

淺談尼古丁依賴與治療藥物治療

～ 許芳瑾 藥師 ～

前 言

吸菸是全球性的重大公共衛生議題，根據世界衛生組織的報告，全球約有 20% 成年人吸菸，有些地區的盛行率更高達 48%¹；吸菸可能會導致慢性阻塞性肺疾病 COPD(Chronic Obstructive Pulmonary Disease)、心血管疾病 (Cardiovascular disease)、及惡性腫瘤等疾病的發生，全球每年因吸菸相關疾病死亡的人數超過 700 萬人，合計在衛生保健費用及生產力損失超過 1.4 萬億美元²，造成各國政府巨大的財政負擔。

菸草燃燒後會產生 4,000 多種化學物質³，其中尼古丁(Nicotine)是造成吸菸者上癮及依賴的主要物質⁴，本文旨在介紹尼古丁造成人體依賴之特性及戒菸相關治療藥品，期能提供醫師處方、藥師調劑時之參考，進而對戒菸政策之推展有所助益。

尼古丁的特性

尼古丁是菸草的主要成份，其化學結構式為 C₅NH₄-C₄H₇NCH₃，係由 Pyridine 和 Pyrrolidine 環所組成的三級胺化合物；與海洛因、古柯鹼同樣是高成癮性有害物質，該有害物質透過呼吸道和肺部粘膜迅速吸收，經由血流輸送，並可通過血腦障壁迅速到達腦部，主要與含有 $\alpha 4$ 和 $\beta 2$ 亞基的菸鹼受體 nAChR (Nicotine acetylcholine receptor) 作用⁴，引起 Dopamine 等神經傳導介質快速釋放，讓吸菸者瞬間產生欣快感。

尼古丁的排除半衰期約 1-2 小時⁵，慢性吸菸者在戒菸 4-24 小時後，人體會出現煩躁/憤怒/沮喪、情緒低落、失眠、焦慮、躁動不安、注意力不集中、及食慾增加等戒斷症候現象，此現象在第 3 天最明顯，在 3-4 週內會逐漸消失⁶；但由於腦部已長期暴露於尼古丁的環境下，進而會發生神經適應現象 (Neuroadaptations)，需要繼續維持尼古丁的一定含量，才能保持生理狀態的平衡，因此造

成尼古丁的依賴而渴望再吸菸；根據 WHO 報告「嘗試戒菸」者只有 5-10% 成功率³。

戒菸藥品及分類

藥物治療是尼古丁依賴的治療基礎，根據美國公共衛生服務 (United States Public Health Service) 戒菸指引報告，除了青少年、孕婦、輕度吸菸者外，經實證有效，建議用於戒菸的第一線治療藥品有 7 種⁷：其中「尼古丁替代藥物 (Nicotine replacement therapy, NRT)」有 5 種，即貼片 (patch)、咀嚼錠 (gum)、口含錠 (lozenge)、吸入劑 (inhaler)、鼻噴劑 (nasal spray)；「非尼古丁替代藥物」有 2 種，即 Bupropion SR、Varenicline。第二線戒菸治療藥品包括 Clonidine、Nortriptyline⁸，因我國衛生福利部食品藥物管理署尚未核准第二線藥品使用於戒菸治療，本文暫不予說明。

一、尼古丁替代藥物

尼古丁替代藥物係透過不同的劑型設計，經由皮膚、口腔黏膜、鼻腔黏膜等不同管道進入人體，提供戒菸者較低量、穩定而持續的尼古丁含量，減少戒菸者想吸菸的慾望。

此藥屬於「醫師、藥師、藥劑生指示藥品」，一般不建議使用超過 6 個月⁵，對於心血管及週邊血管患者，如心肌梗塞病史、心絞痛、嚴重心律不整、血管痙攣性疾病者，需考慮停藥；對於惡性高血壓、胃潰瘍、甲狀腺功能亢進、嗜鉻細胞瘤、第一型糖尿病、肝腎功能不良者要小心使用。美國 FDA 將此藥在懷孕分級列為 D 級 (人體試驗證實對胎兒有明確的危險性)⁵，建議孕婦應在不使用尼古丁替代藥品下戒菸。

二、非尼古丁替代藥物有 Bupropion hydrochloride、Varenicline tartrate 2 種，均屬於「處方用藥」：

(一) Bupropion⁵：

本藥品為一種 Aminoketone (非典型) 抗鬱劑，具微弱抑制 Dopamine、Norepinephrine 的再吸收之特性，不會抑制單胺氧化酶及 Serotonin 再吸收。目前對於戒菸的作用機

轉尚不清楚，可能是與 Dopamine、Norepinephrine 介質的傳遞有關；不可與單胺氧化酶抑制劑(MAOIs)併用，禁用於癲癇、貪食症或神經性厭食症、及突然停止使用酒精或鎮靜劑之患者。

(二) Varenicline⁵：

Varenicline 對 $\alpha 4$ 和 $\beta 2$ 菸鹼受體 (nAChR)，有高度親和性 (affinity) 和選擇性，因具有致效劑活性 (agonist activity)，能阻斷尼古丁和這些受體結合，並造成 Dopamine 之釋出，來減輕尼古丁戒斷症候現象。醫師處方此藥品，應謹慎評估戒菸者之心血管、及神經精神狀況，避免發生非致死性心肌梗塞、中風，及癲癇、憂鬱、狂躁、妄想、恐慌，甚至自殺意念之相關風險。

