

慢性淋巴性白血病治療與用藥 新選擇 - Venetoclax

～ 蘇雅鈴/邱麗螢 藥師 ～

流行病學

慢性淋巴性白血病(Chronic lymphocytic leukemia, 以下簡稱 CLL)是白血病中較常見的種類。根據衛福部國民健康署癌症登記中心 108 年 12 月 25 日公布 105 年統計數據,在民國 105 年,白血病發生個案數占全部惡性腫瘤發生個案數的 2.05%,當年因白血病死亡人數占全部惡性腫瘤死亡人數的 2.29%。發生率的排名於男性為第 10 位、女性為第 11 位;死亡率的排名於男性為第 10 位、女性為第 9 位。其中慢性淋巴性白血病佔白血病個案數的 9.64%。另 CLL 首次治療中,以化學治療(53.11%)占比最高,而標靶治療占比為 22.97%(參見圖一);顯示目前治療主流還是以傳統的化學治療為主,類固醇治療次之,本篇文章提及之標靶治療佔比為第三順位。

診斷與治療

慢性淋巴性白血病 CLL 好發於大人、中年族群,小兒較不常見。其致病原因為過度增生的未成熟淋巴球存在於骨髓、脾臟、淋巴、各個器官與血液中,這些未成熟的淋巴球擠壓正常白血球的生長生存空間而使被侵犯部位失去其正常功能(免疫、造血功能)。初期發病大多

表一、CLL 分期類別 The Rai clinical staging systems

分期	淋巴球增多部位	存活期中位數(年)	危急性
Stage I	血液及淋巴節	9	中等
Stage II	血液、淋巴節、脾臟	7	中等
Stage III	血液、淋巴節、肝臟、脾臟,貧血	5	高
Stage IV	血液、淋巴節、肝臟、脾臟,貧血、血小板低下	5	高

是無症狀,可以經由血液檢查而確定。臨床表徵出現以下症狀:極度疲勞、淋巴結或肝臟或脾腫大、發燒、持續反覆性的感染、食慾下降或體重下降等,醫師會安排做進一步確診。

想要完全治癒 CLL 是困難的,且早期(stage 0, I)的 CLL 是無症狀的(參見表一),對病人的日常生活並無太大影響,採積極治療並不會延長生存期,因此一般建議觀察治療、定期追蹤即可。當出現以下症狀時,建議開始積極治療。The Rai clinical staging III/IV; 全血細胞減少(cytopenias); B symptoms (發燒、夜間盜汗、體重減輕)。

※ CLL 標準治療

治療上,傳統會給予化學免疫治療組合療法 (Chemoimmunotherapy regimens): FCR

圖一、慢性淋巴性白血病首次治療方式分類

申報治療方式*	男性		女性		總計	
	治療人數	百分比	治療人數	百分比	治療人數	百分比
放射線治療	3	2.33	1	1.25	4	1.91
化學治療	73	56.59	38	47.50	111	53.11
類固醇治療	41	31.78	22	27.50	63	30.14
標靶治療	32	24.81	16	20.00	48	22.97
緩和照護	12	9.30	8	10.00	20	9.57
未申報有治療紀錄	47	36.43	38	47.50	85	40.67

申報治療方式*: 每名個案所接受之治療方式均分別計數。

(Fludarabine、Cyclophosphamide、Rituximab)；Chlorambucil；Obinutuzumab；BR (Bendamustine、Rituximab)等是常見的組合。但針對帶有基因突變型(ex. del(11q), del(17q), TP53 等)，傳統免疫化療並不能有效延長無疾病存活期 PFS (progression-free survival)。相關的基因突變與 CLL 疾病的預後(表二)也會有影響，因此通常在確診疾病後會加做基因檢測來做為疾病治療方針與評估預後。與 CLL 相關的基因突變種類有 FISH for del(17p), TP53 mutation status, CpG-stimulated karyotype, IGHV mutation

