

計畫編號：CCMP98-RD-027

行政院衛生署中醫藥委員會 98 年度
研究計畫成果報告

**SMD-2 合併放射線及化學治療頭頸部癌病患
對尿中微量元素 Cu/Zn 及 Cu/Se 之比值與生活
品質及中醫證型變化之評估**

**Evaluation of the effect of SMD-2 on the
human urine trace elements (Cu/Zn and
Cu/Se), quality of life and TCM differentiation
of syndrome in head and neck cancer patients
receiving the radiotherapy and chemotherapy**

執行機構：中國醫藥大學

計畫主持人：賴東淵

研究人員：陳志毅、梁基安、謝慶良、楊世能、
吳錦景、王玟玲、蘇珊玉、陳香霓

執行期限：98 年 1 月 21 日 至 98 年 12 月 31 日

**** 本研究報告僅供參考，不代表本會意見，依合約之
規定：如對媒體發布研究成果應事先徵求本會同意 ****

目 錄

	頁碼
封面	
目錄	(i)
中文摘要	(1)
英文摘要	(3)
壹、前言	(5)
貳、材料與方法	(9)
參、結果	(11)
一、EORTC QLQ-C30 生活品質評估	(11)
二、尿液微量元素 Zn/Cu 及 Se/Cu 比值	(12)
三、中醫證型之評估	(14)
四、血球數與體重之評估	(20)
肆、討論	(21)
伍、結論與建議	(25)
陸、參考文獻	(27)
誌謝	(32)
圖、表	
表一 SMD-2 顆粒粉末之重金屬及微量元素含量	(9)
表二 52 例患者的癌症種類	(10)
表三 癌症分期人數表	(10)
表四 「頭頸部癌」患者治療前、中、後生活品質之差異	(11)
表五 「肺癌」患者治療前、中、後生活品質之差異	(12)
表六 「頭頸部癌」患者治療前、中、後尿液微量元素之比較	(13)
表七 「肺癌」患者治療前、中、後尿液微量元素之比較	(13)
表八 癌症患者尿液微量元素濃度前、中、後測之相關性	(14)
表九 「頭頸部癌」病患治療前、中、後中醫證型病例數與百分比	(18)
表十 「肺癌」病患治療前、中、後中醫證型病例數與百分比	(18)
表十一 頭頸部癌與肺癌患者在治療過程證型改變之相關性	(19)
表十二 頭頸部癌與肺癌患者治療前、中、後在血液各項指標之比較 ...	(20)
圖一 頭頸部癌與肺癌患者在治療前尿液重金屬濃度之比較	(14)
圖二 頭頸部癌與肺癌患者在治療中尿液重金屬濃度之比較	(15)
圖三 頭頸部癌與肺癌患者在治療後尿液重金屬濃度之比較	(15)
圖四 頭頸部癌患者在治療前、中、後尿液重金屬濃度之比較	(16)
圖五 肺癌患者在治療前、中、後尿液重金屬濃度之比較	(16)

SMD-2 合併放射線及化學治療頭頸部癌病患對尿中微量元素 Cu/Zn 及 Cu/Se 之比值與生活品質及中醫證型變化之評估

賴東淵

中國醫藥大學

摘要

研究目的

評估 SMD-2 對放射線及化學治療中頭頸部癌與肺癌病患的尿中微量元素 Cu/Zn & Cu/Se 比值、生活品質及中醫證型變化之臨床試驗。

研究方法

自民國 98 年 1 月 21 日至 12 月 31 日止，共收錄 80 例，已完成全部療程並可分析者 52 例，分別為頭頸部癌 42 例、肺癌 10 例，男與女 35：17，年齡 27-81 歲，平均年齡 55.2 歲，中位年齡 54 歲；服用 SMD-2 平均週數為 8 週，放射線照射平均劑量為 5440 cGy，化學治療平均週數為 4 週。

