



本期內容：
1. 口腔癌概述及藥物治療簡介
2. 中藥材狗脊之臨床應用

陳翰慶 / 陳芳瑜 藥師
黃世宇 / 涂慶業 藥師

口腔癌概述及藥物治療簡介

～ 陳翰慶 / 藥師 ～

前 言

口腔曝露於外，因此口腔癌(oral cavity cancer)較容易被覺察，也有助於早期診斷。根據行政院衛生福利部112年國人十大死因統計排名，第一大死因為惡性腫瘤，其中又以口腔癌(每十萬人口有15.5人)排序第六位，發病年齡中位數僅62歲，遠低於其他癌症的平均年齡，對患者的生活品質及社會經濟影響甚大。

口腔癌的治療包括，手術切除、放射治療、化學治療、標靶治療及臨床試驗藥物等，需多專科跨團隊共同治療模式。治療目標以提高腫瘤控制率，保存咽喉器官功能，降低治療對口腔功能和外觀的影響，如吞嚥功能、語言功能。

臨床症狀與表現

口腔部位包含唇、頰黏膜、牙齒、舌頭、口腔底部、硬顎、牙齦及白齒後區域。口腔癌常見臨床症狀為口腔黏膜出現白色或紅色斑塊、持續潰瘍不癒合、硬塊、疼痛、牙齒鬆動、假牙不適、吞嚥困難、耳痛、體重減輕、構音障礙、頸部淋巴腫大；徵狀表現局部浸潤，深入組織層次、組織纖維化及淋巴結轉移。因初期症狀不一定有疼痛或出血的情形，容易使人輕忽，造成延遲就醫。

口腔癌的診斷，透過臨床醫師的視診與觸診方式，確認疾病範圍及可疑轉移病變，並以

軟式喉鏡檢查、評估喉部及周邊區域受影響狀況。病理組織切片是最重要的診斷方法，藉以區分良性或惡性病變。一旦切片證實有癌病變，為能明確掌握腫瘤侵犯範圍，尚需搭配相關的影像學檢查，常用有以下幾種：

1. 電腦斷層掃描 CT (Computed Tomography)：協助定位腫瘤部位，評估腫瘤大小與週邊組織部位變化，淋巴結轉移、骨質侵犯情況等。
2. 磁共振造影 MRI (Magnetic resonance imaging)：更清晰顯示腫瘤於軟組織、神經周圍和血管等周遭邊際情形。
3. 正子/電腦斷層造影 PET (Positron Emission Tomography/CT)：全身正子電腦斷層掃描。通常將 PET/CT 與 CT、MRI 和病理結果綜合分析，評估腫瘤侵犯程度，以確保分期診斷和治療決策的準確性，及評估預後的參考。

口腔癌疾病分期依照 TNM 分期系統(AJCC 第8版)與腫瘤浸潤深度 DOI (Depth of Invasion)的應用：根據 T (tumor) 原發腫瘤大小/浸潤範圍深度、N (node) 頸部淋巴結轉移之有無和 M (metastasis) 是否有遠處轉移情況來分類。分期主要目的在確立治療方式的選擇、評估預後以及比較不同治療方式的結果。(參見表一)。AJCC 第8版更訂將腫瘤浸潤深度 DOI 納入分期標準，DOI 與腫瘤厚度不同，是腫瘤於表面黏膜下方，向深處浸潤的深度，需病理切片確認。DOI 在分期中的影響，會使小型但浸潤深的腫瘤，提高病理分期，其重要性在於更準確地表達腫瘤的狀況及治療預後。

表一：口腔癌的臨床分期

零 期	原位癌腫瘤，局限在口腔黏膜上皮內。
第一期	腫瘤 ≤ 2 公分，且無頸部淋巴結(或遠處器官)轉移。
第二期	腫瘤界於 2-4 公分，且無頸部淋巴結或遠處器官轉移。
第三期	病灶 > 4 公分，無侵犯鄰近深層其它組織，亦無頸部淋巴結轉移；或病灶不論大小，可觸摸到同側頸部單顆 < 3 公分的腫大淋巴結。
第四期	以下任何一種情形；腫瘤侵犯鄰近的組織、頸部淋巴結轉移的數目超過一個、對側或兩側頸部淋巴結轉移、單側頸淋巴結已超過 3 公分、已有遠處器官轉移等。

治療策略與考量

手術切除為早期局部可切除腫瘤的主要治療方式，大多數早期口腔癌的切除，不會導致嚴重的功能或外觀損害，可達根治效果。而單獨放射治療 RT (radiotherapy) 對於不適合或不願意手術的患者可作為重要替代方案，亦可作為手術後輔助治療。化學治療單獨使用效果有限，多做為輔助使用。同步放化療 CRT (concurrent chemo-radiotherapy) 與單獨放療相比，化學治療可輔助增強放療效果，對於局部晚期且具有高危險復發因子的患者，提高腫瘤局部控制率，降低再次復發率。高危險復發因子包括：(1) 原發腫瘤直徑大於 4 cm；(2) 癌細胞侵犯鄰近組織，如下頷骨、顏面皮膚；(3) 侵犯神經周圍或淋巴血管；(4) 二顆以上淋巴結轉移；(5) 淋巴結膜外侵犯；(6) 手術切除邊緣陽性，仍有殘留癌細胞。局部晚期患者通常需要手術、放療和化療的複合模式治療。而免疫治療或標靶治療，尚屬研究試驗階段，需收集更多數據及分析，效益與毒性仍有待確認。

