

行政院國家科學委員會專題研究計畫 成果報告

三黃瀉心湯對癌症之基礎與臨床研究(3/3)

計畫類別：整合型計畫

計畫編號：NSC91-2745-P-039-001-

執行期間：91年12月01日至93年02月28日

執行單位：中國醫藥大學醫學系

計畫主持人：張文正

共同主持人：李鳳琴，賴東淵，鄭如茜，何恆堅，吳焜裕，吳介信，張惠玲，
楊新玲，吳禮字，鍾景光，周寬基

報告類型：完整報告

處理方式：本計畫可公開查詢

中 華 民 國 93 年 5 月 31 日

行政院國家科學委員會補助專題研究計畫

成果報告 期中進度報告

提昇私大研發能量專案 -

三黃瀉心湯對癌症之基礎與臨床研究(3/3)

計畫類別： 個別型計畫 整合型計畫

計畫編號：NSC 91 - 2745 - P - 039 - 001 -

執行期間：2000 年 12 月 1 日至 2004 年 2 月 28 日

計畫主持人：：張文正教授

共同主持人：鍾景光教授、李鳳琴副教授、賴東淵副教授、
楊新玲教授、鄭如茜副教授等

計畫參與人員： 研究生等

成果報告類型(依經費核定清單規定繳交)：

精簡報告 完整報告

處理方式：除產學合作研究計畫、提升產業技術及人才培育研究
計畫、列管計畫及下列情形者外，得立即公開查詢

涉及專利或其他智慧財產權， 一年 二年後可公開查詢

執行單位：中國醫藥大學

中 華 民 國 九 十 三 年 五 月 二 十 八 日

中文摘要

癌症位居國人十大死亡原因首位，放射治療是癌症治療中佔有重要的角色，許多早期癌症接受根除性放射線照射，5年存活率高達90%；許多晚期癌症接受姑息性放射線照射，仍可緩解症狀，延長生命。然而，放射線治療也會導致相當程度的副作用。

本計畫用傳統方劑-三黃瀉心湯，針對癌症病患進行放射線治療或放射線合併化學治療。91年8月至92年9月共登錄87癌症病例，實際上可評估者共54例，62個照射部位。在治療前、治療中並給予三黃瀉心湯（6公克/天）。本計劃癌症病患腫瘤大小的計算係依照RECIST (Response and Evaluation Criteria in Solid Tumor) 方法，進行腫瘤大小評估，總緩解率為77%。治療前腫瘤平均值 $6.89 \pm 3.68\text{cm}$ ，治療後平均值 $2.08 \pm 3.08\text{cm}$ 。服用三黃瀉心湯期間，患者伴隨腹瀉症狀有20例（91%），大多患者在開始服用「三黃瀉心湯」的第一個星期內就發生。使用乾薑腹瀉仍無法控制病情，必須改服用西藥(Imodium)者，有11例，佔50%。本研究「三黃瀉心湯」對局部瀰漫性惡性腫瘤有85%的總緩解率(完全緩解率21%)，此結果令人鼓舞。雖然「三黃瀉心湯」引起的腹瀉等副作用高達91%，但用西藥止瀉劑就可以輕易地解決。

在基礎研究方面，各單方主成份已完成機轉作用的研究，並陸續發表於各期刊論文。

Abstract

Cancer shows the highest mortality rate in Taiwan, radiotherapy plays an important role in the treatments of malignant tumor. Cancer patients at early stage with radiotherapy can achieve 90% of 5-year survival rate. Even though at late stage, palliative irradiation also has dramatic effect in symptomatic relief. However, radiotherapy always results in patients uncomfortable and suffering.