結果

1. 在生活品質方面，頭頸部癌患者由 1.73 ± 0.39 減少至 1.48 ± 0.32 ($p < 0.001$)；肺癌患者由 1.76 ± 0.29 減少至 1.39 ± 0.23 ($p < 0.001$)。進一步分析生活品質核心指標，發現頭頸部癌之身體功能、角色功能、情緒功能、認知功能、社會功能以及疲勞、疼痛、呼吸困難、食慾不振等症狀均有明顯的進步。另發現肺癌之角色功能、認知功能、疲倦、呼吸困難、食慾不振等症狀均有明顯的進步。2. 在尿中微量元素方面，頭頸部癌患者之 Cu 由 33.95 ± 52.00 減少至 8.33 ± 6.81 ($p < 0.001$)，Zn 由 212.21 ± 274.1 提高至 790.78 ± 862.99 ($p < 0.001$)，Se 由 37.44 ± 35.74 提高至 115.83 ± 862.99 ($p < 0.001$)，Zn/Cu 由 11.01 ± 15.30 提高至 122.14 ± 114.37 ($p < 0.001$)，Se/Cu 由 2.08 ± 2.20 提高至 20.80 ± 16.46 ($p < 0.001$)。而肺癌患者之 Cu 由 25.93 ± 30.64 減少至 8.55 ± 7.44 ($p = 0.003$)，Zn 由 50.90 ± 38.23 提高至 164.73 ± 96.65 ($p = 0.003$)，Se 由 29.45 ± 24.58 提高至 69.75 ± 31.88 ($p = 0.003$)，Zn/Cu 由 4.89 ± 7.90 提高至 30.82 ± 21.78 ($p = 0.003$)，Se/Cu 由 1.80 ± 1.20 提高至 13.97 ± 8.99 ($p = 0.003$)。頭頸部癌與肺癌患者尿液中微量元素濃度前、中、後測之相關性：前-中比值 Zn/Cu $p = 0.001$ ，Se/Cu 無

統計意義；前-後比值 Zn/Cu $p < 0.001$ ，Se/Cu 無統計意義。3. 頭頸部癌與肺癌患者治療前、中、後中醫證型之百分比變化：「氣陰兩虛」由 57.7% 減少至 15.4%，「氣血兩虛」由 5.8% 減少至 0%，「氣虛」由 13.4% 提高至 40.4%，「陰虛」由 17.3% 提高至 42.3%。頭頸部癌患者治療前、中、後中醫證型之百分比變化：「氣陰兩虛」由 64.2% 減少至 16.7%，「氣血兩虛」由 4.8% 減少至 0%，「氣虛」由 14.2% 提高至 42.8%，「陰虛」由 12% 提高至 40.5%。肺癌患者治療前、中、後中醫證型之百分比變化：「氣陰兩虛」由 30% 減少至 10%，「氣虛」由 10% 提高至 30%，「陰虛」由 40% 提高至 50%。

討論

SMD-2 對接受放射線及化學治療的頭頸部癌與肺癌病人，可提高尿中 Zn/Cu 及 Se/Cu 之比值，明顯改善生活品質如身體功能、角色功能、情緒功能、認知功能、社會功能以及疲勞、疼痛、呼吸困難、食慾不振、整體生活品質，並與中醫證型變化的轉歸呈正相關性 ($p < 0.05$)。

關鍵詞：癌症患者，生活品質，尿液，微量元素，Cu/Zn 及 Cu/Se 比值

Evaluation of the effect of SMD-2 on the human urine trace elements (Cu/Zn and Cu/Se) , quality of life and TCM differentiation of syndrome in head and neck cancer patients receiving the radiotherapy and chemotherapy

Tung-Yuan Lai

China Medical University

ABSTRACT

Aim

This study assessed the effectiveness of SMD-2 on the human urine trace elements (Cu/Zn and Cu/Se) , quality of life and TCM differentiation of syndrome in cancer patients(head & neck cancer and lung cancer)receiving the radiotherapy and / or chemotherapy.

Method

From 21st January 2009 through 31st December 2009, there were eighty patients entered to our clinical trial. Fifty-two cases have completed course and were analyzed included forty-two cases of head & neck cancer and ten cases of lung cancer. The male to female ratio was 35:17. The mean age was 55.2. The median age was 54. The average treatment-duration of SMD-2 was 8 weeks. The average radiation-dose was 5440 cGy. The average treatment-cycle of chemotherapy was 4 weeks.