三、本院現有之戒菸治療藥品：

目前提供不同製劑類別品項，包含貼片、咀嚼錠，與非尼古丁替代藥物；參見列表。

藥品合併治療，可能產生協同作用 (synergism)、或其他不同的治療效果。例如：尼古丁貼片能穩定而持續的釋出尼古丁，需要時再補充短效的尼古丁咀嚼錠，以滿足戒菸者突發性的需求，避免再度吸菸；Varenicline 和 Bupropion 合併治療，可能會降低戒菸後體重上升的困擾；鑒於合併用藥之成效和經濟效益，其相關之實證尚未足夠，甚至有些爭議⁸，衛生福利部國民健康署「醫事機構戒菸服務補助計畫」規定，補助藥物治療以單一用藥為原則，對於單一藥物治療失敗、單一藥物治療後戒斷症狀仍顯著、重度吸菸者、或經醫師評估有需求並詳述理由者，方可接受補助尼古丁貼片+其他一種短效藥物、或 Bupropion+任何一種短效藥物，惟 Varenicline 之合併用藥不予補助⁹。

電子煙 ENDS 管理

含「尼古丁」成分的電子煙 ENDS (Electronic Nicotine Delivery System) 屬藥品管理¹⁰。ENDS 是以電能來驅動霧化器，因其霧狀液可能含有高純度的尼古丁，具有成癮性，使用時將霧液深深吸入，會沉降到小支氣管，再由肺部吸收。該霧狀液體亦可能還混有丙二醇 (Propylene glycol)、二甘醇 (Diethylene glycol)、可可寧 (Cotinine)、毒藜鹼 (Anabasine)、Myosmine、亞硝酸

合併戒菸藥品治療

雖然，前述的單一藥品有戒菸治療效果，但研究指出僅靠單一用藥，有超過 50% 的戒菸者戒菸後 3 個月時會再吸菸，超過 66% 的戒菸者在 1 年後會再吸菸⁸，尤其是重度吸菸者，雖使用最高劑量治療下，常會發生嚴重的戒斷症候現象，造成戒菸失敗。

不同劑型、作用機轉、或治療特性的戒菸

表：本院現有之戒菸治療藥品

<p>一、尼古丁貼片</p> <p>(一) 中英文名稱：淨菸 10 號戒菸貼片 (Smokfree Nicotine TDDS No10/Piece) 成分及含量：Nicotine 20.8mg/10cm 2/patch (7 片/盒)</p> <p>(二) 中英文名稱：克菸貼片 30 (Nicotinell TTS 30) 成分及含量：Nicotine 52.5mg/PC (28 片/盒)</p>
<p>二、尼古丁咀嚼錠</p> <p>中英文名稱：2 公絲尼古清薄荷咀嚼錠 (Nicorette 2mg/Tab) 成分及含量：Nicotine chewing-gum 2mg/Tab</p>
<p>三、Bupropion 錠劑</p> <p>中英文名稱：威克倦持續性藥效錠 (Wellbutin XL 150mg/Tab) 成分及含量：Bupropion HCl XL (extended - release) 150mg/Tab 目前衛生福利部食品藥物管理署核准該品項之適應症，僅為治療憂鬱症，健保不予給付作為戒菸治療。</p>
<p>四、Varenicline 錠劑</p> <p>中英文名稱：戒必適膜衣錠 0.5 毫克、1 毫克 (Champix 0.5、1mg/Tab) 成分及含量：Varenicline 0.5mg/Tab、1mg/Tab</p>

(Nitrosamines)等有害毒物。世界衛生組織對於 ENDS，提出的主要管制措施為：不建議將 ENDS 與菸草產品視為同一類商品，除非已有充份的科學證據證明 ENDS 使用安全的，市場上不應將 ENDS 視為尼古丁替代品，電子煙在市面上的行銷活動應予以嚴格地管控。而我國衛生福利部自 98 年 3 月起，已將含「尼古丁」成分之電子煙產品納入藥品管理，須經藥品查驗登記使得製造、輸入或販賣；並自 103 年起加強查緝電子煙，以維護國人健康。

結 語

戒菸藥物治療在協助戒菸者克服尼古丁依賴性之角色至為重要，戒菸除了靠個人意志力外，藥物治療是增加戒菸成功的關鍵因素；透過戒菸藥物的治療，可減緩戒菸初期身體上的不適，加上藥師提供充分的藥物諮詢服務，可增加戒菸者對戒菸藥品的順服性，幫助成功戒菸。

參考資料

1. Ng KT, Gillies M, Griffith DM. Effect of nicotine replacement therapy on mortality, delirium, and duration of therapy in critically ill smokers: a systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia and intensive care*. Sep 2017;45(5):556-561.

2. Health Promotion Administration. Ministry of Health and Welfare Website. From <https://www.hpa.gov.tw/Pages/List.aspx?nodeid=1475>.
3. WHO publishes 2019 Report on the Global Tobacco Epidemic. <https://www.ersnet.org/the-society/news/who-publishes-2019-report-on-the-global-tobacco-epidemic>.
4. De Biasi M, Dani JA. Reward, addiction, withdrawal to nicotine. *Annual review of neuroscience*. 2011;34:105-130.
5. IBM Micromedex Website; Drug Nicotine, Drug Bupropion Hydrochloride, Drug Varenicline. <https://www-micromedexsolutions-com.autorpa.cmu.edu.tw/micromedex2/librarian/ssl/true>.
6. McLaughlin I, Dani JA, De Biasi M. Nicotine withdrawal. *Current topics in behavioral neurosciences*. 2015;24:99-123.
7. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: 2008 update. A U.S. Public Health Service report. *American journal of preventive medicine*. Aug 2008;35(2):158-176.
8. Ebbert JO, Hays JT, Hurt RD. Combination pharmacotherapy for stopping smoking: what advantages does it offer? *Drugs*. Apr 16 2010;70(6):643-650.
9. Health Promotion Administration. Ministry of Health and Welfare Website. https://www.hpa.gov.tw/File/Attach/10421/File_12737.pdf
10. Department of Mental and Oral Health. Ministry of Health and Welfare Website. <https://dep.mohw.gov.tw/domhaoh/cp-4106-43384-107.html>.

