊水腫、咳血等症狀。

根據 WHO 世界衛生組織在 2013 年更新的肺動脈高壓分類表中，將肺動脈高壓分為五大類別：

1. 肺動脈高壓 (Pulmonary artery

hypertension, PAH)。

2. 肺靜脈高壓  
因左心疾病引起的肺高壓。與左心疾病相關之肺靜脈高壓。
3. 呼吸系統疾病/缺氧相關性肺高壓  
因肺部疾病或缺氧(hypoxia)引起的肺高壓。與缺氧血症相關之肺高壓。
4. 慢性血栓/或栓塞性疾病相關性肺高壓 (CTEPH, Chronic thromboembolic PH)  
慢性血栓疾病引起的肺高壓
5. 其他不明機轉導致肺高壓  
肺動脈高壓發生的相關疾病，常見的有
  - ※ 先天性心臟病(約 5-10%，包含已修補或未修補過的分流)
  - ※ 血管膠原疾病：硬皮症(41.8%)、全身性紅斑性狼瘡(4.5%)
  - ※ 肝門靜脈高壓
  - ※ 愛滋病毒(HIV)感染
  - ※ 藥物(減肥藥物)和毒物(cocaine)等。

## 治療處置方法

許多因子已被證實與肺動脈高壓有關，其中以內生性血管擴張因子一氧化氮(NO)和前列環素(prostacyclin)、內生性血管收縮因子內皮素(endothelin)最為重要，因此新一代的藥物治療，大多以增強擴張因子和減少收縮因子為方向。

目前肺動脈高壓治療的原則是希望緩解病人的不適及延緩疾病的進程，並提高病人的生活品質和存活率，治療方式可分為傳統輔助療法及新一代藥物療法。早在 1980 年代肺動脈高壓的治療只有傳統療法，預後並不好；直到 1990 年代臨床研究發表的 Epoprostenol 隨機控制試驗，才開始有了新一代藥物療法。新一代藥物療法建議有三大藥理分類及五種化學結構物為主的用藥；(1) 內皮素受體拮抗劑(Eendothelin receptor

antagonists; ERA) 如 Bosentan ; (2) 前列腺環素類(Prostacyclins)如 Epoprostenol; (3) 前列腺類似物(Prostanoids) 如 Beraprost 、 Iloprost、Trepstinil (4) 第五型磷酸二酯酶 (Phosphodiesterase type-5; PDE-5) 抑制劑, 如 sildenafil、Tadalafil 和 (5) 可溶性鳥苷酸環化酶促進劑(Soluble guanylate cyclase stimulator; sGCS)。治療指標中含有口服、吸入、皮下與血管注射四種不同用藥途徑的製劑。最近的治療又再入新一代肺動脈高壓標靶治療藥物, 如果藥物無法改善病情, 則建議以手術治療及肺臟移植的方式。

各類藥物在單一治療(monotherapy)使用上皆有不錯效果, 於治療反應不佳時加上其他任一類藥物做合併治療(combination therapy)也有不錯結果, 但起始便使用兩種藥物做合併治療, 在研究中並未較單一治療方式佳。因此目前仍不建議起始就採取合併治療, 而是依照接續性治療(sequential combination therapy)之原則。

肺動脈高壓治療的起始的藥物選擇因病人的肺動脈高壓功能評估分級(參見表一)做區分; 功能Ⅱ級以口服 ERA 或 PDE5 抑制劑優先, 功能Ⅲ級除口服 ERA 或 PDE5 抑制劑外也可用吸入型 Prostanoids, 功能Ⅳ級則以注射型 Prostanoids 優先使用。若單一用藥治療反應差, 病人出現功能評估分級惡化、運動耐受度下降、cardiac index 減少、BNP 或 NT-pro-BNP 上升與 RA 壓力上升等惡化症狀則應使用任兩類藥物的合併治療。