表二、基因突變與 CLL 的預後影響

基因點	預後好	預後差
TP53	Wild type	Mutated type
IGHV	> 2% mutation	< 2% mutation
Interphase cytogenetics (FISH)	del(13q)	del(11q) del(17q)
CpG karyotype		> 3 unrelated chromosome abnormalities

status，其中帶有 TP53 突變及 del(11q)、del(17q)染色體缺失，在使用化療或免疫化療治療中，比起其他基因突變型，復發率較高且 PFS 也較短。

※ 新興治療崛起

隨著傳統化療與免疫化療治療上的不足、臨床試驗逐漸成熟，分子生物學對疾病的致病機轉研究更透徹，而得以設計出更有專一性的新興藥品。針對 CLL 的致病機轉，新興藥品的治療有兩大類；一類為抑制 B cell 淋巴球生成的接受器路徑抑制劑(例如：Ibrutinib、

Idelalisib)；另一類為調節細胞凋亡路徑的 BCL-2(一種抗細胞凋亡蛋白) 抑制劑；本文將介紹 BCL-2 抑制劑的致病機轉及此機轉中第一個通過 FDA 核准的藥品 Venetoclax。

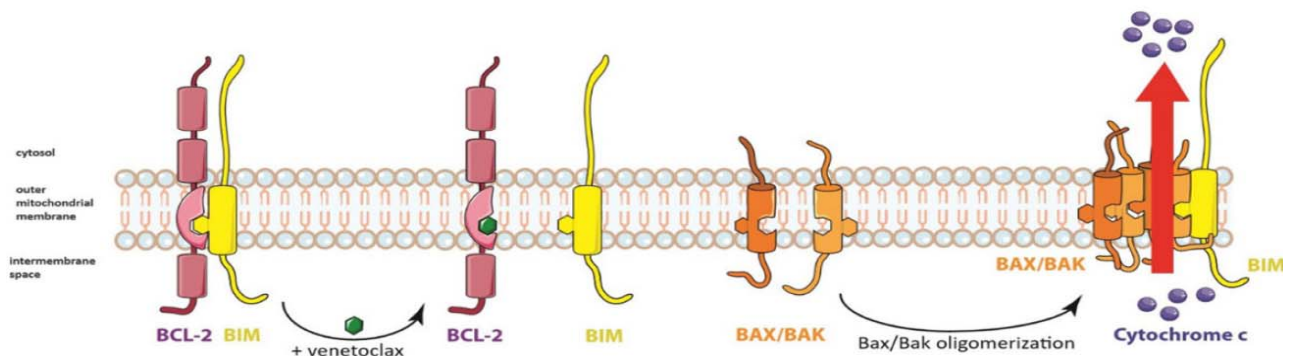
※ BCL-2 抑制劑作用機轉

細胞凋亡(apoptosis)，為細胞內一連串的訊號傳遞最終導致細胞自我死亡。在細胞中的粒線體膜蛋白的通道打開後，釋放 Cytochrome C，就會啟動細胞凋亡作用。BCL-2 家族在細胞凋亡訊號的傳遞過程中，佔有重要的調節角色，根據其結構和功能，可以區分為三大類別：(1) Anti-apoptotic 蛋白：由四個互相串連的 BCL-2 homology(BH) 區塊 (BCL-2, MCL-1, BCL-XL, BCL-w)。以上各類蛋白表現時，可進一步調節下游訊號，例如：PI3K (phosphatidylinositol-3-kinase)和 AKT 路徑，最後讓細胞可以繼續存活。(2) Pro-apoptotic BH3-only 蛋白：裡面包含三種 BIM, PUMA, 和 BAD，會加速細胞死亡，此類別的蛋白與腫瘤抑制基因 TP53 的表現相關。(3) Pro-apoptotic effector 蛋白，也就是 BAX、BAK 位於粒線體膜上，經活化後，可在膜上形成孔洞，釋放 Cytochrome C，加速細胞自我凋亡。正常細胞啟動自我凋亡時，會讓 BH3-only 蛋白和 BAX 及 BAK 三者結合，然後在粒線體膜上形成孔洞釋放 Cytochrome C。