口腔癌早期 I 期和 II 期，首選治療以手術切除為主，尤其是適合根治性切除的患者。當有以下情況無法選擇手術時，可考慮單獨使用放療：例如手術切除可能導致嚴重功能障礙或對於年齡、體能考量或有心臟、肺臟疾病，增加麻醉風險或病考量手術後的外觀改變。而

一般不建議單獨化療，需注意單獨化療在局部早期口腔癌中缺乏足夠療效證據。

口腔癌中晚期 III 期和 IV 期，主要治療方式以手術切除及相關區域淋巴結清除，及在病理檢驗有高危險復發因子，需手術後輔助治療，包括放射治療或同步放化療，治療目標係手術切除腫瘤，或控制腫瘤進展，延長生存時間。

若因腫瘤範圍過大或侵犯重要結構，如顱底或內頸動脈，麻醉風險高，患者不願意接受手術，那主要治療方式以同步放化療為主。若局部疾病仍無法控制，可考慮加入新型治療方法，標靶治療或免疫療法，但這些方法的效益與毒性仍有待研究。

化學治療藥品介紹

口腔癌治療的化療藥品分述於下：

※ Bleomycin

核准適用於頭和頸癌(上頷癌、舌癌、咽癌、喉癌、口腔癌)鱗狀表皮細胞癌，它會抑制 DNA 的合成，與 DNA 結合導致單鏈和雙鏈斷裂，並且在較小程度上會抑制 RNA 和蛋白質合成。通常給藥劑量：10-20 units/m² 或 0.25-0.5 units/kg，每週注射兩次或一次，可調增至一天一次或減少至一週一次。

※ Cisplatin

透過形成 DNA 鏈結抑制 DNA 合成，使 DNA 雙螺旋變性，破壞 DNA 功能；也可與蛋白質結合；還可鏈結同一條 DNA 鏈上的兩個相鄰鳥嘌呤，產生鏈內交結和斷裂。使用方式；

I. 惡性轉移疾病：

1. 第 1 天 100mg/m²，每 3 週一次，與 5-FU 和 Cetuximab 合併使用，直至疾病進展或無法耐受的毒性，或最多 6 個週期治療。

2. 第 1 天 100 mg/ m²，每 3 週一次，與 5-FU (Fluorouracil) 和 Pembrolizumab 合併使用，持續 6 個週期，然後最多 24 個月的 Pembrolizumab 單獨給藥。

II. 局部晚期疾病 (off-label-use)

1. 同步放化療：第 1 天 100mg/m²，每 3 週一次，共 3 劑或在無法耐受 Cisplatin 劑量的患者 30 mg/m² 每週一次，持續 6 或 7 週，直至放射治療結束或 40mg/m²(最大劑量 70 mg) 在放射治療的 7 週內，每週一次。

2. 合併化療：第 1 天 75mg/m²，每 3 週一次，與 Docetaxel 和 5-FU 合併使用，持續 4 個週

期或直至疾病進展或無法耐受的毒性，如果 4 個週期後無疾病進展，則在化療後開始放療；或第 1 天 100mg/m²，每 3 週一次，與 Docetaxel 和 5-FU 合併使用，持續 3 個週期或直至疾病進展或不可接受的毒性，化療隨後進行放療合併化療。

※ Carboplatin

一種鉑化合物烷化劑，可與 DNA 共價鍵結；通過產生 DNA 鏈內交結和斷裂，干擾 DNA 的功能，非細胞週期性特異藥物。成人劑量使用 Calvert 公式，透過目標 AUC 計算，其中總劑量(mg)=目標 AUC × (GFR + 25)。如果估計 GFR 用於 Calvert 公式，FDA 建議臨床治療考量將估計的 GFR 上限設置為最大 125 mL/min，以避免潛在毒性。

III. 晚期、復發性或轉移性疾病(off-label-use)

1. 第 1 天 AUC 5，與 Cetuximab 和 5-FU 合併使用，每 3 週給藥，最多施打 6 個週期；
2. 第 1 天 300 mg/m²，每 4 週給藥，與 5-FU 合併使用；
3. 第 1 天 AUC 6，每 3 週給藥，與 Paclitaxel 合併使用，直至疾病進展或不可接受的毒性；
4. 在 3 個週期的 TPF(Taxotere+ Cisplatin+ 5-FU)誘導治療後，目標 AUC 1.5，持續 7 週，每週給藥，合併放射治療，亦即在 TPF 誘導治療的第 3 個週期開始後 3-8 週內開始 Carboplatin 合併放療；
5. 目標劑量 AUC 5，每 3 週給藥，與 5-FU 和 Pembrolizumab 合併使用，施打 6 個週期，然後最多 24 個月的 Pembrolizumab 單獨給藥。

※ Cetuximab：

係為單株抗體藥物，經選擇性的與表皮細胞生長因子受體 EGFR(Epidermal Growth Factor Receptor)結合，阻斷腫瘤細胞內的各種訊息。EGFR 是與控制細胞存活、細胞週期變化、血管生成、細胞移動和細胞侵入/轉移等有關的訊號途徑的因子。而 Cetuximab 是一直接對抗 EGFR 的嵌合(chimeric)型單株 IgG1 抗體。它對受體的親合力高比內生性連結物(Ligand)大，因而可以阻斷受體的功能。能誘發 EGFR 的內在化作用，可能因而造成 EGFR 的負向調控(down-regulation)。也可作用於細胞毒性免疫效應細胞而對那些具有 EGFR 腫瘤細胞產生作用(抗體依賴型的細胞媒介細胞毒性作用 antibody dependent cell-mediated cytotoxicity)。但不與其它 HER 的受體結合。

