

抗生素新利器 - 第五代頭孢子素 Ceftaroline fosamil

~ 黃士育 阮盈萍 藥師 ~

前 言

頭孢子素(Cephalosporin)是全世界中被廣泛使用的治療藥物之一。頭孢子素的原始模板 Cephalosporin C 是於西元 1945 年義大利的藥師 Giuseppe Brotzu 所發現，並於 1946 首次被調劑使用。和 Penicillin 一樣，它是屬於化學結構中含有 β 內醯胺(β -lactam)環的抗生素，稱為 Cephems；在 β 內醯胺環後面連接上 dihydrothiazole 環，其不同的側鏈使得此頭孢子素具有不同的藥理學和殺菌的活性，而出現不同世代的許多頭孢子素抗生素。

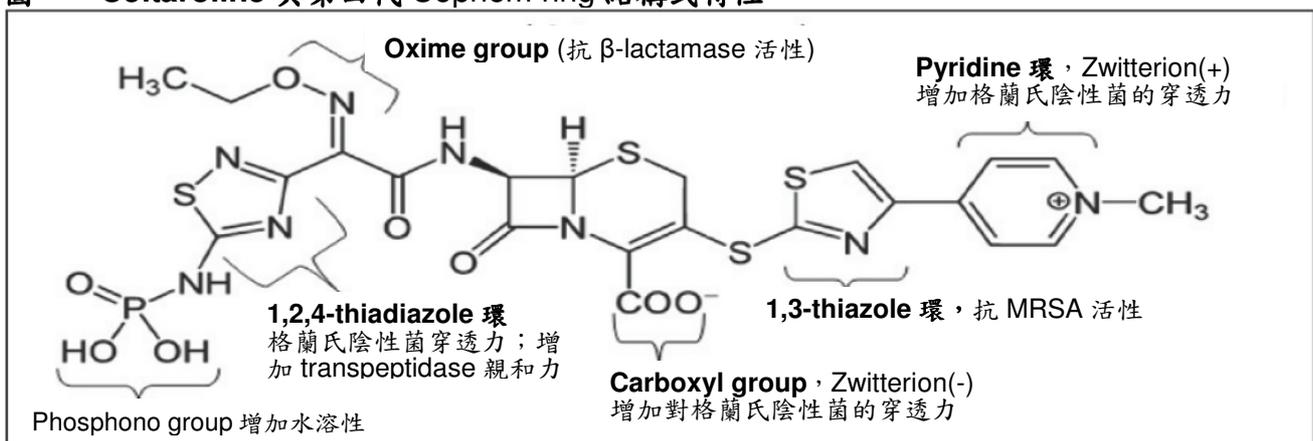
至今，令人期待已久的第五代頭孢子素 Ceftaroline 終於破繭而出；美國 FDA 於 2010 年 10 月通過使用，且經美國臨床實驗室標準化協會 CLSI (Clinical Laboratory Standards Institute) 研究證實針對於抗藥性金黃色葡萄球菌 MRSA (Methicillin - resistant Staphylococcus aureus) 其具有抗菌活性。歐盟則於 2012 年 8 月份核准此抗生素適用於治療具感受性菌種的社區性肺炎 CAP (Community-acquired pneumonia) 及複雜性皮膚與軟組織感染 cSSTI (Complicated skin and soft tissue infections)。今於下文中介紹 Ceftaroline fosamil (Zinforo[®]) 600mg/Vial 藥物與相關的感染治療。

藥物介紹

Ceftaroline 是對格蘭氏陽性菌及陰性菌都具有抗菌活性的頭孢子素類抗生素，化學結構保留第四代頭孢子素架構(參見圖一)，其活性關係 SAR(structure-activity- relationship)的特性包含：(1) 1,2,4 - thiadiazole 環對格蘭氏陰性菌具有穿透力，且包含抑制細菌轉肽酶(transpeptidase) 活性。(2) 位於 1,2,4 - thiadiazole 環上的磷酸基，不僅增加了前驅藥(prodrug)的水溶性，在固態時也有穩定的效果。(3) Oxime group(C=N-O-CH₃)提高對 β 內醯胺酶(β -lactamase) 的抵抗力。(4) 1,3 - thiazole 環大幅提高對 MRSA 的滅菌效果。(5) 兩性離子(zwitterions)的特性，增加對格蘭氏陰性菌的穿透力。