根據圖二所示在細胞粒線體的細胞膜上，Venetoclax 結合 BCL-2 後，使得 BIM 無法與其結合。而 BAX/BAK 與 BIM 結合後打開通道，使膜內的 Cytochrome C 來到膜外，然後進一步將訊號傳遞後最終引發細胞自我凋亡。

BCL-2 為腫瘤學家發現第一個可用於治療的抗凋亡蛋白，CLL 特別依賴 BCL-2 蛋白。在

圖二：Venetoclax 於 BCL-2 抑制機轉路徑



圖片來源：The Development and Current Use of BCL-2 Inhibitors for the Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia
Curr Hematol Malig Rep. 2017

CLL 中，比起周邊血液中正常的單核球，發現病態細胞中的 BCL-2 蛋白有過度的表現，過多的 BCL-2 會和 BH3-only 蛋白結合，使得促凋亡蛋白無法互相結合，讓病態的 B cell 淋巴球能夠不走向自我凋亡。因此科學家根據以上三類蛋白作用途徑設計出藥物 (1) 抑制 pro-apoptotic 與 anti-apoptotic 之間的蛋白交互作用，游離出 BH3-only 蛋白，然後加速細胞自我凋亡。(2) 直接針對抗凋亡蛋白中任一成員。因抗凋亡蛋白中的 MCL-1, BCL-XL, BCL-w 也位於其他的造血系統，以此設計的藥品在臨床試驗均有相當大的造血系統副作用，專一存在於淋巴細胞 BCL-2 的造血副作用明顯較低，Venetoclax 只抑制 BCL-2 就是從以上的設計中，眾多藥品裡進入臨床試驗階段後，第一個脫穎而出拿到 FDA 核准的藥物。

Venetoclax 藥品介紹

Venetoclax 經衛福部核准的適應症用於治療先前曾接受至少一線治療之具有或不具有 17p 缺失的慢性淋巴球性白血病 CLL 病人。其藥理作用機轉為一種具有選擇性、口服且生體可利用的 BCL-2 小分子抑制劑，而 BCL-2 已被證實在 CLL 細胞中會過度表現，可調節腫瘤細胞存活。

CLL 是一腫瘤負荷大的白血病，給予 Venetoclax 時需考量腫瘤溶解症候群 (tumor lysis syndrome, TLS) 風險，TLS 可能發生在治療第一劑之後 6 至 8 小時，也可能在每個劑量調升時發生。TLS 的風險涉及多重因子，包括腫瘤負荷及共病症。給藥前需要評估病人的風險，並應採取適當的預防措施，包括補充水分及施用降尿酸藥物。監測血液化學數值，出現異常立即處置，必要時應中斷用藥。再者需漸進式給藥，最終目標劑量為 400mg QD。調整期劑量為第一週 20mg QD；第二週 50mg QD；第三週 100mg QD；第四週 200mg QD；第五週 400mg QD，可單一藥物治療或搭配 Rituximab 使用。如需併用其他藥品治療，建議等 Venetoclax 達目標劑量 7 天後再開始併用。如果出現以下狀況時劑量需重新調整：