原致癌基因(proto-oncogene)RAS(Rat sarcoma)的蛋白質產物，為 EGFR 一個重要的下游訊號傳遞者；在腫瘤中，經由 EGFR 活化的 RAS，可進一步促成 EGFR-mediated 增加增殖、存活及產生血管生成前驅因子(proangiogenic factor)。RAS 是人類癌症中最常被活化的致癌基因(oncogene)家族之一，在外顯子(exon) 2、3、4 上某些突變好發點(hot spot)突變的 RAS 基因，會導致其 EGFR 訊號傳遞過程中之 RAS 的蛋白質產物不受控制的持續活化。

1. Cetuximab 與放射療法合併治療的劑量：初始負荷劑量：400mg/m²在放射療程開始前 1 週靜脈輸注，時間需大於 120 分鐘。放療期間(6-7 週)投予 250mg/m²，輸注大於 60 分鐘，每週一次，完成輸注 1 小時後再開始放療。

2. Cetuximab 單獨或與鉑類和 5-FU 合併使用的劑量：

- 每週給藥方式：初始負荷劑量 400mg/m²，輸注大於 120 分鐘。維持劑量 250mg/m²，輸注大於 60 分鐘，直至疾病進展或出現不可接受的毒性。
- 每兩週給藥方式：初始和後續治療劑量：500 mg/m²每 2 周一次，輸注超過 120 分鐘，直至疾病進展或不可接受的毒性。當與鉑類和 5-FU 合併給藥時，注意需於輸注完畢 1 小時後再開始化療。

Cetuximab 的治療，僅對口腔癌細胞中 EGFR 明顯表現的患者較能受益。

※ Docetaxel

其為紫杉烷類藥物，促進微管次體二聚體(tubulin dimers)聚合成微管(microtubules)，防止去聚合作用並抑制微管的分離，此作用導致有絲分裂中止，導致 DNA、RNA 和蛋白質合成受到抑制，進而抑制細胞複製。大多數活性發生在細胞週期的 M 期。治療劑量 75 mg/m²，每 3 週一次靜脈輸注，合併 Cisplatin 和 5-FU 施打 3-4 個週期，之後再加上放射治療。

※ 5-FU (Fluorouracil)

一種嘧啶類似物抗代謝物，可干擾 DNA 和 RNA 合成；F-UMP(活性代謝物)嵌入 RNA 中替代 uracil 並抑制細胞生長；活性代謝物 F-dUMP 抑制 thymidylate 合成酶，消耗 DNA 合成的必要成分 thymidine triphosphate。

I. 進展性疾病，鱗狀細胞(off-label use)

1. Platinum+5-FU 療法：5-FU 1000 mg/m²/天，

連續靜脈輸注 4 天(*週期總劑量 4000 mg/m²) 合併 Cisplatin 給藥，一個週期 3 週，至少 6 個週期。或靜脈輸注 1000 mg/m²/天，連續輸注 4 天*合併 Carboplatin 給藥，一個週期 4 週或 600 mg/m²/天，連續輸注第 1-4 天，第 22-25 天，第 43-46 天，這 4 天總劑量達到 2,400 mg/m²；合併 Carboplatin 和放射治療。

2. TPF 療法：5-FU 靜脈輸注 1000 mg/m²/天，連續輸注 4 天*合併 Docetaxel 和 Cisplatin 給藥，一個週期 3 週，施打 3 個週期，然後接受放射治療合併化療。或 5-FU 靜脈輸注 750 mg/m²/天連續輸注 5 天(週期總劑量 3750 mg/m²)，一個週期 3 週合併 Docetaxel 和 Cisplatin 給藥，施打 4 個週期，若患者疾病無惡化可以接續進行放療。

3. Platinum+5-FU+Cetuximab 療法：5-FU 1000 mg/m²/天，連續靜脈輸注 4 天*合併 Cetuximab 和 Cisplatin(或 Carboplatin)給藥，一個週期 3 週，可施打 6 個週期。

4. Platinum+5-FU+Pembrolizumab 療法：1000 mg/m²/天，連續靜脈輸注 4 天* 合併 Pembrolizumab 和 Cisplatin(或 Carboplatin)，一個週期 3 週，可施打 6 個週期，可接續 24 個月 Pembrolizumab 單獨治療。

※ Methotrexate (MTX)：

為葉酸抗代謝物，可抑制 DNA 合成、修復和細胞複製。MTX 結合並抑制二氫葉酸還原酶，抑制還原葉酸和胸苷酸合成酶的形成，導致嘌呤和胸苷酸合成的抑制，從而干擾 DNA 合成、修復和細胞複製。MTX 是週期 S 期的細胞週期特異性藥物。頭頸癌、鱗狀細胞癌治療劑量給予 40mg/m²每週一次，直到疾病進展或無法接受毒性。

※ 免疫檢查點抑制劑(Immune checkpoint inhibitor)

一、Nivolumab

係單株抗體藥物 IgG4 (immunoglobulin G4) kappa 免疫球蛋白，通過與 PD-1 (programmed cell death-1) 受體結合來阻斷 PD-1 受體與配體 PD-L1 和 PD-L2 的結合，選擇性地抑制 PD-1 活性。因此，負向調節 T 細胞活化和增殖的 PD-1 受體信號傳導被破壞。這會釋放 PD-1 通路調控的免疫反應抑制，包括抗腫瘤免疫反應。CheckMate-141 試驗顯示 Nivolumab 對於晚期頭頸癌有效，並減少傳統化療的毒性。特別適用於 PD-L1 陽性的患者。