骨髓纖維化治療藥 Ruxolitinib(Jakavi®)

~ 陳彥穎/阮盈萍 藥師 ~

前 言

骨髓纖維化(myelofibrosis)是一種罕見造血功能失調的慢性白血病，學理上可分為原發性或次發性。原發性骨髓纖維化是一種罕見疾病，在國外每 10 萬人中，就有 0.5 至 1 人罹病，台灣每年新增個案數估約 150 人，好發在 50~60 歲中高年齡層，大部分根據臨床表現就可合理懷疑，但皆須更進一步接受骨髓檢查才能確診。而次發性骨髓纖維化則是不同原因引起，可能是甲苯、苯等化學物品的感染、輻射污染，或是本身有甲狀腺疾病、免疫疾病等。

致病原因

骨髓纖維化患者因 JAK2 (Janus kinase 2) 基因的突變，引發過度活躍的 JAK2 訊息傳遞，致使控制血液細胞生長的 JAK 蛋白質傳遞太多訊息，導致骨髓間質纖維細胞不正常增生，引起骨髓纖維化，而抑制骨髓整體造血功能。少部分患者則與血小板生成素接受體 MPLW515K/L 的突變有關。常見症狀為長期腹痛腫脹、疲倦、呼吸短促、體重減輕、貧血、發燒、肝、脾腫大、皮膚蒼白、瘀青或搔癢、骨骼或關節疼痛、夜間盜汗、血球數降低、感染等。

診斷標準

根據世界衛生組織 WHO 定義原發性骨髓纖維化(Primary myelofibrosis, PMF)，必須符合的診斷標準，如表-1。

表 1:WHO:原發性骨髓纖維化 PMF 診斷標準⁽¹⁾

主要診斷標準
1.骨髓中存在巨核細胞的增生、變異及 2 或 3 級纖維化。
2.無法滿足原發性血小板增生症、真性紅血球增多症、慢性骨髓性白血病 (BCR-ABL 基因)、骨髓增生異常症候群或其他骨髓系腫瘤的 WHO 診斷標準。
3.存在 JAK2、CALR 或 MPL 或其他相關標記(ASXL1、EZH2、TET2、IDH1/IDH2、SRSF2、SR3B1)的突變。
次要診斷標準
✧ 以下條件須至少存在一個，若存在連續兩個則確定為 PMF：
a. 因原發性骨髓纖維化所導致的貧血。
b. 白血球增多至大於或等於 $11 \times 10^9/L$ 。
c. 可觸及的脾臟腫大。
d. 乳酸脫氫酶(LDH)高於正常值。
e. 白血球及紅血球系芽母細胞增多 (Leukoerythroblastosis)

疾病治療方法

骨髓纖維化依照疾病的嚴重程度選擇治療方式；若輕微、無症狀者只要觀察不進行給藥，症狀較嚴重者才給予藥物治療。在有脾臟腫大情形則會進行脾臟切除術。不過，骨髓幹細胞移植才是唯一可治癒的方式；如果沒有骨髓移植，平均存活率只有 3- 5 年，但僅不到 10% 病患可接受移植，且有高排斥及感染風險，並非人人適合。對於不適合接受骨髓移植治療且無症狀者，就採取輸血、血液激素改善血液功能，或用放射線緩解症狀，定期監測是否有出現貧血、血小板或血球低下等合併相關造血功能衰竭症狀，與留意高感染風險，約有 40% 病人會在確診的第一年因為大量出血、急性白血病而死亡。美國癌症資訊網 NCCN 建議針對不同的族群、不同的預後狀況來治療(如表 2)。

JAK 抑制劑治療藥物

研究發現骨髓纖維化的發病機制與 JAK2 基因的突變有關，因此病患若有 JAK2 的突變，可選用 JAK 抑制劑來進行治療。目前美國

表 2: 不同族群及預後的治療建議 Ref. Dynamed

病患族群	NCCN 治療建議
低風險 (IPSS risk score = 0)	1. 無症狀-可密切觀察，不需積極治療。 2. 有症狀 a. Ruxolitinib-投藥後，每 3-6 個月密切觀察病患狀況 b. Interferon c. Hydroxyure-白血球、血小板數明顯上升時 3. 骨髓纖維化引起的貧血- androgen 治療, ESAs, or 免疫調節劑
中度危險 -1 (IPSS risk score = 1)	1. 無症狀-可密切觀察，不需積極治療。 2. 有症狀 a. Ruxolitinib-投藥後，每 3-6 個月密切觀察病患狀況 b. 異體造血幹細胞移植(allo-HSCT)-評估高風險突變、複雜的細胞遺傳學和/或低血小板計數。
中度危險 -2 或高危險 (IPSS risk score ≥ 2)	1. 異體造血幹細胞移植(allo-HSCT) 2. 不適合異體造血幹細胞移植，血小板數 >50 - 使用 Ruxolitinib 或參與臨床試驗。 3. 不適合異體造血幹細胞移植，血小板數 <50 - 參與臨床試驗。 4. 不適合異體造血幹細胞移植，伴隨著有症狀的貧血- androgen 治療, ESAs, or 免疫調節劑