※ 劑量調整期間，有中斷服藥超過 1 週或任一時間中斷用藥超過 2 週，需從較低的劑量重新開始。

表三：中斷 Venetoclax 重新治療劑量建議

中斷時的劑量(mg)	重新開始的劑量(mg) ^註
400	300
300	200
200	100
100	50
50	20
20	10

^註於劑量調整期間，應以調降的劑量繼續使用 1 週後，再調升劑量。

- ※ 腫瘤溶解症候群：暫停劑量；於服用最後一劑的 48 小時內緩解，可以相同劑量恢復治療。超過 48 小時才能緩解時，以較低的劑量恢復治療。
- ※ 第 3 - 4 級非血液學毒性：中斷治療；第 1 次發生時，毒性緩解至第 1 級或基準點狀態後，不需調整劑量。第 2 次發生時，緩解之後恢復治療時，需調降劑量。
- ※ 血液學毒性：伴隨感染或發燒的第 3 級嗜中性白血球減少症；或第 4 級血液毒性，均中斷治療。可適時給予顆粒性白血球群落刺激因子 (G-CSF)。第 1 次發生時，毒性緩解至第 1 級或基準點狀態後，不需調整劑量。第 2 次發生時，緩解之後恢復治療時，請調降劑量。參見表三為劑量調整建議，如果病人需要調降劑量至 100mg 以下且持續超過 2 週，應考慮停用。

Venetoclax 主要經由 CYP3A4/5 代謝，因此容易與相同代謝系統的藥物所影響，而使得藥品的血中濃度有極大的變化。與強效 CYP3A 抑制劑的交互作用等級為禁忌，Venetoclax 在開始治療或調整劑量期間，禁止併用強效 CYP3A 抑制劑，以避免藥物交互作用產生。如在 Venetoclax 已達穩定服藥週期後，臨床上考量需併服 CYP3A 強效誘導劑時，建議將 Venetoclax 劑量降低 75% 開始，服藥期間需密切監測副作用的發生。停用抑制劑 2 至 3 天後，再恢復 Venetoclax 之前的給藥劑量。與中效度 CYP3A 抑制劑、P-glycoprotein 受質抑制劑交互作用為嚴重等級。服用 Venetoclax 期間，應避免併用；如需併用，建議降低 50% 的劑量，並嚴密監測副作用，等停用抑制劑 2 至 3 天後，再恢復 Venetoclax 之前的給藥劑量。表四列有需注意可與 Venetoclax 產生交互作用的常見藥物。

表四：CYP3A交互作用參考表

強效 CYP3A 抑制劑	
藥品分類	藥品
降血壓藥	Nicardipine
抗憂鬱藥	Nefazodone
抗結核藥	Isoniazid
抗真菌藥	Itraconazole、ketoconazole、posaconazole、voriconazole
抗病毒藥	Atazanavir、darunavir、delavirdine、fosamprenavir、indinavir、lopinavir、nelfinavir、ritonavir、saquinavir、tipranavir
BCR-ABL tyrosine kinase 抑制劑	Imatinib
PI3K 抑制劑	Idelalisib
Vasopressin 受體拮抗劑	Conivaptan
食物	葡萄柚
中效 CYP3A 抑制劑	
抗心律藥	Amiodarone、
類固醇	Dexamethasone
抗精神病藥	Clozapine
抗癲癇藥	Carbamazepine
免疫抑制劑	Cyclosporine
抗生素	Ciprofloxacin、doxycycline
抗真菌藥	Fluconazole
化療止吐藥	Aprepitant
抗癌藥	Bicalutamide、dabrafenib
食物	St John's Wort
P-gp 受質抑制劑	
降血壓藥	Captopril
心血管用藥	Diltiazem
心衰竭藥	Digoxin(註)
降血脂藥	Atorvastatin
氫離子幫浦阻斷劑	Pantoprazole
抗生素	Azithromycin、clarithromycin
免疫抑制劑	Everolimus
抗癌藥	Abiraterone、afatinib、ibrutinib

註：如遇治療指數較狹窄的藥品，兩藥服用時間建議間隔 6 小時以上。

安全性與療效性

白血病的致病機轉廣泛，其中與 BCL-2 路徑相關的尚包含 CLL、AML(acute myeloid leukemia)、MM(multiple myeloma)、NHL(non-Hodgkin lymphoma)。美國食品與藥物管理局更在 2018 年 11 月核准了 Venetoclax 治療 AML 的適應症。