Ceftaroline 跟其他 β 內醯胺抗菌藥物一樣透過結合至盤尼西林結合蛋白 PBP (penicillin-binding proteins) 而抑制細菌細胞壁合成。雖然 MRSA 因為基因重組產生的 PBP2a 對於 β 內醯胺抗菌藥物具有抗藥性，但因為在結構中包含了 1,3 - thiazole 環的關係，所以並不影響其作用，而且對於其它 PBP 變異而造成對 β 內醯胺抗菌藥物具有抗藥性的菌種如 Streptococcus pneumoniae(S. pneumoniae) 也有作用。

圖一：Ceftaroline 具第四代 Cephem ring 結構式特性



Ceftaroline 用法用量與療程，建議 18 歲以上病人，劑量為 600mg，每 12 小時靜脈輸注，每次注射時間需超過 1 個小時。治療持續 5-7 天的時間，依照病情嚴重程度、受感染位置及臨床進程而定。兒童大於 2 個月建議劑量基於年齡和體重調整。(詳見表一) 病人有腎功能不全者須要調整劑量給藥。(詳見表二)。

Ceftaroline 和其它 β 內醯胺抗菌藥物一樣，抗菌活性都取決於給藥期間高於感染細菌的最低抑制濃度 MIC 時間百分比(%T > MIC)。其是前驅藥在體內代謝為 ceftaroline-M1 方有抗菌活性，半衰期約 2.6 小時。給藥後最常見不良反應為噁心、頭痛和皮疹(亞洲病人皮疹發生率極常見)，其他副作用腹瀉、嘔吐、發燒、肝功能數值上升、困難梭狀芽孢桿菌感染腹瀉、

癩癩、腎衰竭、輸注部位反應、過敏反應等。

Ceftaroline 屬廣效性殺菌型抗生素，尤其對 *S. pneumoniae* 有效。臨床療效在特定病原菌的體外試驗與感染的情況，對下列多數微生物有效，例如：

1. 社區型肺炎 CAP

※ 格蘭氏陽性菌：肺炎鏈球菌 *S. pneumoniae*、金黃色葡萄球菌 *Staphylococcus aureus* (僅限於 methicillin- susceptible strains)。

※ 格蘭氏陰性菌：大腸桿菌 *Escherichia coli*、流感嗜血桿菌 *Haemophilus influenzae*、副流感嗜血桿菌 *H. parainfluenzae*、克雷伯氏肺炎桿菌 *Klebsiella pneumoniae*。

表一：Ceftaroline 建議劑量用法

成人及體重 ≥ 33 公斤的青少年使用劑量				
感染症	劑量	頻率	輸注時間(小時)	建議療程
CAP	600mg	q12h	1	5-7 天
cSSTI	600mg	q12h	1	5-14 天
<i>S. aureus</i> 引起 cSSTI, MIC=2-4mg/L	600mg	q8h	2	5-14 天
2 個月至 < 12 歲兒童以及 12 歲至 < 18 歲且體重 < 33 公斤青少年				
年齡/體重	劑量	頻率	輸注時間(小時)	
≥12 歲至 <18 歲/體重 < 33 公斤	12mg/Kg	q8h *	1	
≥2 歲至 <12 歲	12mg/Kg	q8h *	1	
≥2 個月至 <2 歲	8mg/Kg	q8h *	1	