## 藥物介紹

肺動脈高壓病人血中的前列腺環素(prostacyclin)濃度比正常人低, 增加前列腺環素類似物, 可增加 cGMP 與 cAMP 的生成, 具有強力血管擴張作用, 也可抑制血小板凝集作用, 還具有細胞保護及抗增生作用, 能有效減輕症狀並延長生命。

Trepstinil (Remodulin<sup>®</sup>) 為前列腺類似物, 皮下輸注後吸收快速, 半衰期 2~4 小時, 生體可用率接近 100 %; 血漿蛋白結合率為 91 %, 到達穩定血中濃度需要 10 小時; 主要經由肝臟代謝, 79 % 經由腎臟排泄, 13 % 經由糞便排泄; 排除半衰期 4 小時。

成人建議起始劑量為 1.25 ng/kg/min (若

表一：WHO 肺動脈高壓功能評估分級

級別	臨床表現
I 級	患者日常活動不受限, 一般日常身體活動不會引起呼吸困難、疲乏、胸痛或近乎暈厥。
II 級	患者日常活動輕度受限, 休息時沒有不適, 一般日常身體活動會引起呼吸困難、疲乏、胸痛或近乎暈厥。
III 級	患者日常活動明顯受限, 休息時沒有不適, 一般日常身體活動就會引起呼吸困難、疲乏、胸痛或近乎暈厥。
IV 級	患者日常生活完全不能承受任何身體活動, 有明顯右心衰竭症狀, 即使休息時也會感覺呼吸困難及疲乏, 任何身體活動都會都會增加不舒服的感覺。

無法忍受時則改為 0.625 ng/kg/min); 前四週每週增加 1.25 ng/kg/min, 之後每週增加 2.5ng/kg/min, 直到無法忍受副作用, 在開始治療三個月後希望能達到 20 ng/kg/min 的目標劑量。國外大型研究統計第一、二、三年的平均劑量依次為 26 ng/kg/min、32 ng/kg/min 及 40 ng/kg/min; 治療後可依病情變化、藥物臨床反應及副作用來調整劑量; < 16 歲之兒童使用經驗不足, 因此劑量應十分小心; 輕度~中度肝功能不佳者起始劑量為 0.625 ng/kg/min 的理想體重, 並密切監測, 重度肝功能不佳者則未被研究, 肝腎功能不全者應謹慎使用; 此藥懷孕分級為 B, 授乳婦女若需使用此藥對嬰兒的風險不能被排除。常見用藥後的不良反應有注射部位疼痛、皮疹、水腫、低血壓、血管擴張、腹瀉、噁心、眩暈、頭痛等。

## 注意事項

Trepstinil 交互作用部份, 因藥物本身會降低血壓, 若併用利尿劑、抗高血壓藥及血管擴張劑會加速血壓的降低; 也會抑制血小板的凝集, 併用抗凝血劑會增加出血的危險。開始輸注應避免突然中斷給藥, 因可能會導致肺動脈高壓症狀惡化。建議使用原液連續皮下輸注, 若無法皮下給藥時才改用稀釋後緩慢中心靜脈留置導管注射; 稀釋液可使用無菌注射用水或生理食鹽水。藥品儲存方式: 未開封前於室溫下(< 30 °C), 避光保存。原

表二：初始藥物治療建議

建議等級	藥物機轉	WHO-FC II*	WHO-FC III*	WHO-FC IV*
I-A or B	ERA	Bosentan, Ambrisentan, Macitentan	Bosentan, Ambrisentan, Macitentan	
	Prostacyclins		Epoprostenol I.V,	Epoprostenol I.V
	Prostanoids		Iloprost (Inh.) , Treprostinil (Inh., S.C)	
	PDE-5 抑制劑	Sildenafil, Tadalafil	Sildenafil, Tadalafil	
	sGCS	Riociguat	Riociguat	
IIa-C	藥物機轉			
	ERA			Bosentan, Ambrisentan, Macitentan
	Prostanoids		Iloprost IV, Treprostinil IV.	Iloprost (Inh, I.V), Treprostinil (S.C)
	PDE-5 抑制劑			Sildenafil, Tadalafil,
	sGCS			Riociguat
				Initial Combination Therapy
IIb-B	藥物機轉			
	ERA			Bosentan, Ambrisentan, Macitentan
	Prostanoids		Beraprost (PO, IV)	Iloprost (Inh., I.V), Treprostinil (SC)
	PDE-5 抑制劑			Sildenafil, Tadalafil
	sGCS			Riociguat
				Initial Combination Therapy
IIb-C				Initial Combination Therapy