在安全性方面，單用 Venetoclax 時，最常被通報的不良反應為噁心(發生數第一位)、腹瀉、白血球低下(嚴重度第一位)、疲倦及血小

板低下。而等級大於 3 級以上不良反應常見有各類型的血球低下(白血球低下、貧血、血小板低下等)，其中血小板低下是發生個案數中相對較高也較嚴重的。當 Venetoclax 與其他藥物合併使用時，噁心、腹瀉、白血球低下、血小板低下依舊是最常被通報的不良反應。

療效性方面，單用 Venetoclax 時，不論是在 CLL、AML、MM、NHL，其 PFS 均有顯著的意義，甚至在一篇報告中得到中位數 PFS 為 25 個月(17-30 個月)的驚人數字，而全體反應率 ORR(overall response rate)在治療反應不

表五、NCCN 治療準則建議 CLL 之第一線用藥

del(17q) / TP53	
無突變	有突變
Ibrutinib Acalabrutinib +/- Obinutuzumab Venetoclax + Obinutuzumab	Acalabrutinib +/- obinutuzumab Ibrutinib Venetoclax + obinutuzumab

NCCN 治療準則建議(version2.2020–Oct 8,2019)

佳與復發的 CLL 中也得到了 64.8%-79.4% 的高反應率。當 Venetoclax 與其他藥物合併使用時，Venetoclax + Rituximab 的反應率高達 82%；在 Venetoclax + Obinutuzumab 的整體反應率高達 95%，甚至有完全緩解(complete remission)個案出現。此外，在美國國家癌症資訊網 NCCN 的治療準則建議中，Venetoclax 在不論有無 del(17q)/TP53 突變的 CLL，都推薦為首選藥之一。(參見表五)

結 語

雖然，依據衛生署的癌症登記中心數據顯示，目前 CLL 病人在健保給付的策略下，治療大多以化學免疫治療為主。但在研究疾病致病機轉中，可見新興藥品針對疾病的專一性強，多數臨床實驗數據也證實其有效性，因此在治療準則建議，也紛紛將新興藥品列為第一首選建議中。倘若未來健保能夠核准給付這類藥品的治療，給需要的病患提供更佳的選擇，而無須考量經濟因素的壓力。

參考資料

- Mary Ann Anderson, Jing Deng, John F. Seymour, et al. The BCL2 selective inhibitor Venetoclax induces rapid onset apoptosis of CLL cells in patients via a TP53-independent mechanism BLOOD, 23 June 2016 Vol. 127, Number 25
- Benjamin L. Lampson, Matthew S. Davids Department of Medical Oncology, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA The Development and Current Use of BCL-2 Inhibitors for the Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia Curr Hematol
- Malig Rep. 2017 February ; 12(1): 11–19. doi: 10.1007/s11899-017-0359-0.
- NCCN guideline, chronic lymphocytic leukemia/ small lymphocytic lymphoma version2.2020 –Oct 8,2019 available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cll_blocks.pdf
- Venetoclax label, English version available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/208573s009lbl.pdf
Traditional Chinese version available at: <https://dept.ntuh.gov.tw/phar/WebAp/Instructions/VEN4CEQ3.pdf>
- Qingfang Li, Li Cheng, Kai Shen, et al. Efficacy and Safety of Bcl-2 Inhibitor Venetoclax in Hematological Malignancy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. Frontiers in Pharmacology June 2019, Volume 10, Article 697
- Medscape- Venetoclax drug-drug interaction available at: <https://reference.medscape.com/drug/venetoclax-Venetoclax-1000078#3>
- American cancer society- About Chronic Lymphocytic Leukemia (<https://www.cancer.org/cancer/chronic-lymphocytic-leukemia/about.html>)
- JNCCN SPOTLIGHTS- Venetoclax (https://jnccn360.org/cll/jnccn-spotlights/Venetoclax/?utm_source=Email&utm_medium=Email&utm_campaign=JNCCN360%20Emails%203.9%20Ongoing&email=94bc22848918dd78fc6077b603bac013a9abb4641d86484dd3d8797b0a530022))
- Andrew W. Roberts, M.B., B.S., Ph.D., Matthew S. Davids, M.D., John M. Pagel, M.D., Ph.D., Brad S. Kahl, M.D., et al. Targeting BCL2 with Venetoclax in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia The New England Journal of Medicine(d374;4) January 28, 2016
- Uptodate (<https://www.uptodate.com/contents/search>)
- 衛生福利部國民健康署癌症登記中心 105 年癌症登記年報
- 黃佳弘、許育璋、林慧娟，嘉義基督教醫院藥劑科，Venetoclax-慢性淋巴性白血定的新曙光，藥學雜誌 2018，137 期