頭頸癌、鱗狀細胞癌、復發或轉移：投予靜脈輸注 240 mg 每 2 週一次，或 480 mg 每 4 週一次；直到疾病進展或無法耐受毒性。Off-label 劑量：使用 3mg/kg 輸注，每 2 週一次；直到疾病進展或無法接受毒性。

二、Pembrolizumab

為單株抗體藥物 IgG4 (fully human immunoglobulin G4)，通過與 PD-1 受體結合來阻斷 PD-1 受體與配體 PD-L1 和 PD-L2 的結合，選擇性地抑制 PD-1 活性。因此，負向調節 T 細胞活化和增殖的 PD-1 受體信號傳導被破壞。這會釋放 PD-1 通路調控的免疫反應抑制，包括抗腫瘤免疫反應。

KEYNOTE-048 試驗顯示 Pembrolizumab 單獨或與化療合併用於無法手術切除的頭頸癌，顯著延長總生存期。特別適用於 PD-L1 陽性患者。FDA 核准適應症：可與含鉑化學療法及 5-FU 併用，做為轉移性或無法切除之復發性頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)病人的第一線治療藥物；單獨使用，治療患有轉移性或無法切除之復發性頭頸部鱗狀細胞癌，且經確效之試驗檢測出腫瘤有 PD-L1 顯著表現[綜合陽性分數 CPS(Combined Positive Score) ≥ 1]之病人的第一線治療藥物；單獨使用，治療在使用含鉑化學治療期間或治療後出現疾病惡化的復發或轉移性頭頸部鱗狀細胞癌，且經確效之試驗檢測出腫瘤有 PD-L1 顯著表現[綜合陽性分數 (CPS) ≥ 1] 的病人。治療使用方式為：

A. 頭頸癌，鱗狀細胞癌，不可切除，復發或轉移，PD-L1 高表現(CPS ≥ 1) (第一線治療)：靜脈輸注每 3 週一次 200 mg 或每 6 週一次 400 mg；直到疾病進展或無法接受毒性或無疾病進展下，可以接續 24 個月施打治療。

B. 頭頸癌，鱗狀細胞癌，不可切除，復發或轉移 (第一線治療)：靜脈輸注每 3 週一次 200 mg 或每 6 週一次 400 mg；合併 5-FU 和 Cisplatin 或 Carboplatin 施打，共 6 個週期；接續 Pembrolizumab 單獨施打，直到疾病進展或無法接受毒性或無疾病進展下，可以接續 24 個月施打治療。

※ Uracil-Tegafur

其作用機制是由 tegafur 在體內慢慢轉變成 5-FU。5-FU 的作用機轉是由其活性代謝物 FdUMP 拮抗 dUMP，抑制 thymidylate synthase，進而抑制 DNA 合成；Uracil 與 tegafur 併用會增強 tegafur 的抗腫瘤效果。通

常每日劑量 300-600mg，分 2-3 次口服，依年齡、症狀適量增減，可與 Cisplatin 併用治療頭頸部癌。

注意事項

化學治療藥物使用時會帶來許多不同的不良反應作用，治療時應多加注意及因應；

Bleomycin 常見藥物副作用：萎縮性皮紋、皮膚紅斑、色素過度沉著、皮疹、水皰疹或皮膚壓痛。嚴重的副作用，可能會引起肺纖維化和呼吸功能障礙，尤其是長期使用時，毒性具有劑量相關性，需定期監測肺功能。

Cisplatin 常見藥物副作用：噁心、嘔吐、骨髓抑制包括貧血、發熱性中性粒血球減少、白血球減少、血小板減少症、耳毒性包括耳聾、聽力損失、高頻聽力損失、耳鳴、前庭耳毒性，腎毒性包括急性腎損傷、氮質血症、肌酐清除率降低、血尿素氮升高、血清肌酐升高、嚴重腎毒性(如；急性腎功能衰竭)，嚴重的腎毒性與劑量相關且具有累積性，須確保充分的體液補充，監測腎功能和電解質，腎功能不全者應注意劑量調整或替代治療。可引起劑量相關的周圍神經病變，隨著療程累積而變得更加嚴重。

Carboplatin 常見藥物副作用：血鈣、鎂、鉀、鈉降低，胃腸道不適，噁心，嚴重嘔吐，貧血，白血球、血小板減少症，嗜中性白血球低下，血清鹼性磷酸酶 ALP (Alkaline Phosphatase) 及天門冬胺酸轉胺酶 AST(Aspartate Transaminase) 升高，虛弱、疼痛、肌酐清除率降低、血尿素氮升高。其骨髓抑制與劑量有關，可導致感染或出血。已有對藥品過敏反應的報導，並且可能在給藥後幾分鐘內發生；使用腎上腺素、皮質類固醇和抗組織胺以緩解症狀。在腎功能不全、聽力受損、年齡較大或體力狀態較差的患者，可取代 Cisplatin 作為轉移性或復發性口腔癌的治療。但某些試驗中指出，Carboplatin 的療效可能略低於 Cisplatin。

Cetuximab 常見副作用：瘡瘡樣皮疹、指甲變化、甲溝炎、脫屑、瘙癢、放射性皮炎、皮疹、乾皮病、脫水、低鎂血症、體重減輕、便秘、腸胃道不適，包括腹瀉、噁心、嘔吐、口腔炎等、消化不良、口乾症、血清丙氨酸氨基轉移酶 ALT (alanine aminotransferase)、ALP、AST 升高、感染、局部注射部位反應、焦慮、發冷、意識模糊、抑鬱、疲勞、頭痛、失眠、