Results

The EORTC QLQ showed 1.73 ± 0.39 fell to 1.48 ± 0.32 ($p < 0.001$) in head & neck cancer patients, and 1.76 ± 0.29 down to 1.39 ± 0.23 ($p < 0.001$) in lung cancer patients, respectively. Further analysis, health function, emotion, recognition, social capability, fatigue, soreness, dyspnea, poor appetite and global outcome in head & neck cancer patients were much improved in quality of life. While in lung cancer patients, recognition, fatigue, dyspnea, poor appetite and global outcome were also much improved. On the other hand, the analysis of trace elements in head & neck cancer patients, Cu showed 33.95 ± 52.00 fell to 8.33 ± 6.81 ($p < 0.001$), Zn showed 212.21 ± 274.1 increased to 790.78 ± 862.99 ($p < 0.001$), Se showed 37.44 ± 35.74 increased to

115.83±862.99 ($p < 0.001$), Zn/Cu showed 11.01±15.30 increased to 122.14±114.37 ($p < 0.001$), Se/Cu showed 2.08±2.20 increased to 20.80±16.46 ($p < 0.001$). Whereas in lung cancer patients, Cu showed 25.93±30.64 down to 8.55±7.44 ($p = 0.003$) Zn showed 50.90±38.23 elevated to 164.73±96.65 ($p = 0.003$), Se showed 29.45±24.58 elevated to 69.75±31.88 ($p = 0.003$), Zn/Cu showed 4.89±7.90 elevated to 30.82±21.78 ($p = 0.003$), Se/Cu showed 1.80±1.20 elevated to 13.97±8.99 ($p = 0.003$). In changes of traditional Chinese medical systems in both head & neck cancer and lung cancer patients, 「deficiency of Qi and Yin」 showed 57.7% fell to 15.4%, 「deficiency of Qi and Blood」 showed 5.8% fell to 0%, 「Qi deficiency」 showed 13.4% increased to 40.4%, 「Yin deficiency」 showed 17.3% increased to 42.3%.

Discussion

The SMD-2 significantly elevated the Cu/Zn & Cu/Se ratios of human urine trace elements and improved the quality of life in cancer patients during the treatment of radiotherapy and / or chemotherapy ($p < 0.05$). The corelationship among trace elements, quality of life and changes of traditional Chinese medical systems in cancer patients showed positive relationship.

Keywords : cancer patients, quality of life, urine, trace element, Cu/Zn and Cu/Se ratios

壹、前言

民國七十一年起，癌症已躍居國內十大死亡原因的首位，死亡人數節節上升，根據衛生署九十六年的統計資料顯示，癌症死亡人數40,306人，佔全部死亡數28.9%，即每3.5個死亡人口中，就有一位死於癌症⁽¹⁾。全國醫政單位莫不投入大量時間、金錢、人力、物力，結合醫學、藥學、生化、免疫、分子生物學等各領域專家，謀求解決之道。

目前正規的癌症治療包括手術、放射線及化學療法等。至於免疫療法、基因療法、細胞分化（cell differentiation）與抗腫瘤血管增生（antiangiogenesis）療法，以及中藥癌症輔助治療等，仍在萌芽階段。中醫藥是中華文化重要精髓，五千年來的民族命脈，賴以綿延不絕。中西醫結合聯手抗癌是未來癌症治療的新趨勢，也唯有透過基礎研究與臨床試驗之整合，才能將國內醫學界推上世界醫學舞台。放射治療在癌症治療中佔有重要的角色，許多早期癌症如第一期鼻咽癌、聲帶癌、子宮頸癌、何杰金氏淋巴瘤、精原母細胞癌……等，經放射線照射，5年存活率高達90%左右⁽²⁾；晚期癌病患者接受姑息性放射治療，例如：縮小腫瘤、緩解神經壓迫症狀、呼吸道阻塞、止痛和止血等方面，有顯著的療效和價值⁽³⁾。