制酸止痛方劑-烏貝散

～ 劉孟璇/涂慶業 藥師 ～

前 言

烏貝散組成含有海螵蛸及浙貝母，其中海螵蛸又名烏賊骨，取其中的「烏」及浙貝母的「貝」，組合起來即是烏貝散。而烏貝散是中醫治療胃脘疼痛的民間驗方，因療效卓著曾被《實用中藥學》收載。古方中雖都無記載，但現代臨床上常用於消化性潰瘍及疼痛的緩解。

處方來源及比較

《實用中藥學》中收錄的烏貝散別名潰瘍粉，由烏賊骨（去殼）255g，浙貝（去皮臍）45g 組成，將上藥為細末。在 1955 年的《江西中醫藥》中烏貝散的組成是烏賊骨（去殼）85%，象貝母 15%，將兩者研為極細粉過篩拌勻，噴入芳香劑如：丁香油、桂皮油等，或不加芳香油也可。而 2010 年版的《中華人民共和國藥典》中，為海螵蛸（去殼）850g、浙貝母 150g、陳皮油 1.5g，將海螵蛸、浙貝母粉碎成細粉，加入陳皮油，混勻過篩即得。皆用於胃及十二指腸潰瘍。

經比較後推測，中國藥典中加入陳皮油主要用於矯味，而本院自製的烏貝散組成中並未加入陳皮油。（參見表一）

藥物介紹

海螵蛸又名烏賊骨，為烏賊科 *Septidae* 動物無針烏賊 *Sepiella inermis*(Van Hasselt)

或金烏賊 *Sepia esculerita* Hoyle 之乾燥內殼。收集烏賊魚的骨狀內殼，洗淨，乾燥。

性狀：

(1) 無針烏賊：內殼呈長橢圓形而扁平，中間厚邊緣薄，長 9~14 cm，寬 2.5~3.5 cm，厚 1.2~1.5 cm。背面有磁白色脊狀隆起，兩側略顯微紅色，隱約可見細小點狀突起成近平行的半環狀紋理；腹面白色，有細密波狀橫層紋，自中央最厚處達於末端，尾部較寬平，無骨針。質輕脆，斷面白色粉質，有稍向背面彎曲的平行紋。微有腥氣，味微鹹。

(2) 金烏賊：內殼長 13-23 cm，寬 5~7cm，厚 0.8~1.2 cm，最厚處位於前半部；背面疣點大而明顯，略作層狀排列；腹面大部分有波狀橫層紋，在近前部大多有一條明顯的暗紫色橫層紋；尾部角質緣漸寬，向腹面翹起，末端有一骨針多斷落。

成分：無針烏賊及金烏賊成分差異不大，內殼含碳酸鈣 85% 以上且煅品含量增大，含殼角質 6%-7%，粘液質 10%-15%，少量磷酸鈣、氯化鈉及鎂、鉀、鋅等 10 多種無機元素。此外內殼中含 aspartic acid、glutamic acid 等 17 種氨基酸。

藥理作用：味鹹澀，性溫，歸肝腎經。有收斂止血、固精止帶、制酸止痛、收濕斂瘡等功能。主治吐血、嘔血；崩漏；便血；衄血；創傷出血；腎虛遺精滑精，赤白帶下，胃痛嘈雜；噯氣泛酸；濕疹潰瘍等。