疼痛、輕微周邊感覺神經病變、關節痛、骨痛，虛弱、咳嗽、呼吸困難、發熱、輸液相關反應。**Cetuximab** 可引起嚴重和致命的輸液反應，嚴重輸液反應，應立即中斷輸注並永久停用。**Cetuximab** 合併放療或合併鉑類和 5-FU 的頭頸部鱗狀細胞癌患者，有發生心、肺驟停或猝死報導，在給藥期間與給藥後需要監測血液中的電解質，包括鎂、鉀、鈣。

Docetaxel 常見副作用：脫髮，可能是永久性的、皮膚反應、指甲疾病、液體滯留、腹瀉、噁心、口腔炎、嘔吐、貧血、發熱性中性粒細胞減少症，白血球細胞、中性粒細胞減少症、血小板減少症、血清 ALT、AST 升高、過敏反應、感染、中樞神經毒性、感覺遲鈍、感覺異常、虛弱，肌痛、肺部疾病、發熱。

Methotrexate 於活躍的增殖組織更容易受到 MTX 的作用。常見副作用腹瀉、噁心、口腔粘膜潰瘍、嘔吐、頭暈、疲勞、頭痛、咳嗽。長期使用可引起肝毒性，肝纖維化及肝硬化。

Nivolumab 常見副作用：水腫、高血壓、搔癢、皮疹、高血糖症、高鈣、高鉀血症、甲狀腺功能亢進症、甲狀腺功能低下症、低鈣血症、低鉀血症、低鎂血症、低鈉血症、血清白蛋白增加、體重減輕、腹痛、食慾下降、腹瀉、血清澱粉酶升高、脂肪酶升高、噁心、嘔吐、貧血，白血球、淋巴球、中性球減少症，肝炎、血清 ALT、AST、ALP 升高、膽紅素升高、抗體活化、虛弱、頭暈、疲勞、頭痛、關節痛、肌肉骨骼疼痛、血清肌酐升高、腎功能損害、咳嗽、呼吸困難、費力性呼吸困難、排痰性咳嗽、上呼吸道感染、發燒。

Pembrolizumab 常見副作用：心律失常、周邊水腫、瘙癢、皮疹、血清碳酸氫鹽降低、電解質異常(高/低鈣、磷、鈉、鉀、鎂血症)、高脂血症、高/低血糖症、甲狀腺功能異常、低白蛋白血症、體重減輕、腹痛、便秘、食慾下降、腹瀉、噁心、嘔吐、血尿、尿路感染、貧血、出血，白血球、淋巴球、中性粒血球、血小板減少症、部分凝血活酶時間延長、高膽紅素血症、血清 ALT、AST、ALP 升高、感染、虛弱、疲勞、頭痛、疼痛、周圍神經病變、關節痛、背痛、急性腎損傷、肌酐上升、咳嗽、呼吸困難、流感樣症狀、肺炎、上呼吸道感染、發燒。

此外，**Pilocarpine HCl** 是一種副交感神經作用劑，能刺激唾液腺和淚腺的分泌功能，通過與唾液腺中的膽鹼受體結合，增加分泌量，

減輕口乾症狀。是一種可用於改善口乾症狀的藥物，尤其適用於以下情況：因頭頸癌放射治療引起的口乾症：頭頸癌患者接受手術和放射治療後，可能出現唾液腺功能損傷，導致口乾症，此藥可促進殘存的唾液腺分泌，緩解口乾。

臨床應用

治療藥品的健保給付相關規範陳述於下：

* Docetaxel 於頭頸癌治療：限局部晚期且無遠端轉移之頭頸部鱗狀細胞癌且無法手術切除者，與 Cisplatin 及 5-fluorouracil 併用，作為放射治療前的引導治療，限使用 4 個療程。

* UFT (Uracil-Tegafur) 給付用於療頭頸部鱗狀上皮癌。

* Cetuximab 給付規範

一、口咽癌、下咽癌及喉癌治療部分：

1) 限與放射線療法合併使用於局部晚期之口咽癌、下咽癌及喉癌患者，且符合下列條件之一：I. 70 歲以上；II. Ccr<50mL/min；III. 聽力障礙者（定義 500Hz、1000Hz、2000Hz 平均聽力損失大於 25 分貝）；IV. 無法耐受 platinum-based 化學治療。

2) 使用總療程以接受 8 次輸注為上限。

3) 需經事前審查核准後使用。

二、頭頸癌部分：

1) 限無法接受局部治療之復發及/或轉移性頭頸部鱗狀細胞癌，且未曾申報 Cetuximab 之病患使用。

2) 須經事前審查核准後使用，每位病人使用總療程以 18 週為限，每 9 週申請一次，需無疾病惡化情形方得繼續使用。

3) Cetuximab 與免疫檢查點抑制劑僅能擇一使用，且治療失敗時不可互換。

* 免疫檢查點抑制劑：Nivolumab、Pembrolizumab

1. 此類藥品得於藥品許可證登載之適應症及藥品仿單內，單獨使用於下列患者：

一、頭頸部鱗狀細胞癌(不含鼻咽癌)：

I. 先前未曾接受全身性治療且無法手術切除之復發性或轉移性(第三期或第四期)頭頸部鱗狀細胞癌成人患者。

II. 先前已使用過 platinum 類化學治療失敗後，又有疾病惡化的復發性或轉移性(第三期或第四期)頭頸部鱗狀細胞癌成人患者。

III. 這類藥品與 Cetuximab 僅能擇一使用，且治療失敗時不可互換。

給付範圍：頭頸部鱗狀細胞癌

	Pembrolizumab (Dako 22C3)	Nivolumab (Dako 28-8)
第一線用藥	CPS $\geq$ 20	無給付此適應症
第二線用藥	TPS $\geq$ 50%	TC $\geq$ 10%