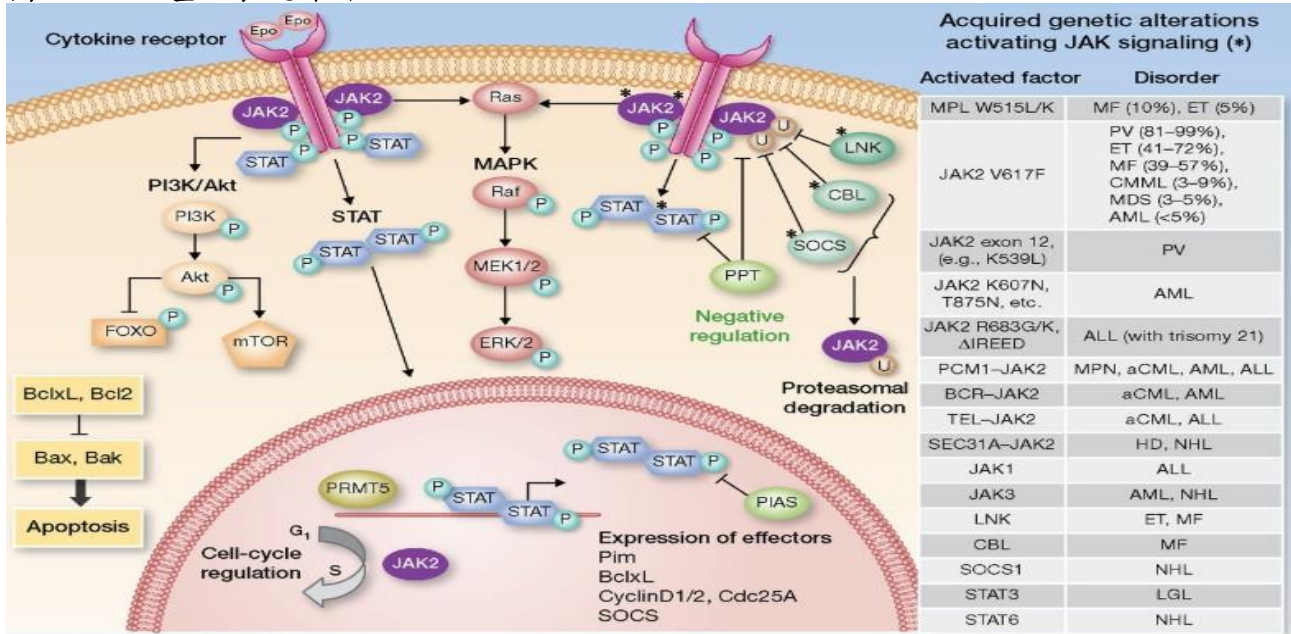
IPSS ; International Prognostic Scoring System

FDA 核准的 JAK 抑制劑 Ruxolitinib(Jakavi®) 是第一個用於治療骨髓纖維化的藥物，台灣也於 2014 年核准用來治療中重度的骨髓纖維化。

一、藥理機轉

Ruxolitinib 是一種具有選擇性的 Janus 激酶 JAK1 與 JAK2 抑制劑。這些激酶可媒介許多對造血作用及免疫功能極為重要之細胞激素與生長因子的傳遞作用。JAK 傳遞作用涉及訊息傳導與轉錄活化因子 STATs (signal transduction and transcription)被喚至細胞激酶受體、進而活化 STATs、接續的 STATs 進到細胞核內聚集，從而產生調節基因表現的作用(參見圖-1)。JAK-STAT 路徑失調會引發多種癌症，並增強惡性腫瘤細胞的增生能力與存活能力。骨髓纖維變性與真性紅血球增生症已知和 JAK1 及 JAK2 傳遞失調有關的骨髓增生性腫瘤。一般認為這種失調現象的根源包括循環中出現大量會活化 JAK-STAT 路徑的細胞激素、功能性突變(如 JAK2V617F)、以及負向調節機制未活化。Ruxolitinib 可抑制 JAK-STAT 傳遞及血液惡性腫瘤之細胞激素依賴性細胞模型的細胞增生作用，亦可抑制因表現出

圖-1：JAK 基因表現作用



Ref. Molecular pathways : molecular basis for sensitivity and resistance to JAK kinase inhibitors. / Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research 2014

JAK2V617F 突變蛋白而呈現非細胞激素依賴性之 Ba/F3 細胞的增生作用。

二、適應症

Ruxolitinib 用於治療 International Working Group (IWG) Consensus Criteria 中度風險-2 或高風險之骨髓纖維化，包括原發性骨髓纖維化、真性紅血球增多症後骨髓纖維化、或血小板增多症後骨髓纖維化等疾病所造成脾臟腫大及/或其他相關全身症狀且不適於接受幹細胞移植的病人。也適用於接受 Hydroxyurea 治療後有抗藥性或無耐受性的真性紅血球增多症患者。

三、用法用量

治療前，應先進行全血球數檢測，並每 2-4 週監測一次，直到劑量穩定為止，之後亦應視臨床需要進行檢測。仿單建議隨著血小板和真性紅血球的數量，決定起始劑量和調整劑量(如表-3)。Jakavi® 健保給付 5mg 每日限最多 4 粒，15mg 或 20mg 每日限最多 2 粒，且 5mg 不得與 15mg 或 20mg 併用。