*每 8 小時使用劑量不應超過 400mg

表二：Ceftaroline 腎功能不全建議劑量

腎功能不全成人及 12-18 歲體重 ≥ 33 公斤		
肌酸酐清除率 CrCl ^a (mL/min)	建議劑量	
	CAP ^c 與 SSTI	<i>S. aureus</i> 引起的 cSSTI (MIC=2-4mg/L)
>30 至 ≤50	400 mg IV (> 1 hr) q12h	400 mg IV (> 2 hr) q8h
≥15 至 ≤30	300 mg IV (> 1 hr) q12h	300 mg IV (> 2 hr) q8h
末期腎病 ESRD, 包含血液透析 ^b	200 mg IV (> 1 hr) q12h	200 mg IV (> 2 hr) q8h
腎功能不全兒童 2-12 歲(未滿)及 12-18 歲(未滿)體重 < 33 公斤		
肌酸酐清除率 CrCl ^c (mL/min/1.73m ²)	年齡及體重	建議劑量
>30 至 ≤50	≥12 歲 <18 歲且體重 <33 kg	8 mg/Kg IV (> 1 hr) q8h ^d
	≥ 2 歲 <12 歲	8 mg/Kg IV (> 1 hr) q8h ^d
≥15 至 ≤30	≥12 歲 <18 歲且體重 <33 kg	6 mg/Kg IV (> 1 hr) q8h ^e
	≥ 2 歲 <12 歲	6 mg/Kg IV (> 1 hr) q8h ^e

^a使用 Cockcroft-Gault 公式計算, ^bESRD 定義為 CrCl < 15 mL/min, Ceftaroline 可經由血液透析排除, 給藥應在當天透析完成後, ^c使用 Schwartz 公式計算, ^d每 8 小時使用劑量不應超過 300mg, ^e每 8 小時使用劑量不應超過 200mg

2. 複雜性皮膚與軟組織感染 cSSTI

※ 格蘭氏陽性菌：金黃色葡萄球菌(包含 MRSA)、化膿性鏈球菌 *Streptococcus pyogenes*、無乳鏈球菌 *S. agalactiae*、咽峽炎鏈球菌群 *S. anginosus group*(包含 *S. anginosus*, *S. intermedius*, and *S. constellatus*)、異乳鏈球菌 *S. dysgalactiae*。

※ 格蘭氏陰性菌：大腸桿菌、克雷伯氏肺炎桿菌、產酸克雷伯氏菌 *Klebsiella oxytoca*、摩根氏桿菌 *Morganella morganii*。

Ceftaroline 並未進行過藥物交互作用的臨床試驗。特殊族群使用注意事項，在肝功能不全病人無需調整劑量；老年病人肌酸酐清除率 > 50 mL/min 無需調整劑量。兒童病人 2 個月以下的安全性及療效尚未確定，目前無任何相關資料可得，其他年齡的兒童則依照體重做調整。Ceftaroline 並無懷孕婦女使用的資料。但在相當於治療濃度的暴露量下，大鼠及兔子的動物試驗並未顯示具有生殖毒性方面的有害作用。是否會分泌至人類乳汁，尚不清楚。因此哺乳女性需於有臨床治療效益時，才可接受用藥治療；接受治療時，建議暫停哺乳。

Ceftaroline fosamil 600mg/Vial (Zinforo®) 的配製方式：小瓶粉末使用 20ml 無菌注射用水配製，搖晃溶解完成含 30 mg/ml 配製液，再以下列任一輸注液稀釋：0.9% 氯化鈉、5% 葡萄糖、0.45% 氯化鈉及 2.5% 葡萄糖或乳酸林格氏液；稀釋輸注溶液濃度不要超過 12 mg/ml，靜脈注射 60-120 分鐘。開始配製到完成靜脈輸注，準備時間不應超過 30 分鐘。稀釋製備後的靜脈輸注液，應在 6 小時內使用。保存於 2-8°C 下，使用中的化學及物理穩定性可維持 24 小時；稀釋過輸注液自冷藏取出至室溫後，必須在 6 小時內使用。未使用完的藥品或廢棄物，應依處理規範丟棄。

目前 Ceftaroline 健保已有給付，相關規定條文；

1. 限下列條件之一且經感染症專科醫師會診確認需使用者：

(1) 成人及 2 個月以上兒童之社區性肺炎，經使用第一線社區性肺炎抗生素(如盤尼西林類抗生素、第三代頭孢子菌素、quinolone 類抗生素)治療失敗或致病菌對第一線抗生素不具感受性。

(2) 證實為 MRSA 複雜性皮膚和皮膚構造感染，並符合下列條件之一：

I. 有全身性感染徵兆且白血球數異常 (> 12,000 或 < 4,000 cells/mcL)。

II. 免疫功能不全。

2. 申報費用時需檢附會診紀錄及相關之病歷資料。

臨床效用

Ceftaroline 臨床應用主要是治療社區性肺炎 CAP 的住院病人，及複雜性皮膚與軟組織感染 cSSTI，而為了降低細菌對藥物產生抗藥性情況，應使用於通過菌種培養和檢驗後，能分辨出病原體，確實是屬於對藥品有感受性菌種引起的感染。