綜合陽性分數 CPS (combined positive score)、腫瘤比率分數 TPS (tumor proportion score) 和腫瘤細胞 TC (tumor cell) 都是用於評估 PD-L1 表現程度：CPS 評估 PD-L1 於腫瘤細胞、淋巴細胞和巨噬細胞上的表現量；TPS、TC 評估 PD-L1 於腫瘤細胞上表現量。

結 語

2009-2011 年台灣癌症登記資料顯示，透過篩檢發現的口腔癌個案，早期癌病(0-1 期，含癌前病變)占比高達六成。未經篩檢發現的口腔癌，早期癌病的比例僅三成。篩檢的效益在於早期發現的口腔癌治癒率高達八成。且治療副作用較少，對外觀、說話、吞嚥等功能的影響相對輕微，增加患者回歸正常生活的可能性。

政府近年來全面推動「口腔癌、子宮頸癌，乳癌及大腸癌」篩檢已見成效，口腔癌篩檢對象及條件：30 歲以上(原住民 18 歲以上)有吸菸或嚼檳榔習慣者，每兩年可接受一次免費口腔粘膜篩檢。這項篩檢計畫顯示，透過早期篩檢與治療，可有效減少疾病對個人及社會的負擔，同時提升整體健康水平。希望更多人能認識篩檢的重要性，主動參與預防性檢查，保障自身健康。個人防癌策略，應重視預防口腔癌的生活方式：戒菸、戒檳榔、少喝酒、養成運動習慣，增加蔬果攝取，定期口腔、牙齒檢查，注意口腔內部的異常警訊。

參考資料

1. 衛生福利部. (2024). 112 年國人死因統計
2. 衛生福利部國民健康署 癌症防治運用成
3. 台灣癌症防治網 web.tccf.org.tw
4. Micromedex. 2024
5. UpToDate. 2024
6. 藥品仿單

中藥材狗脊之臨床應用

～黃世宇/涂慶業藥師～

前言

狗脊為蚌殼蕨科植物金毛狗脊 *Cibotium barometz* (L.) J. Sm. 的乾燥根莖，味苦、甘、性溫，歸肝、腎經，具有祛風濕、補肝腎、強腰膝的功效。始載於《神農本草經》列為中品，原載：「味苦平。主腰背，強關機，緩急周痹、寒濕膝痛，頗利老人。一名百枝。生川谷」。只指出了狗脊的功效主治和生長環境，並未記載具體的植物產地與形態。從南朝梁代開始，狗脊產地有了較詳細的記載，如南朝梁陶弘景《本草經集注》和《名醫別錄》中均指出：「狗脊生常山(即在今河北)」，這是對於狗脊產地的最早記載。狗脊均為野生資源，生長於海拔約 1 千公尺山腳、溝邊及林下陰濕處酸性土壤，其中以中國四川產量較大。歷代本草記載狗脊原植物形態特徵差異甚大，大致可分為三類：一、魏晉時期《吳普本草》中記載的狗脊為百合科植物長托菝葜 *Smilax ferox* Wall. ex Kunth，屬攀援灌木，根狀莖粗厚堅硬，疏生刺。該品種多被記載於南北朝時期的本草著作中。二、唐代蘇敬《新修本草》和宋代蘇頌《圖經本草》中記載的狗脊來源於烏毛蕨科植物狗脊蕨 *Woodwardia japonica* (L. F.) Sm. 及與其根莖外形相似的多種蕨類植物，其形狀如狗脊骨，體型較小，該品種多被記載於唐宋時期。三、明代李時珍《本草綱目》中所記載的狗脊來源於蚌殼蕨科植物金毛狗脊 *Cibotium barometz* (L.) J. Sm. 的乾燥根莖，為個大體實、密被金黃色絨毛的金毛狗脊。本品種多被記載於明清時期的本草著作中。與 2020 年版《中國藥典》(一部)收載的狗脊一致。

性狀與外觀

依據《中國藥典》性狀敘述，狗脊呈不規則的長塊狀，長 10~30cm，直徑 2~10cm。表面深棕色，殘留金黃色絨毛；上面有數個紅棕色的木質葉柄，下面殘存黑色細根。質堅硬，

圖：狗脊藥材



不易折斷。無臭。生狗脊片呈不規則長條形或圓形，切面淺棕色，較平滑，近邊緣處有 1 條棕黃色隆起的木質部環紋或條紋，邊緣不整齊，偶有金黃色絨毛殘留；質脆，易折斷，有粉性。熟狗脊片呈黑棕色，質堅硬。(參見圖)

炮製方法

古今文獻記載狗脊的炮製方法多樣，且對其化學成分、藥理作用均有影響：

1. 古代炮製方法

a. 淨製：主要為去毛，最早記載於《太平聖惠方》，包括“燎去毛”、“燒去毛”、“酥炙去毛”等。傳統認為去毛可以“防傷肺”。

b. 切製：《雷公炮炙論》首次記載“凡修事，細剉了”，《聖濟總錄》記載“去毛銼”。切製有利於調配和製劑，也利於狗脊的紫外鑒別。

c. 炮炙：《雷公炮炙論》開始記載用酒拌蒸，然後曬乾。其他方法包括醋炙、燉製等。

2. 現代炮製方法

除沿用古代去毛、切製、酒蒸方法外，還發展出炒焦、砂燙、土炒、單蒸、鹽水煮等新炮製方法。《福建炮製規範》記載有「黑豆汁煮」法。《全國中藥炮製規範》收載炮製方法包括淨製、切製、製狗脊(砂燙)、蒸狗脊(單蒸)、酒狗脊(酒蒸)。《中國藥典》歷年版本收載生狗脊片、熟狗脊片(單蒸)和燙狗脊片(砂燙)。