放射治療過程中均會引起急性或慢性組織反應，其臨床表徵包括：乏力、頭暈、倦怠、胃納減少、噁心及咽乾、失眠、便秘或腹瀉，口腔潰瘍骨髓功能抑制等症狀。根據中醫辨證論治觀點，在放射治療初期舌苔多見薄黃、黃苔、黃膩苔或灰膩苔。舌質多見淡紅或紅絳。脈象多出現沉細、弦細或弦數。以上症候可在放射治療中因患者之病變部位和體質之不同而出現不同程度的副反映。中醫認為這些症候的出現，主要是由於癌症病人在接受放射治療後造成體內熱毒過盛，津液受損，氣血不和，脾胃失調，氣血損傷以及肝腎虧損所致。癌症病人在放射治療中所出現的副反應多為熱象較重，熱毒傷陰之證，治療原則為清熱解毒、活血化瘀法⁽⁴⁾。從細胞分子方面來說，放射損傷主要表現為DNA損傷生物膜損傷、免疫系統損傷和造血系統損傷^(5,6)。

SMD-2組成及作用與中醫古籍記載相似：「沙參麥冬湯」《溫病條辨》主治陽明溫病，見下後出汗、身無熱、口乾咽燥、舌乾苦少、脈不數者⁽⁷⁾；亦當應用在癌症扶正培本、養陰生津方面⁽⁸⁾。臨床上亦常用於氣血津液病證，陽虛發熱疾病的治療上⁽⁹⁾。

『SMD-2』方劑現代文獻之臨床研究考據：鼻咽癌患者在放射治療中配合沙參麥冬湯有明顯減輕口腔、咽部黏膜反應的作用⁽¹⁰⁾；頭頸部腫瘤患者在放射線治療中所引起的口腔乾燥、咀嚼、吞嚥困難、影響病人的食慾，配合沙參麥冬湯有明顯減輕作用⁽¹¹⁾。至目前為止，

臨床尚無提及放射線治療癌症病患（頭頸部癌和肺癌）尿中微量元素（Cu/Zn 及 Cu/Se）比值與生活品質之臨床評估。

傳統醫學『證』是機體在致病原因和條件作用下所發生的整體體質反應特徵和整體與周圍（包括自然、社會）之間、臟腑經絡與臟腑經絡之間、細胞與細胞之間、細胞與體液之間相互關係紊亂的綜合表現；是生命物質在疾病過程中具有時向性、本質性反應；是一種以臨床機能變化為主的定型反應形式。亦是疾病發生和演變過程中某階段以及患者個人當時所處特定內外環境本質的反映，它以相應症狀，舌、脈、色表現出，來能夠揭示病因、病位、病性、邪正盛衰、病勢等病機內容，為論治提供依據。證是中醫的疾病模型及中醫學特有的診斷概念，辨證論治是中醫診療體系的核心。對癌症病患研究其中醫體質特性，進而評估地區癌症中醫證型之分佈，是治癌必需的前導要務。

微量元素與人類生理功能與疾病發生關係密切，其中銅、鋅是人體酵素、激素和維生素的重要部份，維持正常的生理功能，彼此有協同、拮抗和相互抑制等作用。銅鋅微量元素失衡引起體內多種酵素系統代謝障礙是產生中醫不同證型的物質基礎之一。近年來不少學者進行體內微量元素變化與中醫證型關係之探討⁽¹²⁾，包括：肺癌中醫辨證分型與血清銅鋅關係探討⁽¹³⁾、類風濕關節炎患者頭髮微量元素水平與證型之相關分析^(14,15)等。本研究小組亦將從事各種癌症分析病患血清銅鋅水平及其相關性；並在中藥輔助介入中各證型變化展開其相關分析。

鋅：為構成多種蛋白質所必需，缺鋅會引起生長停滯和貧血。鋅是人體必需元素之一，是許多酵素與輔酶的官能基元素，具有催化作用，對於蛋白質的合成、碳水化合物代謝、骨的形成具有重要的影響。鋅對於人體的作用包括影響生長發育、改善食慾及消化機能、加速創傷的組織癒合、增強免疫機能及智力發育等，鋅在人體中的濃度約為 3mg/100g^(16,17)。而相關文獻^(18,19,20)中均顯示鋅攝取不足會造成腺體機能衰退與骨骼生長遲滯。