1. 社區性肺炎 CAP(Community-acquired pneumonia)治療

社區性肺炎 CAP 最常出現的症狀是咳嗽、呼吸困難和胸痛，還會有肺炎方面的症狀，如呼吸急促、發燒等。肺實質的急性感染，發生在未住院或住院未滿 48 小時，病人胸部 X 光片上有新出現之浸潤，同時表現出急性感染的症狀，如發燒、低體溫、發抖、出汗、新出現有痰或沒痰咳嗽、痰色改變、胸部不適、呼吸短促，其他非特定性症狀(疲倦、肌痛、腹痛、食慾差、頭痛)，或聽診異常(支氣管音，加上或是局部囉音)。

IDSA(Infectious Disease Society of America)對於嚴重的 CAP 定義是，如果符合以下 3 個以上小因子或是 1 個主因子，則可視為嚴重的 CAP：

小因子

尿毒症(血中尿素氮 ≥ 20 mg/dl)	呼吸速率 ≥ 30 次/分	PaO ₂ /FiO ₂ 比率 ≤ 250
血小板減少症(血小板 < 10 萬/μl)	多葉浸潤	低體溫症(體溫 < 36°C)
白血球減少症(白血球 < 4,000 個/μl)	低血壓需要大量液體補充	混亂/無方向感

主因子

敗血性休克，需要升壓劑	呼吸衰竭，需要使用呼吸設備
-------------	---------------

社區性肺炎 CAP 主要藉由 *Streptococcus pneumoniae* 和呼吸道病毒感染引起。治療上建議門診病人給予口服抗生素，如 Amoxicillin 或是加上 Azithromycin、Clarithromycin、

Doxycycline，而嚴重感染需要住院治療時，建議首選 β 內醯胺抗菌藥物(如 Ceftriaxone、Cefotaxime、Ceftaroline)加上 Azithromycin、Clarithromycin。若考慮到可能感染 MRSA，則加上 Vancomycin 或是 Linezolid。

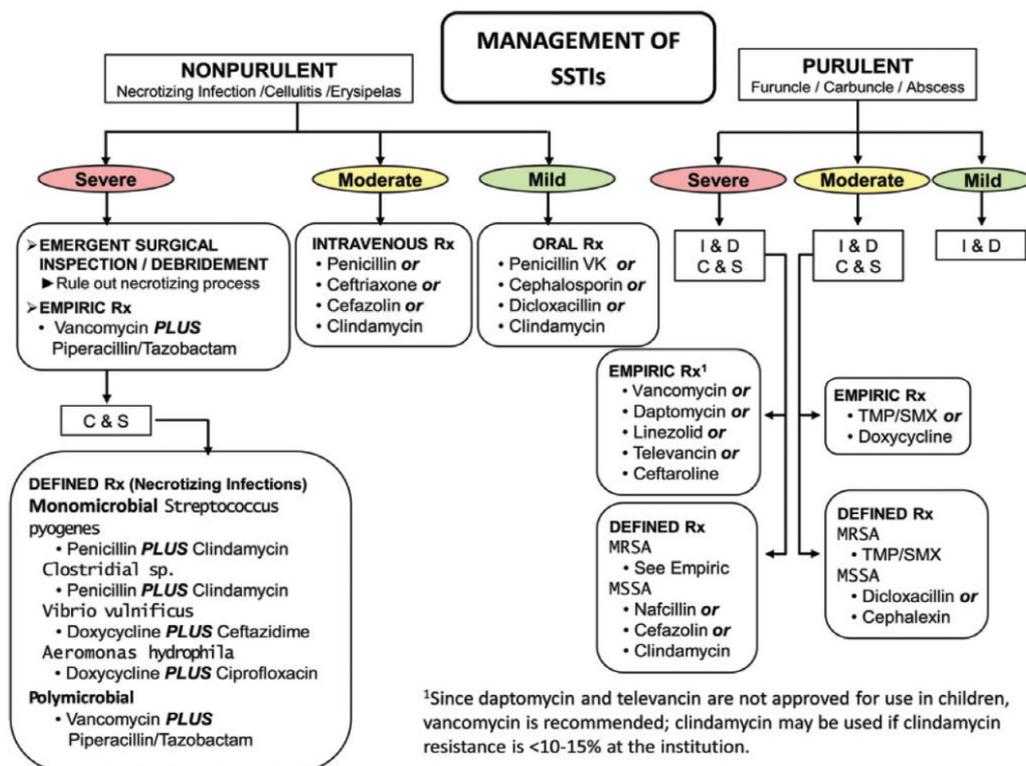
兩項隨機分配、多機構、多國合作、雙盲、非劣性臨床試驗，收錄診斷有 CAP 成人患者(肺炎分級 PORT risk 第 III/IV)需要接受住院(不含加護病房嚴重病人)注射治療，試驗比較 Ceftaroline 600mg q12h 與 Ceftriaxone 1g qd。試驗設計相同，差別是治療組第 1 天開始接受 2 劑口服 Clarithromycin 500mg q12h 巨環內酯類抗生素做為輔助治療。治療期間為 5-7 天。其療效評估為 Ceftaroline 相較於 Ceftriaxone 在治癒檢驗(即治療結束後 8-15 天)回診的臨床治癒率非劣性(即治療率之差異 95%信賴區間下限大於-10%)。此外，亞洲的一項隨機分配、多機構合作、雙盲、非劣性試驗，收錄診斷 CAP 的成人患者，療效評估回診的臨床治癒率也呈現非劣性結果，Ceftaroline 用於肺炎分級 PORT 風險等級第 III/IV 級患者，療效優於 Ceftriaxone。