\* WHO-FC: World Health Organization functional class

液藥未稀釋抽出後，37°C 以下可保存 72 小時。稀釋後，37°C 以下可保存 48 小時。開封後，可存放 30 天。

### 結 語

由於肺動脈高壓早期症狀與其他疾病相似，初期容易被忽略不易診斷出來，而且早期治療選擇受限而預後不佳，隨著近年藥物開發的進步，目前針對肺動脈高壓已有數種治療新藥物可供選擇，對病人的生活品質有很大的改善；對於有家族肺動脈高壓病史、硬皮症、肝門靜脈高壓、紅斑性狼瘡及愛滋病毒感染等高危險族群，如果出現疑似症狀時需要謹慎檢查盡早治療，並固定服用藥物、回診追蹤，相信肺動脈高壓的治療在未來會越來越有成效。

### 參考資料

1. Remodulin®藥品仿單
2. 高雄榮總肺高壓專業治療團隊 [http://www3.vghks.gov.tw:8080/pah/Pat\\_EduData\\_detail.aspx?catId=0101&r\\_id=32](http://www3.vghks.gov.tw:8080/pah/Pat_EduData_detail.aspx?catId=0101&r_id=32)
3. 社團法人中華民國肺動脈高血壓關心協會
4. 邱昱偉, 王國陽. 第五屆世界肺高壓專題討論會新知報告. 臺灣醫學教育會訊 102 年 4 月.
5. 黃偉春. 肺動脈高壓治療新知. 臺灣醫學教育會訊 103 年 2 月.
6. Nazzareno Galiè, Paul A. Corris, y Adaani Frost, et al. Updated Treatment Algorithm of Pulmonary Arterial Hypertension. J Am Coll of Cardiol 2013;62:25, Suppl D60-72.
7. 游佳玲, 卓偉民, 鄧新棠. 肺動脈高壓. 長庚藥學學報 2011;18(1):1-5.
8. 陳資濤, 蘇健, 吳健樑. 肺動脈高壓的治療. 馬偕內科學誌 2009;20:19-29.

# 十全大補湯的研究和應用

～涂慶業 藥師～

## 前 言

依據衛生署公佈國人十大死因，惡性腫瘤(癌症)連續 31 年蟬聯冠軍，平均每百人中有 28 人死於癌症。目前常規的治療方法，我們還很難將化學治療、放射線治療的副作用侷限移除或破壞癌細胞。通常治療殺傷腫瘤細胞的同時也會破壞正常的細胞及組織，損傷免疫器官，降低細胞和免疫功能，從而進一步降低了身體的抗腫瘤、抗感染的能力。

十全大補湯源於宋代《太平惠民和劑局方》。所謂“十全”，強調該方是由四君子湯與四物湯加黃耆、肉桂等 10 味藥材組合而成。而“大補”則突顯其有氣血雙補功效，是治氣血兩虛之證的補益方劑。方中四君子湯有益氣補中、健脾養胃之功效，是治療脾胃氣虛、運化乏力的主方，四物湯為具補血活瘀之補血調經方。四君子湯合四物湯則為八珍湯，再加用黃耆補氣升陽、固表止汗，肉桂溫補命門、填補真元，因此全方具有補氣養血、調經溫陽之功。

## 現代臨床研究

現代研究顯示，十全大補湯能增強免疫，有改善及促進造血機能，抗放射損傷、抗腫瘤、防治放、化療毒性反應、抗衰老、調節中樞神經活動，提高機體適應性等作用，運用於治療多種疾病。其中補益氣血的研究包括：