As the treatment for cancer patients, we use traditional Chinese herb with radiotherapy or combine chemotherapy in this study. Since August 2002 until September 2003, we have put on 87 cancer's cases with 54 eligible cases. Every cancer patient took "San-Huang-Hsieh-Hsin-Tang" 6 gram /day before and within the treatment. Evaluation of the tumor size in this study is based on RECIST (Response and Evaluation Criteria in Solid Tumor), total response rate achieved 85%. The average tumor size is $6.89 \pm 3.68\text{cm}$ (before treatment), $2.08 \pm 3.08\text{cm}$ (after treatment). During the first week of "San-Huang-Hsieh-Hsin-Tang" medication, 91% (20 cases) of the patients faced the adverse effect of diarrhea. 50% (11 cases) of patients with the adverse effect of diarrhea cannot be relieved or controlled by "Gan Jiang ~ dried ginger" and must take medication with Imodium. This study obtains satisfactory result with 85% total response rate (21% complete response rate) toward local diffuse type of malignant tumor. Although the adverse effect such as diarrhea of this study is as high as 91%, but it can be relieved or

controlled by Imodium easily.

Molecular mechanisms of each compound to cancer cells have been well studied and published in public journals.

1. 計畫緣由與目的

本計劃的主要目的在於探討三黃瀉心湯及其主要成份改善癌症的分子機轉。中醫古書上相似於今日所謂癌症的症狀則有癥瘕、積聚及癰等名詞。現代中醫依據癌症的特性，以清熱解毒、活血化瘀、軟堅甚至扶正為治療策略；其中清熱解毒為首要的方式。根據中醫典籍《金匱要略》的記載，“三黃瀉心湯”為一清熱解毒，瀉火通腑的方劑；由大黃(*Rheum officinale* BAILLON)、黃連(*Coptis chinensis* FRANCHET)、黃芩 (*Scutellaria baicalensis* GEORGE) 三種大苦大寒的中藥組成 (游士勳 et al., 實用中醫方劑學, 1989)。

大黃的主要成份為大黃素(Emodin)、蘆薈大黃素(Aloe-emodin)、大黃酸(Rhein)；黃芩的主成份包括黃芩(Baicalin)、黃芩元(Baicalein)、漢黃芩素(Woogonin)、漢黃芩(Woogonoside)；黃連的主要成份為小檗鹼(Berberine)。這些藥物的主要有效成份都被認為能降低某種癌細胞的細胞分裂，包括乳癌、肝癌、血癌、腦瘤細胞：例如大黃主成分中的 emodin 是 tyrosine kinase inhibitor，能抑制 HER-2/ neu- overexpressing 的乳癌並增加乳癌細胞對 Paclitaxel 的藥物敏感性 (Zhang et al., Oncogene 16:2855-2863, 1998, Clin. Cancer Res. 5:343-353, 1999)。Aloe-emodin 最近被認為是一種新的抗癌藥，其作用主要與提昇自由基相關 (Pecere et al., 2000, Cancer Res.,60:2800-2804)。Emodin、Rhein 和 Aloe-emodin 被報告能抑制引起人類胃癌細胞的胃幽門螺旋桿菌的生長。(Chung et al.,1997 ;Chung et al.,1998;Wang et al.,1998) 黃連成分中的 berberine 被證實可抑制 RNA 及蛋白質的合成，對腦瘤細胞進行毒殺作用(Zhang et al., Chin. Med. J. 103: 658-665, 1990) ， 並經由對 c-Ki-ras2 基因的調節；引起人類 embryonal carcinoma 細胞的分化 (Chang J. Formos Med Assoc 90:10-14, 1991)。Berberine 也被證實能抑制人類血癌細胞 N-乙醯轉酵素的活性 (Chung et al., Food Chem. Toxicol. 37:319-326, 1999)。黃芩成分中的 baicalein, baicalin 與 wogonin 被認為能抑制人類攝護腺癌、人類胰臟癌、人類大腸癌等細胞株的生長(Huang et al., 1994 ; Motoo et al. , 1994 ; Chung et al., 1999 ; Lin et a.,1999)。而 baicalein 與 baicalin 為小柴胡湯抗肝癌的重要成分，baicalein 更可經由抑制 protein tyrosine kinase 活性及調節生長因子之表現量，抑制 T 淋巴性血癌細胞的增生(Motoo et al., Cancer Lett. 86:91-95, 1994)。由於大黃、黃連及黃芩三者的組成成分均具有抗癌作用，適用於抗癌藥物多劑併用療法，加以方劑組成簡單，因此僅由大黃、黃