值得注意的是，Ceftaroline 臨床試驗不包含致病菌為 MRSA 之社區性肺炎，亦未確立對抗 PNSP(penicillin non-susceptible strains of S. Pneumoniae)的臨床療效。目前因缺乏 Ceftaroline 用於治療以下社區性肺炎患者族群的經驗：免疫不全、嚴重敗血症或敗血性休克、嚴重肺病、肺炎分級 PORT 風險等級第 V 級、需要呼吸器輔助治療、致病菌為抗藥性金黃色葡萄球菌 MRSA、需要重症加護照顧者。治療這些患者族群時應特別謹慎。

2. 皮膚與軟組織感染 SSTIs (Skin and Soft Tissue Infections)治療

皮膚與軟組織感染 SSTIs 基本上分為兩大類：化膿性(癰、癤、膿瘍)和非化膿性(壞死性筋膜炎、蜂窩性組織炎、丹毒)，治療依嚴重程度來處置和使用抗生素藥物。(參見圖二) 化膿性的 SSTIs 評估治療：1. 外部常見症狀為發生在臉部、脖子、腋下和屁股之癰和癤；一開始出現小的紅瘤，幾天後會發展為疼痛的膿疱與膿液。膿瘍是位於真皮或皮下組織中的膿液，主要是由 Staphylococcus aureus 感染所引起。2. 對流出的膿液做革蘭氏染色和培養。

圖二: SSTIs 的診斷及處置流程



¹Since daptomycin and televancin are not approved for use in children, vancomycin is recommended; clindamycin may be used if clindamycin resistance is <10-15% at the institution.

C&S: culture and sensitivity, I&D: incision and drainage, MRSA: Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus, MSSA: Methicillin-susceptible Staphylococcus aureus

Ref: Practice guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft Tissue Infections: 2014 Update by the Infectious Diseases Society of America

表三：Ceftaroline 與前代頭孢子素抗菌譜

		第一代	第二代	第三代		第四代	第五代
		cefazolin	cefuroxime	ceftriaxone	ceftazidime	cefepime	Ceftaroline
MRSA for cSSTI		×	×	×	×	×	✓
PRSP for CAP		×	×	×	×	×	?
MRSA for CAP		×	×	×	×	×	?
Streptococcus pneumoniae		✓	✓	✓	✓	✓	✓
G(+)	Klebsiella pneumoniae	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	Escherichia coli	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	Serratia marcescens	×	×	✓	✓	✓	?
	Haemophilus influenzae	×	✓	✓✓	✓	✓	✓
	Proteus mirabilis	✓	✓	✓	✓	✓	✓
G(-)	Pseudomonas aeruginosa	×	×	×	✓	✓	×
	Chlamydomphila sp.	×	×	×	×	×	×
	Legionella sp.	×	×	×	×	×	×
厭氧性	Peptostreptococci.	✓	✓	✓	✓	✓	✓