表-3: 起始劑量依血小板、真性紅血球決定

血小板數 (x10 ⁹ /L)	起始劑量
>200	20 mg BID
100 ~200	15 mg BID
50~100	5 mg BID
真性紅血球增多症患者	10 mg BID
嚴重腎功能不全的真性紅血球增多症	5 mg BID

四、劑量調整

治療過程中出現血小板減少情形，依據血小板數量進行劑量調整(如表-4)。而真性紅血球增多症也依照血紅素濃度的高低或血小板數量的多少調整用藥劑量 (如表-5)。

在最初 4 週治療期間不可增加起始劑量，之後若需增加劑量，每次改變劑量後至少需維 2 週以上，方得再次增加劑量。值得注意的是，如果血小板計數下降至 100,000/mm³ 以下應考慮降低劑量，但前提是要避免因血小板減少而中斷給藥。如果血小板數低於 50,000/mm³ 或絕對嗜中性白血球數低於 500/mm³ 時，則應中斷治療。真性紅血球增多症的血紅素低於 12 g/dL 時考慮減少劑量，低於 10 g/dL 建議減少劑量，低於 8 g/dL 需中斷治療。如果認為療效不足，且血球數足夠時，可以每日最高 5mg BID 的增幅，提高劑量至最高 25 mg。

表-4: 血小板減少劑量調整建議 Ref.仿單

血小板數 x 10 ⁹ /L	血小板計數下降時劑量				
	25mg	20mg	15mg	10mg	5mg
	頻率 BID				
新劑量					
100~125	25mg	20mg	15mg	10mg	5mg
75~100	20mg	15mg	不變	不變	不變
50~75	10 mg BID			不變	不變
	5 mg BID				不變
< 50	停藥				

表-5: 真性紅血球增多症劑量調整方式

紅血球及/或血小板數	建議劑量
血紅素 ≥ 12 g/dL 與 血小板 ≥ 100 × 10 ⁹ /L	不變
血紅素 10~12 g/dL 與 血小板 75~100 × 10 ⁹ /L	考慮降低劑量，並以避免因出現貧血和血小板低下症而中斷用藥為原則
血紅素 8~10 g/dL 或 血小板 50 ~75 × 10 ⁹ /L	5mg BID，降低為 5mg QD
血紅素 < 8 g/dL 或 血小板 < 50 × 10 ⁹ /L	停藥

五、特殊族群劑量調整

※ 腎功能不全:輕或中度不需調整；嚴重功能不全(Clcr<30ml/min)依據血小板數，將建議起始劑量降低約 50%，以每日二次方式投予。接受血液透析治療的晚期腎病骨髓纖維化患者，建議起始單一劑量 15-20mg，或間隔 12 小時給予兩劑 10mg，於每次血液透析結束後投予一次。血小板數 100,000-200,000/mm³ 建議單一劑量 15mg；> 200,000/mm³ 給予劑量 20mg 或間隔 12 小時給予兩劑 10mg。維持劑量(單次給藥或間隔 12 小時給予兩劑 10mg)，僅於每次血液透析當天投予一劑。對於正在接受腹膜透析或連續性靜脈-靜脈血液過濾的病患，目

表 6:腎功能不全患者劑量調整

肌酸酐廓清率 (Clcr ml/min)	血小板數量 (10 ⁹ /L)	劑量調整
30-59	>150	不需調整**
	100-150	10 mg BID*
	50-100	5 mg QD**
	< 50	避免使用**
15-29	> 100	7.5-10 mg BID*
	50-100	最高起始劑量 2.5mg BID 並小心調整劑量* 5 mg QD**
	< 50	避免使用*
<15 (ESRD 接受血液透析)	> 200	透析後 20mg 或兩劑 10mg Q12h*
	100-200	透析後 15mg *
<15 (ESRD 未接受血液透析)		避免使用*

Reference: *仿單; ** Micromedex

前沒有供選擇劑量資料。(如表 6)

※ 肝功能不全: 任何程度的肝功能不全，維持劑量應依據小心監測病患的安全性和療效後調整(如表 7)。且在接受治療開始的六週內，應至少每隔一到兩週，進行全血細胞計數，必要時

調降用藥劑量，以減少血球低下症的風險。

表 7:肝功能不全患者劑量調整

血小板數量(10 ⁹ /L)	劑量調整
>150	7.5-10 mg BID * 不需調整劑量 **
100-150	7.5 mg BID * 10 mg BID **
50-100	最高起始劑量 2.5mg BID， 之後小心調整劑量* 5 mg QD**
< 50	避免使用**

Reference: *仿單; ** Micromedex

給藥注意事項

Ruxolitinib(Jakavi®)可與食物併服或空腹服用，但不可與葡萄柚及其相關食品併用，影響增加藥物血中濃度。鼻胃管給藥方式，一錠加入 40c.c 水，攪拌 10 分鐘，於 6 小時內服用，最後用 75c.c 的水沖洗鼻胃管。用藥期間須小心發生泌尿道感染或帶狀皰疹感染。

結語

雖然 Ruxolitinib 可以明顯減小脾臟腫大，緩解症狀，但仍有強烈貧血的副作用，患者需要不斷調整用藥的劑量，以免引發其他的疾病。雖然唯一可治癒骨髓纖維化的方式，仍然是造血幹細胞移植。不過，現在還是有某些生技公司針對骨髓纖維化的治療不斷地投入研究，像是新藥 Fedratinib 可用於對 Ruxolitinib 不耐受或是難治、復發的病人且該藥已被美國 FDA 授予為治療原發性或次發性骨髓纖維化的孤兒藥。如此看來，對於患有骨髓纖維化的病人們來說是一大福音呢!相信未來會有更多、更好的藥物可供選擇!