銅：與骨骼及結締組織的構成、酵素的反應及熱量的新陳代謝有關。因此缺銅也會造成貧血，並影響生長發育、骨質健康與傷口癒合的速度，銅元素的生理作用與鋅元素類似，是為許多酵素的官能機元素。此外，銅亦為細胞色素（cytochrome）、氧化酵素（oxidase）的重要組成元素之一⁽²¹⁾。銅也是電子的接受器（acceptor），在電子傳輸鏈中扮演關鍵角色，具有活化骨細胞之功能。銅元素缺乏時會導致血管、骨骼及各種組織的脆性增加及嬰兒先天性代謝異常（Menkes 症候群）。而體內銅元素過多時亦會有毒性作用；而血清銅升高是多數癌症的共同特徵。成人的身體中銅含量約 100 mg，其中 50%貯存於骨骼與肌肉，其餘分佈於腦、肝、心、腎等臟器⁽²²⁾。

硒：它的抗氧化作用，是很好的抗氧化劑。另一方面，可能它與體內抗體的產生有密切的關係。服用硒的小鼠和服用一般飲食的小鼠相比，前者產生的抗體為後者的 20~30 倍。人體缺硒是已知克山病的原因之一，硒是人體內的一種水溶性抗氧化劑和解毒劑，小劑量使用可達到極其理想的效果。硒亦可幫助維生素 E 在體內的貯存，它可消除或減輕重金屬離子和某些致癌物質的危害作用⁽²³⁾。癌症死亡率與人體對硒的攝取量有關，另外也發現土壤中含硒最高的城市，癌症死亡率最低。用缺硒的飼料餵養小豬，小豬的心臟組織中有明顯的損傷。缺硒地區的人死於心臟病、腦溢血、高血壓等病的人數較不缺硒的地區高兩倍。

據動物實驗及流行病學調查表明，許多微量元素是潛在的致癌物質。例如，土壤或飲水中缺錳，可能是芬蘭某些地區癌症發病率高的原因。土壤內缺銅、多鋅可能與英國威爾士地區胃癌發病率高有關。波蘭、蘇聯的一些地區食道癌發病率高可能與土壤中缺鎂有關。美國一些環境中缺硒，腸癌發病率也高，結腸腫瘤、前列腺腫瘤、白血病死亡率與食物中硒的含量成反比⁽²⁴⁾；同樣的對於乳癌患者，其在血清中硒的濃度與上皮癌胚胎性抗原 (CEA, Carcinoembryonic antigen) 呈反比關係⁽²⁵⁾。另有學者認為硒能抑制化學療法對乳癌患者之癌細胞的血管增生⁽²⁶⁾。同樣在乳癌患者血清中 Cu/Zn 之比值比正常人高⁽²⁷⁾。同時，在人類疾病中 Menkes Disease (緬克斯症候群) 的血清中銅的濃度降低，而 Wilsons Disease (威爾森氏症候群) 及癌症病人的血清中銅的濃度升高⁽²⁸⁾。這種現象是值得注意的，應通過進一步的考驗和實驗來證明這些微量元素致癌的可能之機理。在大陸地區曾有相當多研究微量元素與腫瘤有相關性。Hu⁽²⁹⁾ 分析有食道腫瘤前期之患者之頭髮、血液與組織中 Cu/Zn 比值較對照組略高但未達顯著性之差異。Zheng⁽³⁰⁾ 研究食道前期腫瘤之患者之血液中 Cu, Zn 及 Mg 濃度有相似之結果。至於有關銅鋅比與癌症的關係，近來發現銅鋅比值與腸胃道癌，肺癌、皮膚癌、鼻咽癌、子宮頸癌、乳癌，等癌症及心肌梗塞，肝硬化，類風濕性關節炎有關。米等⁽³¹⁾ 研究 95 位肺癌患者，並選 82 例健康人作對照。發現血清中銅鋅比值反應體內的抵抗力及病理因素。對肺癌的敏感性為 89%，專一性為 84%，陽性預測值為 78%，陰性預測值為 92%。陳等⁽³²⁾ 研究 99 位子宮頸癌患者，並選 50 例子宮肌瘤作對照。發現血清中銅鋅比值在 stage I 組為 1.51 ± 0.24 ($p < 0.001$)，在復發癌組為 2.50 ± 0.75 ($p < 0.001$) 有顯著差異。林⁽³³⁾ 在病毒性肝臟疾病患者血液中微量元素與氧化壓力相關生化參數之研究，結果顯示肝硬化的患者血清中 Zn 的濃度明顯下降，而 Cu/Zn 的比值上升。在肝癌患者血液中 SOD、Se 與 Zn 皆明顯下降，而 Cu 及 Cu/Zn 則上升。李⁽³⁴⁾ 分析子宮頸癌病人，血清中銅及血清銅/鋅比值明顯升高，血清鐵及鈣則下降；但子宮肌瘤病人，