3. 對發炎的膿皰做切開引流治療。4. 病人是否施打抗生素，取決於病人是否有全身炎症反應綜合徵 SIRS (Systemic inflammatory response syndrome)；如病人出現有 SIRS，則開始做抗生素治療。

Ceftaroline 有關於 SSTIs 臨床治療研究，是以 Ceftaroline 600mg q12h 與 Vancomycin 1g q12h 加 Aztreonam 1g q8h 維期 5-14 天給藥，相較治療結果效用相當。另兩項 phase III 隨機配、多國合作、雙盲、臨床試驗 cSSTI (嚴重蜂窩性組織炎、膿瘍、傷口感染的 SSTIs)，主要是 S. aureus 菌感染，相較 Vancomycin+/- Aztreonam 臨床的感染治癒率，或除菌率並無明顯差異，而在 MRSA 感染的反應率也相似。

結 語

Ceftaroline 是第一個可以對抗 MRSA 且保有第三代對抗革蘭氏陰性菌活性的頭孢子菌素類抗生素 (參見表三)，已經獲得 FDA 核准用來治療 CAP 和 cSSTI 的藥物。雖然此藥無法對抗綠膿桿菌，但是對於 MSSA、MRSA 以及第三代頭孢子菌素 Ceftriaxone 有抗藥性的肺炎鏈球菌 S. pneumoniae 都有殺菌效果，然而，在某些社區性肺炎患者族群的臨床使用經驗仍未確立，且尚嫌不足。但此第五代頭孢子菌素抗生素，對於第一線醫療人員而言，無疑是一項新利器，只是因其主要是經過腎臟代謝的，所以對於腎功能不好的病人必須特別注意劑量調整的用藥安全。

參考資料

1. Wikipedia, Cephalosporin, en.wikipedia.org/wiki/Cephalosporin
2. Hui Hiong Chen, Pei Yun Hon, Li Yang Hsu, Ceftaroline—An Anti-MRSA Cephalosporin and Its Implications for Singapore, March 2014, Vol. 43 No. 3
3. 張進祿：臨床抗生素使用手冊 (第 4 版)
4. 捷復寧注射劑 600 毫克，中文仿單。
5. 全民健康保險藥物給付項目及支付標準
6. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 熱病 2019
7. Micromedex®- Ceftaroline 2018
8. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America.
9. Overview of community-acquired pneumonia in adults. UpToDate
10. Treatment of community-acquired pneumonia in adults who require hospitalization. UpToDate
11. Pharmacotherapy Principles and Practice 4th Edition 2016 P1095
12. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft Tissue Infections: 2014 Update by the Infectious Diseases Society of America
13. 藥學雜誌電子報 110 期 藉由 Cephalosporins 結構瞭解其各代在臨床使用上的抗菌範圍 The Journal of Taiwan Pharmacy Vol.28 No.1 Mar. 31 2012
14. A Guide to Understanding Antimicrobial Drug Dosing in Critically Ill Patients on Renal Replacement Therapy Antimicrob Agents Chemother. 2019 Jul 25;63 (8).
15. Pharmacotherapy Principles and Practice 4th Edition 2016 Page1095