參考資料

1. Clinical manifestations and diagnosis of primary myelofibrosis / Up To Date。
2. International Working Group (IWG) consensus criteria for treatment response in myelofibrosis with myeloid metaplasia, for the IWG for Myelofibrosis Research and Treatment (IWG-MRT)/American Society of Hematology Publications。
3. Molecular pathways : molecular basis for sensitivity and resistance to JAK kinase inhibitors. / Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research 2014。

4. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for myelofibrosis research and treatment. / Blood 2009
5. Guideline for the diagnosis and management of myelofibrosis. / British Committee for Standards in Haematology. 2012 Aug.
6. Celgene Updated Analysis of Jakarta2 Fedratinib Study Shows Clinically Meaningful Responses in Patients Previously Treated for Myelofibrosis with Ruxolitinib / Celgene
7. Medscape/ Dynamed/ Micromedex
8. Primary Myelofibrosis 新藥介紹:Ruxolitinib/台北附醫血液腫瘤科 廖裕民醫師/台灣癌症防治網
9. 原發性骨髓纖維化診斷與治療的進展/高雄榮民總醫院血液腫瘤科 陳苓萍醫師/高雄醫師會誌 Journal of kaohsiung medical association 2009. vol.17, No.4
10. 衛生福利部中央健康保險署
11. Ruxolitinib 藥品仿單

皮膚外用製劑-藥浴一、二號方

~ 胡雅筠/涂慶業 藥師 ~

前言

藥浴是傳統中醫常用的水療法，其結合了中醫藥的整體觀念和辨證論治思想，是除了針灸、用藥之外，緩解與治療疾病的另一種方法。清朝時期最早把藥浴用在內科疾病治療，並推展到婦、兒、外、皮膚、五官等科疾病。利用中藥的疏通腠理、祛風散寒、溫經通絡、調和氣血、殺蟲止癢等功效，再配合水浴的溫熱效果，改善微循環、加快新陳代謝，讓藥效一方面透過藥浴蒸氣從呼吸道黏膜進入，一方面從皮膚吸收，達到治療目的，避免口服藥物對腸胃道刺激及肝臟代謝負擔。

藥浴是臨床治療上常用的一種外用治法，針對各種皮膚病，尤其是惱人的慢性濕疹、銀屑病(又名乾癬)或老年人油脂分泌減少、冬季的皮膚搔癢症等，以藥液外洗、浸泡可達到滋潤乾燥的皮膚，改善皮膚的營養及代謝，減輕患者搔癢的療效。

藥浴依操作方式及治療目的可分為3類：全身浸泡、坐浴、足浴。全身浴多用於治療外感、皮膚病、風溼、類風溼疾病等。坐浴在女性主要用於治療婦科病以及增強免疫力和調節月經週期等；男性則可用於治療性功能障礙、陽痿、早泄等。足浴可用於舒經活絡、促進睡眠、緩解精神壓力、緩解足部及小腿肌肉關節酸痛，也用於治療腳皮膚病變。

本院自製藥浴一號方(組成：黃柏、苦參根、白芷、百部、五倍子、白鮮皮、蛇床子、地膚子、紫荊皮、冰片、蒲公英、紫花地丁)。藥浴二號方(組成：金銀花、黃精、生甘草、薄荷、冰片)具有疏風除濕、活血通絡、清熱止癢等功效的藥浴製劑。

基原、性狀、功效主治

藥浴一號方與藥浴二號方各組成藥物及功效介紹如下：

※ 藥浴一號方

1. 黃柏：芸香科落葉喬木植物黃蘗 *Phellodron amurense* Rupr. 及黃皮樹 *Phellodron chinense* Schneid. 除去栓皮的樹皮。前者稱“關黃柏”有不規則的縱裂痕；後者稱“川黃柏”呈板片狀或淺槽狀，斷面纖維性，呈裂片狀分層。性味苦寒，功效能清熱燥濕，瀉火除蒸，解毒療瘡。《神農本草經》：“清熱之中，而兼燥濕之效”。主治濕熱證、瘡癰腫毒。主要成分含生物鹼類：小檗鹼、黃柏鹼等。藥理研究具有抗病原微生物作用、抗炎作用等方面作用。
2. 苦參根：豆科植物苦參 *Sophora flavescens* Aiton 之乾燥根。圓柱形，頂端膨大，不規則形，具莖基殘跡。氣刺鼻，味極苦。《本草正義》：“能殺濕熱所生之蟲”，為治療瘙癢性皮膚病之要藥。主治濕熱證-瀉痢、帶下量多、陰部瘙癢、痔瘡腫痛、便血等及瘙癢性皮膚病-濕疹疥癬。其成分主要含生物鹼類：苦參鹼、氧化苦參鹼、槐定鹼、苦參醇鹼等；黃酮類：苦參素等。藥理研究具有抗病原微生物、解熱抗炎、抗腫瘤作用。
3. 白芷：繖形科植物白芷 *Angelica dahurica* (Hoffm.) Benth. et Hook.f. ex Franch. et Sav. 之乾燥根。長圓錐形。可見皮孔樣橫向突起散生，習稱「疙瘩丁」，有支根痕。《本經逢原》：“所以外科用之”，能消腫排膿，對於瘡瘍初起，或膿成難潰者皆宜。主治外感風寒表證。頭痛，牙痛。鼻塞流涕。瘡瘍初