本草記載：海螵蛸自神農本草經起便有記載，多用於吐血衄血、遺精帶下、濕瘡濕疹、潰瘍不斂，以及廣泛性的外傷出血等。作為收澀藥

表一：烏貝散組成比較表

收 錄	組 成	製 法
實用中藥學	海螵蛸：浙貝 = 85%：15%	上藥為細末
江西中醫藥	海螵蛸：浙貝 = 85%：15%	上藥為極細粉，過篩拌勻，噴入芳香劑如丁香油、桂皮油等，或不加芳香油亦可
中華人民共和國藥典	海螵蛸：浙貝 = 85%：15% (+) 陳皮油	粉碎成細粉，加入陳皮油混勻過篩。

的一部分，又兼具收斂止血藥的特性。特別在本草綱目中：「《素問》云：有病胸脅支滿者，妨於食，病至則先聞腥臊臭，出清液，先唾血，四肢清，目眩，時時前後血，病名曰血枯。...治以四烏賊骨一茜草丸。」此段描述的症狀與胃潰瘍相似，推測使用海螵蛸治療胃潰瘍已久。

浙貝母為百合科 *Liliaceae* 植物浙貝母 *Fritillaria thumbergi* Miq. 之乾燥鱗莖。別名：土貝母、浙貝、象貝、象貝母、大貝母。

性狀：浙貝母加工過程中大者會挖出貝心芽，習稱「大貝」或元寶貝，小者則整顆保留，習稱「珠貝」，另外切成厚片則稱為「浙貝片」。

(1) 珠貝：為完整的鱗莖。呈扁圓形，高 1~1.5 cm，直徑 1~2.5 cm。表面類白色。外層鱗葉 2 枚，較大而肥厚，略呈腎形互相抱合，內有 2~3 枚小鱗葉及乾縮的殘莖。珠貝質脆而結實，易折斷，斷面白色富粉性。(2) 大貝(元寶貝)：為鱗莖外層單瓣肥厚的鱗葉，一面凹入一面凸出，呈元寶形，長 2~4 cm，高 1~2.5 cm，厚 0.6~1.5 cm。表面類白色至淡黃白色，有白色粉末。大貝質硬而脆，易折斷，斷面白色富粉性。(3) 浙貝片：為鱗莖外層的單瓣鱗葉切成片，橢圓形或類圓形，直徑 1~2 cm，邊緣表面淡黃色，切面平坦，粉白色。其質硬而脆，易折斷，斷面粉白色富粉性。(參見圖一)

成分：鱗莖含浙貝母鹼(Verticine)即浙貝甲素(Peimine)，去氫浙貝母鹼(Verticinone)即浙貝乙素(Peiminine)，多種生物鹼，還含浙貝母甙，貝母醇等。

藥理作用：味苦性寒，歸肺、心經。有清熱化痰；降氣止咳；散結消腫等功能。主治風熱或痰熱咳嗽；肺癰吐膿；瘰癧癭瘤；瘡癰腫毒。使用中也須注意寒痰、濕痰及脾胃虛寒者慎服。現代研究動物實驗中，浙貝甲素及浙貝乙

素有鎮咳、解痙止痛等作用。

本草記載：明末後川貝及浙貝才有明確的區分，針對浙貝的描述，《景岳全書·本草正》提到：「大治肺癰肺痿咳喘，吐血衄血...便血溺血，解熱毒...一切癰瘍腫毒，濕熱惡瘡痔漏，金瘡出血，火瘡疼痛，為末可敷。」《本經逢原》提到：「貝母浙產者，治疔瘕喉痺乳癰，金瘡風瘰，一切癰瘍。」可知浙貝除清熱化痰；降氣止咳；散結消腫等功能外，也有用於瘡癰腫毒、金瘡出血等症狀。

治療胃潰瘍原理

海螵蛸中的碳酸鈣有中和胃酸的作用，可緩解泛酸及灼熱感。所含鈣離子參與凝血過程，為血漿中的凝血因子 IV；殼角質含有甲殼素可促進凝血，活化血小板而有止血的效果。海螵蛸所含膠質與胃中有機質和胃液作用後，可在潰瘍面上形成保護膜。另外在動物實驗中能增進胃黏膜 PGE₂ 的合成，進而抑制胃酸分泌與保護胃黏膜。由此可知海螵蛸透過中和胃酸、促進止血及加強保護等途徑實現防治潰瘍。