桂枝茯苓丸治療婦女經痛臨床應用

～ 黃義時 藥師 ～

前 言

經痛(Dysmenorrhea)，又稱痛經或月經絞痛，是女性行經前後或者是月經來潮期間出現的下腹墜脹、疼痛感。經痛通常在月經來的時候開始，典型的症狀大約持續不到三天，其為台灣婦科門診中常見的症狀之一，而其嚴重者可能會引起腰痠或者頭痛、噁心的情形，進而影響到日常生活作息。在痛經盛行率方面，依照不同的國家、種族及年齡層，其統計結果雖略有差異，但皆居高不下。根據統計顯示：經痛普遍存在於女性生活當中，盛行率達51~85%，且影響到日常生活與工作。經痛的發生與患者體內前列腺素F2a(PGF2a)的增加有著密切關係，在西醫臨床治療上，常以非固醇類口服止痛劑(Nonsteroidal anti-inflammatory drugs NSAIDs)來緩解疼痛，雖暫時止痛，然而常會再復發，且可能伴隨肝、腎與腸胃等副作用；中醫理論認為經痛的病因主要是氣血運行不暢，不通則痛，臨床上以寒凝血瘀型最為多見，中醫臨床常採用桂枝茯苓丸治療經痛患者，總有效率高達八成；動物實驗證明桂枝茯苓丸能明顯抑制醋酸所致小鼠的扭體頻率和顯著提高小鼠熱痛閾，並有抑制大鼠子宮平滑肌收縮的作用，顯示桂枝茯苓丸有鎮痛作用。近年的研究已經確定了痛經與前列腺素F2a(PGF2a)的分泌增多有密切關係，而臨床實驗表明桂枝茯苓丸用於瘀血證患者，患者體內前列腺素F2a的生物合成可受到抑制，因而對經痛有治療作用。

處方來源及藥物

桂枝茯苓丸屬於中藥理血劑，最早出典於《金匱要略》，由桂枝、茯苓、牡丹皮、桃仁、芍藥共有5味中藥組成，具有活血化瘀、緩消癥塊之功效，適用於改善女性血液循環，促進血腫包塊的消散和吸收，調節子宮的機能。現就桂枝茯苓丸方劑之組成藥物，以及功效解說於下。(另參見表)

表：詳解桂枝茯苓丸

處方原則	組成藥物	主治功效
君	桂枝	溫通血脈，溫陽化氣
臣	桃仁	活血以消癥
佐 1	丹皮	散瘀，制約桂枝的辛溫
	芍藥	益陰養血，緩急止痛，防止過於溫通
佐 2	茯苓	溫陽化氣，利水消痰
使	白蜜	調合，緩和藥性

一、桂枝

桂枝茯苓丸中以桂枝為君藥，來源於樟科 Lauraceae 植物肉桂 *Cinnamomum cassia* Presl 之乾燥嫩枝。味辛甘性溫。歸入肺、心、膀胱經。功效能辛溫解表，主要包括兩個作用：(1)溫通血脈，有活血化瘀作用；(2)溫陽化氣。包塊、癥塊的成因，以瘀血為主，結合津液凝聚成痰，痰瘀相結因而形成癥塊，所以桂枝在此方中，既能溫經活血，又能溫陽化氣。

二、桃仁

桃仁為方中臣藥，能活血祛瘀，基原為薔薇科 Rosaceae 植物桃 *Prunus persica* (L.) Batsch 或山桃 *Prunus davidiana* (Carr.) Franch.之乾燥成熟種子。味苦甘性平，入心、肝經。功效能辛溫解表，增加活血作用，活血以消癥。

三、牡丹皮

牡丹皮能清熱涼血為方中佐藥，基原為毛茛科 Ranunculaceae 植物牡丹 *Paeonia suffruticosa* Andr.乾燥根皮。味苦辛性寒。入心、肝、腎經。功效能清熱涼血，活血化瘀，清退虛熱。牡丹皮在此方中除了可以散瘀，同時可以制約桂枝的辛溫，不至於溫之太過。

四、芍藥

此方中芍藥是佐藥，為毛茛科 Ranunculaceae 植物芍藥 *Paeonia lactiflora* Pall.或川赤芍 *Paeonia veitchii* Lynch 之乾燥根。味酸苦性微寒，能清熱涼血。歸入肝、脾經。功效能清瀉肝火，散瘀活血，通經止痛。在此方中能益陰養血，緩急止痛，利小便，破

陰結，利小便能疏通津液，活血，利血痺可以破陰結，方中芍藥與牡丹皮配伍同用，既有活血作用，同時又能防止過於溫通之弊。

五、茯苓

能利水滲濕在方中作為佐藥，為多孔菌科 Polyporaceae 真菌茯苓 *Poria cocos* (Schw.) Wolf 之乾燥菌核。味甘淡性平。歸入心、脾、肺、腎經。功效能溫陽化氣，利水消痰。