炮製對化學成分的影響

- 狗脊經過炮製後會產生化學成分的轉變；
- ※ 鞣質：含量通常降低，若以鞣質為有效成分，宜選用生品。
 - ※ 酚性化合物：原有兒茶酸含量可能升高，因為狗脊中的原兒茶酸-3-O-糖苷在加熱和酸性條件下分解。
 - ※ 揮發油：炮製品的主要成分有機酸類，如棕櫚酸和亞油酸，含量有不同程度增減。
 - ※ 甾體類化合物：炮製前後含量變化不大。
 - ※ 糖及糖苷類：總糖含量差異生品 > 單蒸 > 酒蒸 > 砂燙 > 鹽製。
 - ※ 氨基酸類：生品的游離氨基酸含量高於炮製品，水解氨基酸炮製品高於生品。
 - ※ 無機元素：藥材的銅 Cu 含量可能升高，而砷 As、汞 Hg 的含量則可能有所下降。
 - ※ 磷脂類：炮製品磷脂含量可能高於生品。

炮製對臨床應用的影響

燙狗脊質地鬆脆，便於粉碎和煎出有效成分，便於除去殘存絨毛，以補肝腎、強筋骨為主，用於肝腎不足或衝任虛寒的腰痛腳軟、遺精、遺尿、婦女帶下等。蒸狗脊和酒狗脊，增強補肝腎、強腰膝作用，用於腎陽虛所致的身體虛弱、腰腿酸軟、性欲減退。即“生狗脊以祛風濕、利關節為主，製品以補肝腎、強腰膝為主”傳統炮製理論。

化學成分

狗脊多以地下部位根莖入藥，其根莖中已分離出的成分包括糖及糖苷類、芳香族類、揮發油類、萜素類、黃酮類、甾體類、吡喃酮類、氨基酸類和無機元素等，其中已報導具有生物活性的化學成分主要是糖及糖苷類、萜素類和酚酸類。

藥理作用

狗脊研究中呈現多方面的藥理作用；

1. 防治骨質疏鬆：多項抗骨質疏鬆的研究，以卵巢切除的大鼠作為研究，觀察狗脊及其萃取物對骨骼強度影響的機轉。從中發現可以降低骨量的減少，可能與腎臟對鈣、磷的再吸收增加有關；也可阻止骨小樑結構的惡化，維持骨小樑結構的連續性與完整性。另外研究發現具

有促進成骨細胞分裂而增加骨量及分化而增加骨骼密度，並顯示可能與鹼性磷酸酶有關；抑制破骨細胞的活性，進而降低骨的再吸收，顯現機轉與 IL-6 分泌的抑制有關係。狗脊對於骨質疏鬆治療的另一個潛在優勢在於不像雌激素會刺激子宮內膜增生而衍生子宮內膜癌的風險。

2. 抑制血小板聚集：針對狗脊的抗血小板作用的實驗中，不論是哪種狗脊製品或者生品都有明顯的血小板抑制效果，而根據抑制強度由高至低依序為砂燙品、鹽製品、酒蒸品、單蒸品、生品。效果強弱主要取決於水溶性成分原兒茶酸及 3, 4-二羥基苯甲醛。

3. 止血活血：狗脊絨毛在外用上有良好的止血作用，但狗脊絨毛及狗脊於內服時不具止血的效果；除了低劑量的生品，其它高劑量的生品及砂燙品均顯著延長出血時間；狗脊絨毛在外用與內服兩方面有相反的功效，且其外用止血的效果被認為與物理作用有關。

4. 鎮痛：痹證常伴隨關節肌肉疼痛的表現，研究顯示狗脊劑量的高低與止痛效果的好壞有關；低劑量使用未見明顯止痛作用；高劑量的投予時，則呈現明顯的鎮痛作用，其中，砂燙品的效果優於生品。

5. 抗發炎：歸屬於中醫痹證的類風濕性關節炎中，發炎反應涉及到多種發炎細胞與發炎介質是痹證常見且主要的病理反應，而發炎介質扮演著重要的啟動及促進角色，發炎介質中細胞激素的 IL-1、IL-6、TNF- α 更具關鍵性，能夠促進發炎細胞的聚集與活化與發炎介質的釋放。這三類細胞激素過度分泌，是造成關節滑膜發炎、軟骨及硬骨破壞的關鍵因素。另一個歸屬於中醫痹證的骨關節炎，又稱為退化性關節炎，也發現發炎介質會誘導軟骨細胞異常的增生、分化及凋亡，最終引起軟骨下鈣化進而導致軟骨下硬骨異常增生。狗脊生品及各種製品針對上述發炎介質的抑制均有一定程度的抑制效果，由強至弱依序為生品、砂燙品、酒蒸品、鹽製品、單蒸品。生品對急性發炎及肉芽組織的抑制作用明顯，而其製品的影響則不明顯。

另外，狗脊多糖在軟骨細胞的培養樣本中提高 Cyclin D1, CDK4 與 pRB 的 mRNA 及蛋白質的表現，顯示狗脊多糖可能透過 Cyclin D1-CDK4-pRB complexes 來促進軟骨細胞從 G1 期至 S 期，以達到軟骨細胞增生的結果。此外，影響軟骨細胞退變的另一個原因，為發炎介質引起的 Ras-Raf-MEK1/2-ERK-1/2 訊息