血清銅則與正常人無差異。在正常子宮肌肉層與子宮肌瘤組織中，子宮肌瘤含鋅、鎂量皆顯著性降低，因此作者推論這些元素與肌瘤形成有關。

根據文獻，子宮頸癌（II期）患者在放射線治療前與治療後血清Cu/Zn 比值之比較結果表明，後者顯著低於前者（ $P < 0.001$ ）⁽³⁵⁾。另有研究指出，並無充足的證據指出微量元素硒對乳癌患者經化學或放射線治療後的副作用具有緩解作用；但是微量元素硒可以改善乳癌患者經手術、化學治療或放射線治療後的生活品質⁽³⁶⁾。

中醫目前全民健康保險對於中醫之給付僅限於門診，尚未提供住院之給付，目前有關民眾對於中醫的利用情形及接受度之調查較少，多係針對門診患者所做的研究，而有關民眾對中醫的接受以及認知程度，研究者多從認知、態度與行為三方面著手，綜合此方面之研究結果，對一般中醫常見之知識及接受度均高^(37,38,39,40)，另以脊髓損傷患者為對象之研究結果，表示該類病患為減輕症狀，對於同時做西醫復健兼中醫治療，亦能夠接受，同時西醫雖為主流醫療體系，但無法完全取代中醫，可做為現代醫療團隊提供病患治療模式時之參考⁽⁴¹⁾。此外根據研究，中醫門診利用率之成長，雖有逐年增加，但不及西醫，其中值得注意者，即為民眾中西醫兼看的情形不少⁽⁴²⁾，根據該研究以八十六年三月之資料為例指出，民眾同時中西醫兼看的人數，佔利用中醫人數之51.8%，佔利用西醫人數之7.9%，故台灣民眾對醫療之利用，經常是中西醫合併，其比率甚至達到百分之六十以上^(37,38,43)。以此看來，假使癌症病患同時接受中西醫治療疾病，能夠得比單純求治西醫有更好的療效，預後亦有更好的生活品質，甚至減少往後再復發或因此就醫之機會，則中西醫合併治療現象究竟會造成醫療資源的浪費或是能提升病患之治療結果，也是值得討論的課題。

在民國90年8月至91年7月三黃瀉心湯對癌症放射療法的增敏作用之臨床評估以及民國92年1月至93年12月沙參麥冬湯對放射線治療中癌症病患之血中抗氧化及調節免疫功能之臨床評估，進行對癌症輔助性治療的臨床評估初步報告（preliminary report）。由前導研究結果，放射治療癌症患者接受沙參麥冬湯輔助性治療，發現體重增加及4個指標（食慾、口乾、體力與精神）改善，及三黃瀉心湯對癌症病人尿中微量元素（Cu/Zn 與 Cu/Se）比值與生活品質成反比，啟發我們進一步探討其作用機轉。

貳、材料與方法

本研究為前瞻性臨床試驗，所用之 SMD-2 顆粒粉末科學中藥係委託 GMP 藥廠濃縮製造。同時亦委由私立中國醫藥大學公共衛生學系檢測 SMD-2 顆粒粉末之重金屬、微量元素及鉀離子含量，均在安全標準之下，見表一。本研究評估指標包括：檢測患者尿中微量元素 Cu, Zn, Se、中醫診斷之評估以及 EORTC QLQ-C30 version 3 評估癌症病人生活品質。

自民國 98 年 1 月 21 日至 12 月 31 日止，共收錄 80 例，已完成全部療程並可分析者 52 例，分別為頭頸部癌 42 例、肺癌 10 例。男與女比率為 35：17，年齡 27-81 歲，平均年齡 55.2 歲，中位年齡 54 歲。患者接受放射線照射的平均劑量為 5440 cGy，化學治療平均週數為 4 週，服用 SMD-2 平均週數為 8 週。52 例患者的癌症種類，見表二。治療前之癌症期別為第一期 5 例，第二期 9 例，第三期 16 例，第四期 21 例，未知期別 1 例，見表三。