方劑配伍特點

痰瘀互結是形成癥塊的主要原因，故以上諸藥合用，方中各藥寒溫並用，並結合消痰利水之效，通因通用能達到活血化瘀之功效。其中桂枝、牡丹皮、芍藥、桃仁相配伍，性味兼具寒溫，功效兼具活血行氣，舉凡瘀血阻滯，引起漏下不止等症狀，通過活血化瘀，緩消癥塊，消除漏下的原因，以達到止血的目的。故桂枝茯苓丸是最能體現“寒溫並用，通因通用”用以緩消癥塊的中醫臨床治療經痛之常用方。

藥理研究

據近代桂枝茯苓丸用以治療痛經的相關文獻中指出，在藥理學研究顯示，方中桂枝的肉桂酸、桂皮醛及揮發油，及牡丹皮中的丹皮酚等成分有較好的抗炎、鎮痛活性；桃仁、桂枝具有較好的抗凝血作用。治療痛經之藥理作用為桃仁、牡丹皮、赤芍可以擴張末梢血管，有抗炎鎮痛作用，並抑制炎症區域毛細血管之通透性，配合茯苓則可以促進組織間隙水分代謝。故經由影響身體末梢血管和組織，祛逐瘀血而達到消除腫塊的目的。桂枝茯苓丸依臨床症狀的不同，經加味後可用來治療以腹部疼痛，按之痛甚，經來不暢，月經量少，色黑有血塊，舌苔薄白，弦脈細等為主要辨證要點，症候屬寒凝血瘀型之痛經。

辨證要點及隨證加減

桂枝茯苓丸使用的辨證要點：少腹有癥塊，經血血色紫黑晦暗，腹痛拒按等症狀，其中尤其以腹痛拒按為重要辨證依據，反映出此類有形瘀積的阻滯徵候，均適用於桂枝茯苓丸；故臨床上現代婦科疾病舉凡有形癥塊的病

症如子宮肌瘤等，桂枝茯苓丸皆能達到漸消緩散的作用。在臨床上的運用時，可依據個別症狀的差異隨證加減，如：

1. 瘀阻較重:加丹參、川芎；
2. 痛甚:加延胡索、沒藥、乳香；
3. 出血量多:加茜草、蒲黃；
4. 氣滯:加香附，陳皮。(兼有肝氣不舒，可加疏肝理氣藥)

結語

桂枝茯苓丸出自張仲景《金匱要略·婦人妊娠病篇》，是中醫婦科常用於活血化瘀、散結消癥的臨床常用方劑，能攻堅而不傷正，消瘀而不耗陰，煉蜜為丸，則丸以緩圖，藥味緩和為活血消癥之輕劑。歷來多用於盆腔腫塊，小腹或少腹疼痛，拒按，或持續下腹痛伴腰骶下墜沉重，月經色黯有血塊，經行腹痛，瘀塊排出後則腹部明顯減輕，月經淋漓或經閉不行，不孕等婦產科疾病。研究顯示女性痛經患者服用桂枝茯苓丸後，在視覺類比量表 (Visual analogue pain scale, VAS) 檢測腹部疼痛程度上，皆有明顯改善，顯示確能減輕痛經對婦女日常生活之影響，據此可提供臨床上桂枝茯苓丸治療痛經之實證依據。此外，中醫治療婦女痛經的方法，除使用中藥外、還可配合針灸、穴位按摩、芳香療法等治療方式提高療效。

參考資料

1. 中藥妊娠期應用的危險性分級標準初探，吳楚良、周俊亮，中醫研究，2014，26(5)
2. 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
3. 中華人民共和國藥典2015年，國家藥典委員會編著，中國醫藥科技出版社，2015.6
4. 中藥大辭典(上、下冊)，南京中醫藥大學，上海科學技術出版社，2006
5. 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
6. 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，p2392
7. 三稜對家兔在體子宮平滑肌電活動的影響研究，朱燦、彭芳、楊長福、譚登友，亞太傳統醫藥，2018，14(2)
8. 低分子肝素鈣聯合丹參注射液對妊娠患者血清前列腺素 E₂ 水準的影響，路豔輝、韓連菊、張蕾、倪素娜、田巧燕，河北醫藥，2016，38(11)
9. 紅花抗早孕作用及對早孕小鼠子宮內膜血管內皮生長因子表達的影響，宋小青、安民、陳春輝、李丹丹、魏會平，河北中醫，2015，37(12)