- 起，紅腫熱痛者等。成分主要含香豆素類：歐前胡素，異歐前胡素等；還含揮發油等。藥理研究具有解熱、鎮痛、抗炎、抑制病原微生物等作用。
4. 百部：百部科植物直立百部 *Stemona sessilifolia* (Miq.) Miq.、蔓生百部 *Stemona japonica* (Blume) Miq.或對葉百部 *Stemona tuberosa* Lour.之乾燥塊根。直立百部和蔓生百部：塊根單個或數個簇生，呈紡錘形，有不規則的深縱溝，間有橫皺紋。氣微，味先甜後苦。《名醫別錄》：“主咳嗽上氣。”主治咳嗽。頭蝨體蝨、蟻蟲病、陰癢。主要含生物鹼類成分：百部鹼，原百部鹼等；還含芝麻素等。藥理研究具有抗菌、殺蟲、對流感病毒等作用。
 5. 五倍子：漆樹科植物鹽膚木 *Rhus chinensis* Mill.等葉上之蟲癭，主要由五倍子蚜蟲 *Schlechtendalia chinensis* (Bell) 寄生而形成。按外形不同，分為「角倍」及「肚倍」。
 - (1) 角倍：呈菱形，具不規則的角狀分枝，柔毛較明顯，壁較薄。
 - (2) 肚倍：呈長圓形或紡錘形囊狀。微有柔毛。氣特異，味澀。《開寶本草》：“療齒宣疳蠱，肺臟風毒流溢皮膚作風濕瘡，癢癢膿水，五痔下血不止，小兒面鼻疳瘡。”功效有斂肺降火、澀腸、固精、斂汗、止血；主治肺虛久咳、久瀉久痢。其成分含鞣酸 50~80%。藥理研究具有抗菌、解毒、治消化道出血等作用。
 6. 白鮮皮：芸香科植物白鮮 *Dictamnus dasycarpus* Turcz.之乾燥根皮。捲筒狀。具細皺紋及細根痕，常有突起的顆粒狀小點。味微苦。《神農本草經》：“苦，寒。主治頭風，黃疸，咳逆，淋瀝，女子陰中腫痛，濕痺死肌，不可屈伸起止行步。”主治皮膚癢癢、濕疹濕瘡、風疹疥癬。濕熱黃疸、風濕熱痺、關節紅腫熱痛。成分含白鮮鹼、白鮮內酯。藥理研究具有解熱及抑制皮膚真菌作用。
 7. 蛇床子：繖形科植物蛇床 *Cnidium monnieri* (L.) Cusson 之乾燥成熟果實。橢圓形，為雙懸果；分果背面略隆起。氣香，味辛。《別錄》：“辛甘無毒；今詳其氣味，當必兼溫燥，陽也。故主婦人陰中腫痛，男子陰痿濕癢，除痺氣，利關節、惡瘡。”主治皮膚癢癢、濕疹濕瘡、風疹疥癬。濕熱黃疸、風濕熱痺、關節紅腫熱痛。成分含多種香豆精類，如蛇床子素、二氫山芹醇等。並含揮發油 1.3%。含蛇床子素不得少於 1.0%。藥理作用具有抑制皮膚真菌、治療急性滲出性皮膚病等作用。
 8. 地膚子：藜科植物地膚 *Kochia scoparia* (L.) Schrad.之乾燥成熟果實。胞果呈扁球狀五角星形，外被宿存花被。氣微，味微苦。《名醫別錄》：“祛皮膚中熱氣，散惡瘡，疝瘕，強陰，使人潤澤。”功效清熱利濕、法風止癢。主治風疹、濕疹、疥癬、皮膚癢癢、瘡毒抑菌抑制過敏。主要含皂苷類成分：地膚子皂苷 Ic 等；甾類：20-羥基甾皮素；三萜類：齊墩果酸等。藥理作用具有抗菌，調節胃腸運等作用。
 9. 紫荊皮：木蘭科南五味子屬植物南五味子 *Kadsur alongepedunculata* Fin.etGagnep.等的樹皮。乾燥樹皮呈長圓筒狀或槽狀的塊片，均向內捲曲。味苦、平。《四川中藥志》：“治喉痺，外用塗蛇蟲咬傷。”功效能消腫止痛，解毒。主治風濕性關節炎，跌打損傷；外用治痔瘡腫痛，蟲蛇咬傷。紫荊皮成分含鞣質。種子含微量遊離的賴氨酸和天門冬氨酸。藥理作用具有抗炎鎮痛作用、抗病原微生物作用。
 10. 冰片：龍腦香科植物龍腦香樹 *Dryobalanops sumatrensis* (J.F.Gmel.) Kosterm.經蒸餾冷卻而得的結晶，又稱梅片；另有合成冰片，為樟腦經氫化反應製成。辛、苦，微寒。《新修本草》：“主心腹邪氣，風濕積聚，耳聾，明目，去目赤膚翳。”主治閉證神昏，目赤口瘡，咽喉腫痛。成分為龍腦、異龍腦；還含少量樟腦。藥理研究對中樞神經系統具有興奮和抑制雙向作用；還具有抗炎、鎮痛、抗病原微生物等作用。
 11. 蒲公英：菊科植物蒲公英 *Taraxacum mongolicum* Hand.-Mazz.等之乾燥全草。表面呈皺縮捲曲團狀，主根呈紡錘形。花莖極細，頭狀花序頂生。氣微，味微苦。《本草綱目》：“主治婦人乳癰腫，水煮汁飲及封之立消。解食毒，散滯氣，清熱毒，化食毒，消惡腫、結核、疔腫。”功效治熱毒瘡瘍、瘡癰腫毒。主治濕熱黃疸。主要含有機酸類成分：咖啡酸，綠原酸等；揮發油：正己醇，樟腦等；黃酮類：槲皮素-3O 葡萄糖苷、槲皮素等。藥理研究具有抗病原微生物、抗炎、抗潰瘍等作用。