表一 SMD-2 顆粒粉末之重金屬及微量元素含量

元素	測定值 ($\mu\text{g/g}$, ppm)	元素	測定值 ($\mu\text{g/g}$, ppm)
Ag	0.112 ± 0.053	K	25265.9 ± 43.8
Al	380.6 ± 2.2	Li	0.413 ± 0.056
As	0.467 ± 0.065	Mg	47440.3 ± 26.8
B	0.792 ± 0.056	Mn	779.02 ± 2.12
Ba	12.706 ± 0.112	Mo	2.858 ± 0.221
Be	N.D	Na	803.6 ± 36.7
Bi	N.D	Ni	28.666 ± 0.223
Ca	12591.1 ± 23.8	Pb	0.556 ± 0.078
Cd	0.074 ± 0.008	Sb	0.037 ± 0.011
Co	6.906 ± 0.112	Se	0.379 ± 0.064
Cr	10.826 ± 0.119	Sr	141.25 ± 2.12
Cu	27.615 ± 0.223	Te	0.177 ± 0.045
Fe	116.15 ± 0.38	Ti	716.2 ± 26.5
Ga	0.427 ± 0.023	Tl	0.021 ± 0.007
Ge	0.121 ± 0.034	V	0.823 ± 0.066
Hg	N.D	Zn	85.651 ± 1.223

備註：
1. N.D：未檢出，表示低於偵測極限
2. 中藥製劑之規範，目前重金屬限量為 <100 ppm

表二 52 例患者的癌症種類

支氣管及肺惡性腫瘤	10 例	齒齦惡性腫瘤	2 例
鼻腔惡性腫瘤	1 例	頰黏膜惡性腫瘤	1 例
鼻咽惡性腫瘤	20 例	唇, 唇紅緣惡性腫瘤	1 例
扁桃腺惡性腫瘤	2 例	食道惡性腫瘤	2 例
口部惡性腫瘤	2 例	腮腺惡性腫瘤	1 例
下咽惡性腫瘤	2 例	副鼻竇惡性腫瘤	1 例
舌部惡性腫瘤	7 例		

表三 癌症分期人數表

癌症分期 人數	第一期	第二期	第三期	第四期	未知期別
合計 52 例	5 例	9 例	16 例	21 例	1 例

參、結果

一、EORTC QLQ-C30 生活品質評估

42 例頭頸部癌患者由 1.73 ± 0.39 減少至 1.48 ± 0.32 ($p < 0.001$)，見表四；10 例肺癌患者由 1.76 ± 0.29 減少至 1.39 ± 0.23 ($p < 0.001$)，見表五。進一步分析生活品質核心指標，發現頭頸部癌之身體功能、角色功能、情緒功能、認知功能、社會功能以及疲勞、疼痛、呼吸困難、食慾不振等症狀均有明顯的進步。另發現肺癌之角色功能、認知功能、疲倦、呼吸困難、食慾不振等症狀均有明顯的進步。此結果說明 SMD-2 對接受放化療的癌症病人，可提高生活品質。

表四 「頭頸部癌」患者治療前、中、後生活品質之差異

	前測	中測	後測	P ₁ (前-中)	P ₂ (前-後)
身體功能	7.78±3.01	8.17±3.53	7.27±2.55	<0.001	<0.001
角色功能	3.85±1.85	3.44±1.80	3.37±1.65	<0.001	<0.001
情緒功能	6.58±2.22	6.07±2.27	5.73±1.94	<0.001	<0.001
認知功能	3.34±1.24	3.05±1.00	3.00±1.05	<0.001	<0.001
社會功能	4.07±1.71	3.90±1.83	3.39±1.43	<0.001	<0.001
疲倦	6.71±2.29	5.95±1.88	5.32±1.60	0.002	0.030
疼痛	3.56±1.69	3.17±1.42	2.70±1.12	0.001	<0.001
噁心嘔吐	2.80±1.45	2.63±0.97	2.61±1.02	0.070	0.990
呼吸困難	1.20±0.46	1.07±0.26	1.12±0.33	0.133	0.445
失眠	2.15±1.04	1.49±0.71	1.37±0.66	<0.001	<0.001
食慾不振	2.07±1.15	1.83±0.89	1.41±0.59	0.185	0.001
便秘	1.27±0.55	1.29±0.56	1.22±0.61	0.800	0.623
腹瀉	1.20±0.46	1.15±0.42	1.10±0.30	0.643	0.291
財務困難	1.66±0.76	1.49±0.75	1.54±0.71	0.090	0.200
平均值	1.73±0.39	1.60±0.75	1.48±0.32	0.021	<0.001
整體生活品質	8.00±1.83	7.95±1.86	8.85±1.44	<0.001	0.047