### 一、對基礎代謝的影響

中醫的“補氣”有助於增加機體、組織、細胞的功能，這些“功能”的物質基礎是 ATP，主要來源於糖代謝。實驗顯示口服 3.5g/kg 十全大補湯顆粒劑，能延長小鼠的耐缺氧與游泳時間，在負荷強制游泳試驗時有抗疲勞作用，顯示有一定的補氣及抗應激能力作用。

### 二、對血液系統的影響

十全大補湯能增加血細胞和改善血液循環。血虛模型的大鼠給予十全大補湯顆粒液，並設立對照組，灌胃 21 天，通過對比失血後與給藥後血液常規分析結果表明，明顯增加失

血性大鼠的血紅素、紅血球數。

### 三、對免疫系統的影響

將十全大補湯 2 g/kg 給小鼠口服 5 天，於吞噬細胞活性有明顯增強，且停服後，其增強作用可持續 5 天。對 EL-4 白血病小鼠，可使低下的吞噬細胞殺菌活性恢復至正常值 80%。在給免疫低下小鼠模型口服湯劑後，可增強小鼠脾細胞溶血空斑實驗，提高小鼠腹腔吞噬細胞的吞噬百分率及吞噬指數，胸腺重量有所增加，顯示十全大補湯有明顯的免疫增強和免疫調節作用。

中藥多糖對腫瘤細胞的抑制作用包括直接與間接作用，直接抗腫瘤作用主要通過損傷腫瘤細胞的膜結構及生化特性、影響腫瘤細胞內信號傳遞途徑、抗氧化、抗自由基作用、誘導腫瘤細胞分化與凋亡、升高抗癌基因的表達、抑制腫瘤細胞的核酸和蛋白質合成的機制。據研究結果顯示，十全大補湯總多糖在體外可明顯抑制多種腫瘤細胞增殖；多糖的間接作用即通過調節機體免疫功能而發揮抗腫瘤作用，目前認為機體抗腫瘤免疫主要方式是細胞免疫；清原寬章等研究發現，十全大補湯在體外所顯示的免疫調節活性，是其中的果膠樣多糖所致。

## 抑制惡性腫瘤療效

現代基礎和臨床研究均表明，十全大補湯在抑制惡性腫瘤的增殖及轉移、增強機體免疫力、減輕放療和化療副作用及延長生存期等方面有較好的療效：

### 1. 抑制惡性腫瘤增殖的作用

由於癌體的擴大，邊緣上的癌細胞很容易脫落入血液而形成轉移，因此直接抑制或殺滅癌細胞就可以減少甚至阻止腫瘤細胞的轉移。對移植神經膠質瘤(203)的 C57BL16 小鼠給予十全大補湯，對照觀察腫瘤的增殖情況，結果實驗組腫瘤的增殖明顯受到抑制，同時觀察到自然殺傷細胞 NK(natural killer cell)活性增強和腫瘤壞死因子 TNF(tumor necrosis factor)生成增加，因此認為十全大補湯有免疫啟動及

免疫力增強作用。

## 2. 抑制惡性腫瘤轉移

※ 濟木通過 Colon26-L5 結腸癌肝轉移動物模型探討十全大補湯抑制癌轉移的效果。在腫瘤接種前一周，對小鼠經口給予十全大補湯，結果發現可劑量依賴性抑制 L5 株的肝轉移。繼續給藥後，病理組織學檢查幾乎見不到微小轉移灶，並且生存期明顯延長。

※ 大西等對門脈注射移植 Colon26 結腸癌肝轉移株(L5)的肝轉移癌動物模型給予十全大補湯，發現十全大補湯抑制癌轉移的作用與巨噬細胞有關。

## 3. 增強機體免疫力

黑川以胃癌術後患者 23 例為研究對象，探討十全大補湯對機體免疫力的影響。結果表明十全大補湯能降低胃癌非特異性免疫抑制因子的作用，可根據病情調節 TNF 活性，還可以降低干擾素(Interferons)的活性。