連及黃芩組成的三黃瀉心湯被我們選為輔助治療癌症的首選方劑，期望能以科學方法驗證，賦予其舊藥新用的新風貌。

2. 計畫名稱及主持人

計畫項目	主持人	服務單位 系 所	職稱	計 畫 名 稱
總計畫	張文正	醫學系	教授	三黃瀉心湯對癌症之基礎與臨床研究
子計畫一	楊新玲	營養系	教授	三黃瀉心湯及其有效成份對血癌細胞之自由基、訊息傳遞及細胞凋亡之調控
子計畫二	鍾景光	醫學系	教授	三黃瀉心湯對血癌細胞和血癌的影響
子計畫三	李鳳琴	藥學系	副教授	大黃之恩昆類成分對於肺癌細胞的細胞毒性機轉之探討
子計畫四	賴東淵	中醫系	副教授	三黃瀉心湯抗癌作用的臨床與動物試驗評估

3. 計畫參與人員

本計畫計由各子計畫共同主持人、計畫助理及工讀生數名等共同參與。

4. 計畫工作項目及預期成果

(1). 總計畫及各子計畫分年工作項目

為證實三黃瀉心湯之抗癌作用，本計畫著重臨床與動物評估實驗，由子計畫四三黃瀉心湯抗癌作用的臨床與動物試驗評估執行。其他子計畫就大黃、黃連、黃芩的有效成份對於培養之癌細胞的作用進行作用機制的研究，以提供一客觀且科學的數據來評估三黃瀉心湯及其成份藥物作為一輔助性癌症治療的有效性。

(2). 總計畫及各子計畫分年預期成果

具 體 成 果 指 標	目 前 情 形	執行本計畫後之成果
1.獲國科會專題計畫經費	90-91 年度 211.2 萬	1.92 年度 400 萬 2.93 年度 600 萬
2.研究成果發表	90-91 年度 會議論文發表	1.92 年度 SCI 論文發表 2.93 年度 SCI 論文發表

5. 三年執行成果 (已發表期刊論文影印本，請見郵寄附件)

(1). 研究成果與發表情形 (SCI 期刊論文)