使用海螵蛸治療胃潰瘍時，因其主要成分為碳酸鈣，可產生便秘的副作用。而浙貝的主要成分-浙貝甲素、浙貝乙素，在高濃度時有促進平滑肌收縮作用，可緩解便秘的副作用；低濃度則有 Atropine 樣特性，有鎮咳、解痙止痛等作用；浙貝甲素、浙貝乙素也有鎮痛、抗炎的效果，可增強烏貝散的止痛消炎效果。另外，浙貝中的總生物鹼會抑制胃蛋白酶的活性，可避免胃壁組織被消化。動物實驗中，浙貝乙醇提取物可顯著的抗胃潰瘍形成，水提物與醇提物則對幽門螺桿菌有抑制作用。(治療效用參見表二)

圖一：浙貝母藥材性狀



圖片來源：藥材鑒定圖典，趙中振、陳虎彪

表二：烏貝散組成與效用

組成	成分效用		
海螵蛸	碳酸鈣	酸鹼中和	中和胃酸
	鈣離子	血漿中的凝血因子IV	促進凝血
	甲殼素	活化血小板	
	黏液質	在潰瘍面上形成保護膜	保護胃壁
	動物實驗中	增進胃黏膜 PGE ₂ 的合成	抑制胃酸分泌與保護胃黏膜
浙貝母	浙貝甲素、浙貝乙素	緩解便秘副作用	鎮痛抗炎
		總生物鹼	
	水提物和醇提物	抑制幽門螺桿菌	
	乙醇提取物	抗胃潰瘍形成作用	

討 論

烏貝散中的海螵蛸由中和胃酸、促進止血及加強保護等途徑，實現防治潰瘍。而浙貝除了緩解海螵蛸便秘的副作用外，亦可加強烏貝散中的消炎止痛效果，也可透過抑制胃蛋白酶、抑制幽門螺桿菌等作用達到抗潰瘍的效果。海螵蛸及浙貝母組成透過不同作用機轉，達到相輔相成的效果。

烏貝散常見的使用方法，有包煎、沖服、與濃縮科學中藥混合服用等方式。當中包煎的方式，因海螵蛸的主要成分—碳酸鈣的溶解度小；黏液質也受包煎影響，因此會降低療效，若用沖服的方式可減少藥材的損耗。但烏貝散的氣味較重，臨床上尚須考慮病人的服藥順從性，綜合考量才能達到最佳療效。

結 語

雖然，烏貝散出自於民間驗方，但臨床上已廣泛運用於胃腸道病症，且被收錄於藥典中。使用上，需先確認藥品來源是否正確，了解烏貝散中海螵蛸及浙貝母的作用原理與可能的副作用，並且在適合的方式下使用，即可確保藥品的最佳療效。

參考資料

1. 臺灣中藥典第二版，衛生署臺灣中藥典編修委員會，行政院衛生署編印，2013.1
2. 中華本草 精選版 (上、下冊)，國家中醫藥管理局中華本草編委會，上海科學技術出版社出版，1999.9
3. 中華人民共和國藥典.2010
4. 海螵蛸止血作用的現代研究進展，王丹、王晶娟，中醫藥學報，2018.12第46卷第6期
5. 海螵蛸防治胃潰瘍作用的機理探討，方爾笠、顧洛、田蘇平、汪鳳儀、楊穎、陳啟勝、李棟生、戴義隆，中國中西醫結合雜誌，1994.14(2)
6. 貝母的研究綜述，徐孝琦、徐孝璋，求醫問藥，2013.第11卷第2期
7. 川貝母、浙貝母功效沿革考辨，邱，安徽中醫藥大學學報2018.第37卷第6期