## 4. 減輕放療和化療的副作用

※ 大西等探討了十全大補湯對鑽照射後小鼠骨髓抑制的影響，結果表明具選擇性地作用於造血未分化幹細胞(colony forming unit, CFU-S)，特別是 CFU-S 中的 d14 促進造血功能恢復，同時發現該方是防護放射線照射的有效方劑。研究認為基質細胞在造血幹細胞增殖、分化中起重要作用。

※ 黑川等觀察十全大補湯對化療藥所致副作用的影響，90 例的臨床觀察顯示，可有效改善食欲不振(有效率 83.4%)，胃中不適、噁心乏力、體重減輕、四肢發涼等症狀。吉村等用於改善婦科惡性腫瘤術後、放療後或維持化療中出現的全身倦怠乏力、食欲不振等副作用，有效率達 86.7%。

## 5. 延長生存期

※ 伊藤等通過艾氏腹水癌移植的 ICR 系鼠，探討了十全大補湯對其生存期的影響。結果表明延長生存期率達 141.5%，推測其機理可能與十全大補湯的啟動體內網狀內皮系統補體 C3 作用有關。

## 臨床新用途

對於近年來經過臨床實驗中發現十全大補湯的許多新用途，包括：

### 1. 抗衰老作用：抑制脂類氧化物(lipid

peroxide)的增加，此作用可能與十全大補湯能增強氧化物歧化酶 SOD(superoxide dismutase)的活性有關。氧化物歧化酶 SOD 對自由基有消除作用，使細胞壽命延長，故十全大補湯有一定的抗衰老作用。

2. 抗腫瘤作用：十全大補湯在動物實驗中注射後，可顯著抑制腹水癌的生長；和環磷酸胺合用，對肺癌有顯著殺傷作用。
3. 治療胃下垂：中醫認為胃下垂多屬氣血兩虛、中氣下陷，用補氣益血的十全大補湯治療 15 例患者，治癒者 10 例、好轉者 3 例、無效者 2 例。總有效力為 86.7%。

## 結 論

放療、化療是常規的腫瘤治療方法，但其相關副作用者，骨髓抑制、白細胞減少、血小板減少和腎毒性等卻是非常嚴重，同時由於腫瘤的耐藥性，及對有效藥物的去敏感性，也給治療帶來一定的難度；十全大補湯是氣血雙補之劑，能增強免疫，有改善及促進造血機能，抗放射損傷、抗腫瘤、防治放、化療毒副反應、抗衰老、調節中樞神經活動，提高機體適應性等作用，故十全大補湯與化療藥物合用的增效減毒作用不失為可行的療法。臨床運用上的辨證要點包括：1.面色蒼白萎黃；2.眩暈；3.消瘦；4.納呆；脈虛無力；惟因十全大補湯的藥性偏于溫熱，若有手腳心發熱、夜間汗出較多、口乾舌燥、舌質偏紅、舌苔少甚至無苔等陰虛的癥狀應慎用；另外，患有感冒時也不宜服用十全大補湯，以免影響外邪的疏散。

## 參考文獻

1. 耿東升 十全大補湯研究進展 中成藥 2003(10), 25, 10。
2. 張藝 楊明 孟憲麗 日本研究多糖的新進展 國外醫學中醫中藥分冊 1997, 19。
3. 劉建英 十全大補湯的臨床應用 中國期刊網；P37。
4. 儲真真 十全大補湯在腫瘤治療的研究和應用 國外醫學中醫中藥分冊 2002 年第 24 卷第 3 期。
5. 張永軍 包素珍 十全大補湯抗腫瘤轉移的作用機制 中醫藥學刊 2006 年 6 月第 24 卷第 6 期。
6. 齊聰 十全大補湯對減輕化療副作用的臨床與實驗觀察浙江中醫學院學報 2000 年 8 月第 24 卷第 4