路徑，最後啟動細胞核內的轉錄因子，進而誘導軟骨細胞異常增生、分化及凋亡。狗脊多糖實驗，可以看見 Ras、Raf、MEK1/2、ERK-1/2 的 mRNA 與蛋白質的表現顯著下調的結果，以延緩軟骨退化的病程。

6. 抗氧化：關節軟骨退化的危害因素之一就是關節內異常含量的自由基，其會氧化軟骨細胞膜上的脂質，造成細胞膜通透性改變，養分無法進入細胞，進而誘導細胞凋亡，接連影響軟骨基質中成分的合成。在付長龍等學者的研究下，發現狗脊多糖可以調降自由基 MDA 及 NO 的含量並調升抗自由基 SOD 的含量，而發揮抗氧化作用。

功效主治

狗脊，功效主治最早出自《神農本草經》「主腰背，強關節，緩急周痺，寒濕膝痛，頗利老人。」治療腰背疼痛、促使關節強健、舒緩筋脈拘急、肢體麻木疼痛、寒濕引起的膝蓋疼痛，對老年人非常有幫助。根據《中國藥典》記載【功能与主治】：祛風濕、補肝腎、強腰膝。用於風濕痺痛，腰膝酸軟，下肢無力。另有文獻指出，亦可治療遺尿頻尿、遺精白帶等症狀；而金黃色絨毛在外用方面具有止血作用。

常用配伍

狗脊主要配伍與溫陽補腎藥、祛風濕藥、滋陰藥、健脾補氣藥物：

1. 溫陽補腎藥：合用牛膝、杜仲、鹿角膠，治療肝腎虧虛、下肢乏力、腰膝痠軟；與益智仁、茯苓、桑螵蛸同用，治療腎虛不能固攝之夜尿頻多、遺尿等；白果、芡實同用，治療婦女沖任虛寒，帶下清稀量多；同用當歸、杜仲、遠志，治療男子腎虛引起的遺精滑精；與萆薢、菟絲子、補骨脂合用，治療腎虛所致的腰痛。
2. 祛風溼藥：與木瓜同用，用於痺症經絡不通，關節屈伸不利；合用與獨活、川烏，用於痺症肢體關節劇痛；合用續斷、杜仲，用於痺症長期損及肝腎。
3. 滋陰藥：狗脊性溫，可補益陽氣，與滋陰類如沙參、玉竹、麥門冬同用，可填補肝腎之精血，適合肝腎精血虧虛所致疾病。
4. 健脾補氣藥：黃耆同用，可針對中風後遺症、

痺症等因氣虛引起血瘀、筋脈失養，而有肢體麻木、行動不便等症狀的患者。

結 語

狗脊廣泛記載在古代文獻中，主要功效補肝腎、祛風濕、強腰膝、止痺痛、利關節。臨床應用包括治療腰膝酸痛、寒濕痺痛、遺尿、頻尿、遺精、帶下等症狀。現代藥理研究涵蓋抗發炎、抗類風濕性關節炎、抗骨關節炎、鎮痛、活血、止血、抗骨質疏鬆、抗血小板聚集及抗氧化等多個方面。尤其在骨質疏鬆及心腦血管疾病治療提供另一個良好的替代藥選擇。綜合來看，狗脊在古代文獻記載有很多用途，並且許多治療均能夠得到現代藥理研究的支持。因此，狗脊的現代應用範圍應進一步發展，為更多疾病的預防與治療提供新的思路。

參考資料

1. 邱道壽、鄧喬華。補肝腎、強筋骨靈藥—金毛狗脊。生命世界，2020，(9)，48-49。
2. 時聖明、袁永兵、蘭新新等。狗脊的化學成分及藥理作用研究進展。藥物評價與研究，2016，39(3)，489-492。
3. 侯喆、劉瑞霞。狗脊配伍及現代應用。內蒙古中醫藥，2017，(19)，137-138。
4. 李天清、雷偉、馬真勝。狗脊提取物對去勢大鼠抗骨疏鬆活性的實驗研究。中國骨質疏鬆雜誌，2014，20(7)，736-740。
5. 于海濤、李慧、章琦。狗脊炮製品中促進成骨細胞增殖分化成分的篩選。中成藥，2012，34(6)，1139-1142。
6. Li J, Jia T J, Liu J P, et al. Studies on the Basic Principles for the Processing of Rhizoma Cibotii Part I Influence of Rhizoma Cibotii and Its Processed Samples on Thrombin Induced Rabbit Platelet Aggregation. Chin Tradit Drug, 2000, 31, 678-680.
7. 鞠成國、曹翠香、史琳。狗脊及其炮製品和狗脊毛的鎮痛、止血作用研究。中成藥，2005，11(27)，1279-1281。
8. 趙敏傑、鞠成國、林桂梅。狗脊不同炮製品的抗炎作用及其機制研究。中成藥，2015，37(9)，1190-1993。
9. 索天嬌、韓蕾、賈天柱。狗脊生、製品不同提取部位抗炎藥效學實驗研究。中華中醫藥學刊，2012，30(12)，2764-2756。
10. Changlong Fu, Chunsong Zheng, Jie Lin, et al. Cibotium barometz polysaccharides stimulate chondrocyte proliferation in vitro by promoting G1/S cell cycle transition. Mol Med Rep, 2017, 15, 3027-3034。
11. 付長龍、梅陽陽、李氏。狗脊多糖對硝普誘導退變大鼠軟骨細胞氧自由基影響的研究。風濕病與關節炎，2018，(6)，5-9。
12. 衛生福利部 台灣中藥典第四版。2021。
13. 陳虎彪、趙中振。中藥材鑑定圖典。2010。
14. 中國國家藥典委員會 中華人民共和國藥典 中國醫藥科技出版社；2020；5