1. **Lee HZ*** Effects and mechanisms of emodin on cell death in human lung squamous cell carcinoma. *British Journal of Pharmacology* 2001;134:11-20.
2. **Lee HZ*** Protein kinase C involvement in aloe-emodin- and emodin-induced apoptosis in lung carcinoma cell. *British Journal of Pharmacology*. 2001; 134:1093-1103.
3. **Lee HZ***, Hsu SL, Liu MC, and Wu, CH. Effects and mechanisms of aloe-emodin on cell death in human lung squamous cell carcinoma. *European Journal Pharmacology* 2001; 431:287-295.
4. Chen LL, Chang ML, Tzeng YL, Lin JD, **Lai TY**, and Shih HH. The Views of traditional Chinese Medicine Institutional Workers Toward TCM Nursing Practice in Taiwan. *Nursing Practice Journal*. 2002; 49, 28~36.
5. **Chung JG***, Li YC, Lee YM, Lin JP, Cheng KC, and **Chang WC**. Aloe-emodin inhibited N-acetylation and DNA adduct of 2-aminofluorene and arylamine N-acetyltransferase gene expression in mouse leukemia L 1210 cells. *Leuk Res*. 2003;27, 831-840.
6. Li YC, Tyan YS, Kuo HM, **Chang WC**, HsiaTC, and **Chung JG***. Baicalein induced in vitro apoptosis undergo caspases activity in human promyelocytic leukemia HL-60 cells. *Food Chem. Toxicol.*2004; 42, 37-43
7. Chen HC, Hsieh WT, **Chang WC**, and **Chung JG*** Aloe-emodin Induced in Vitro G2/M arrest of Cell Cycle in Human Promyelocytic Leukemia HL-60 Cells *Food Chem. Toxicol.* 2004 (in press)
8. Lin SS, **Chung JG**, Lin JP, Chung CH, **Chang WC**, Wu JY and Tyan YS. Berberine inhibits arylamine N-acetyltransferase activity and gene expression in mouse leukemia L 1210 cells (submitted).
9. **Lee HZ*** Aloe-emodin induced apoptosis through generation of reactive oxygen species in human lung carcinoma cells (submitted).
10. Li YC, Tyan YS, Lee YM, Kuo HM, Hsia TC, Yang JH, and **Chung JG***. N-Acetyltransferase is involved in Baicalein-induced N-Acetylation of 2-Aminofluorene and DNA-2-Aminofluorene Adduct formation in Human Leukemia HL-60 Cells (submitted).
11. Yu CS, Yu FS, Chuang YC, Lu HF, Lin SY, and **Chung JG***. Wogonin inhibits N-acetyltransferase activity and gene expression in Human Leukemia HL-60 Cells (submitted).
12. **Chang WC**, Tseng CP, Huang JT, Chen CM, **Yang HL**, **Cheng JC***. The dual effects of baicalein on the proliferation of chronic myeloid leukemic K562 cells (in preparation).
13. **Chang WC**, Lu HF, **Chung JG.*** (2004). Wogonin induced G0/G1 phase accumulation and apoptosis in human promyelocytic leukemia HL-60 cells (in preparation).

(2). 預算及經費執行情形

單位：萬元

	第一年			第二年			第三年		
	國科會 補助經費	學校 配合款	計劃執行 實支數	國科會 補助經費	學校 配合款	計劃執行 實支數	國科會 補助經費	學校 配合款	計劃執行 實支數
研究人力費	45.6	0	45.6	52.8	0	52.8	52.8	0	46.2036
研究設備費	0	53	53	0	60	60	0	0	0
赴國外或大陸地區 差旅費	0	0	0	0	0	0	0	0	0
其他研究有關費用	154.6	0	154.6	160	0	160	140	0	140
管理費	12	0	12	17	0	17	15.4	0	15.4
合計	212.2	53	265.2	229.8	60	289.8	208.2	0	201.6036

6. 執行成果與預期成果的比較

(1). 與當初計畫設定之預期成果相比，執行成果在經費申請上仍未達成目標，但期刊論文發表則達成預訂指標。

(2). 本計畫對該校長遠研發環境改善與競爭力提昇之影響性

本校以中醫藥為特色，結合中醫藥與癌症研究為本校中程校務發展項目之一。本計畫以舊藥新用的觀點，結合中醫與各領域專長教師，由臨床至分子層次探討，互相討論並定期繳交書面報告，加以學校配合款的支持，對鼓舞教師從事研究工作及提昇學校研發風氣具正面且實質效果。

(3). 本計畫對該校或該研究團隊之具體助益

本計畫在總計畫指導下，以教授級研究人員帶領新進研究人員方式，發展出「中醫藥抗癌研究」之研究團隊；並因計畫間技術互相支援，應用至其他相關計畫，使各計畫主持人在研究論文值與量產值增加。此計畫研發成果，不但包括基礎機轉研究及臨床與動物實驗評估，未來若結果確定，將可進一步進行產學合作，作為輔助癌症治療的中醫藥有效方劑。

(4). 計畫團隊配合情形

經費嚴重不足。設備費由學校配合款協助部分儀器購置，耗材費不足處由各計畫主持人或共同主持人申請校內計畫支付；動物實驗更因動物房設備不足，移至子計畫合作實驗室進行。由於團隊間討論及定期繳交書面報告，總計畫主持人適切掌握各計畫進行方向及進度，並適時鼓勵各子計畫成果出版，使執行成果表現優良。