12. 紫花地丁：堇菜科植物紫花地丁 *Viola philippica* Cav. 之乾燥全草。多皺縮成團。主根長圓錐形。氣微，味微苦而稍黏。《本草綱目》：“治一切癰疽發背，疔瘡癩癧，無名腫毒，惡瘡。”功效清熱解毒、涼血消腫。其成分紫花地丁含苷類、黃酮類等。藥理研究具有抗病原微生物、抗炎等作用。

※ 藥浴二號方

1. 金銀花：忍冬科植物忍冬 *Lonicera japonica* Thunb. 之乾燥花蕾或帶初開的花。花蕾細棒槌狀，略彎曲。氣清香，味甘微苦。《本草綱目》：“祛風濕氣及諸腫毒、癰疽疥癬、楊梅諸惡瘡。散熱解毒。”主治瘡癰腫毒-紅腫熱痛者。治風熱表證，溫病發熱-發熱，微惡風寒，咽痛口渴者。其成分含有機酸類：綠原酸，異綠原酸，咖啡酸等；黃酮類：木犀草苷，忍冬苷等；還含揮發油、環烯醚萜苷、三萜皂苷等。藥理研究具有抗病毒、抗細菌及細菌毒素、解熱、抗炎、抗氧化等作用。
2. 黃精：百合科植物多花黃精 *Polygonatum cyrtoneura* Hua. 等之乾燥根莖。多花黃精：根莖扁長條結節塊狀，肉質肥厚，頂端結節較小。氣微，味微甜，有黏性。《本草綱目》：“補諸虛，止寒熱，填精髓”。主治肺氣陰兩虛證。脾胃氣陰虛證。成分主要含多糖類：黃精低聚糖 A、B、C 等；甾體皂苷類：黃精皂苷 A、B 等；黃酮類：芹菜黃素等；萜類：積雪草苷等。藥理研究具有增強免疫、降血糖、提高記憶等作用。
3. 甘草：豆科植物甘草 *Glycyrrhiza uralensis* Fisch. 等之乾燥根及根莖。呈圓柱形。中心髓部甚小。臭微而特殊，味甜。《醫學啓源》：“調和諸藥相協，共為力而不爭緩，善解諸急。”主治脾氣虛證。治熱毒瘡瘍，咽喉腫痛，藥食中毒。治調和諸藥。主要含有三萜皂苷類：甘草甜素是甘草的甜味成分等；黃酮類：甘草苷元等；香豆素類：甘草香豆素等；生物鹼類成分：5, 6, 7, 8-四氫-4-甲基喹啉等；多糖：甘草葡聚糖 GBW，甘草多糖 UA、UB、UC。藥理研究具有解毒、皮質激素樣、抗菌、抗病毒等作用。
4. 薄荷：為唇形科植物薄荷 *Mentha haplocalyx* Briq. 及同屬近緣植物之乾燥地上部分。有節，稜角處有茸毛。葉揉搓有特異清涼香

氣，味辛涼。《本草綱目》：“利咽喉，口齒諸病。治療癩，瘡疥，風癢隱疹。”主治風熱表證，溫病初起。麻疹初起，疹出不暢者—風疹癢癢。成分主要含揮發油：薄荷腦(薄荷醇)，薄荷酮，異薄荷酮等。藥理研究有發汗、解熱、鎮痛、抗病原體等作用。

使用須知

藥浴使用注意須知，[洗浴前] 可以清水洗澡，避免用含皂類的肥皂，必須等沐浴後再浸泡，且浸泡藥浴後毋須再沖洗。[水溫] 澡盆水溫不宜太高，需適合體溫約 37 度左右。[方法] 將中藥液倒入澡盆水中混合後，心臟部以下的皮膚均可浸泡，以 10 至 15 分鐘為宜。心臟以上及臉部用紗布巾或小手帕沾取藥液，濕敷患處，小心不要喝到藥浴湯汁。泡藥浴後不須沖洗，之後可塗抹無香精成分的保濕乳液。

結語

本院藥浴一號方及二號方主要功效治療皮膚炎及濕疹，然依組成不同，療效也有差異。一號方中苦參根、白鮮皮、蛇床子、地膚子在止癢、抗菌方面有不錯療效；二號方中的金銀花、甘草、薄荷較著重在消炎方面。

隨著現代人們對健康的重視，照顧家人及自身保健與養生的需求也日益增加；尤其家中有特異或敏感體質兒童的家長來說，平日的照護更顯重要。藥浴不只能治療皮膚炎、濕疹；對於感冒、咳嗽、驚風、抽搐、腹痛等症狀可透過藥浴緩解外，適當進行小兒藥浴，還能提高孩子的免疫能力，增強抵抗力。所以藥浴除了能清潔皮膚的污垢，還能藉著熱水的溫度與水壓促進身體的代謝，加入中藥材後的中藥藥浴更可以把藥性帶入體內，達到治療疾病與養生保健雙重療效的中醫藥療法。

參考資料

1. 台灣中藥典第三版 行政院衛生署編印
2. 中華本草 上海科學技術出版社
3. 中藥學 知音出版社
4. 中醫世家-每日中藥
5. 古老藥浴泡澡 能祛病療傷 7 種病的中醫藥浴法 譚妮