表五 「肺癌」患者治療前、中、後生活品質之差異

	前測	中測	後測	P ₁ (前-中)	P ₂ (前-後)
身體功能	8.27±2.41	7.18±1.17	6.45±1.03	0.001	0.015
角色功能	3.36±1.36	2.63±0.92	2.54±0.93	0.008	0.005
情緒功能	7.09±2.21	6.09±1.64	5.45±1.21	0.049	0.283
認知功能	3.18±0.87	3.09±1.04	2.91±0.83	0.001	0.001
社會功能	3.45±1.37	2.91±1.04	2.55±0.82	<0.001	0.145
疲倦	6.91±1.64	6.09±1.22	5.82±0.87	0.049	0.044
疼痛	4.00±0.89	3.55±0.82	3.09±1.22	0.083	0.284
噁心嘔吐	2.91±1.22	2.73±1.01	2.36±0.67	0.244	0.821
呼吸困難	1.91±0.54	1.45±0.52	1.18±0.40	0.016	0.004
失眠	2.00±0.77	1.82±0.75	1.55±0.69	0.341	0.096
食慾不振	2.00±1.00	1.27±0.47	1.27±0.47	0.038	0.038
便秘	1.26±0.81	1.09±0.30	1.09±0.30	0.192	0.192
腹瀉	1.45±0.93	1.27±0.47	1.18±0.40	0.441	0.432
財務困難	1.36±0.67	1.36±0.81	1.36±0.67	0.999	0.999
平均值	1.76±0.29	1.52±0.23	1.39±0.23	0.004	<0.001
整體生活品質	7.82±2.60	9.00±1.89	9.91±2.02	0.002	0.08

二、尿液微量元素 Zn/Cu 及 Se/Cu 比值

頭頸部癌患者之 Cu 由 33.95±52.00 減少至 8.33±6.81 (p<0.001), Zn 由 212.21±274.1 提高至 790.78±862.99 (p<0.001), Se 由 37.44±35.74 提高至 115.83±862.99 (p<0.001), Zn/Cu 由 11.01±15.30 提高至 122.14±114.37 (p<0.001), Se/Cu 由 2.08±2.20 提高至 20.80±16.46 (p<0.001), 見表六。而肺癌患者之 Cu 由 25.93±30.64 減少至 8.55±7.44 (p=0.003), Zn 由 50.90±38.23 提高至 164.73±96.65 (p=0.003), Se 由 29.45±24.58 提高至 69.75±31.88 (p=0.003), Zn/Cu 由 4.89±7.90 提高至 30.82±21.78 (p=0.003), Se/Cu 由 1.80±1.20 提高至 13.97±8.99 (p=0.003), 見表七。頭頸部癌與肺癌患者尿液中微量元素濃度前、中、後測之相關性：前-中比

值 Zn/Cu $p = 0.001$ ，Se/Cu 無統計意義；前-後比值 Zn/Cu $p < 0.001$ ，Se/Cu 無統計意義，見表八。

表六 「頭頸部癌」患者治療前、中、後尿液微量元素之比較

項目 微量元素	頭頸部癌 (N=42)						
	前測	中測	後測	P ₁		P ₂	
				有母數	無母數	有母數	無母數
Cu	33.95±52.00	18.82±20.47	8.33±6.81	0.01	<0.001	0.002	<0.001
Zn	212.21±274.1	491.79±718.76	790.78±862.99	0.002	<0.001	0.001	<0.001
Se	37.44±35.74	67.33±59.45	115.83±862.99	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Zn/Cu	11.01±15.30	32.72±39.27	122.14±114.37	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Se/Cu	2.08±2.20	4.84±301	20.80±16.46	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
附註	P ₁ ：中測－前測 P ₂ ：後測－前測						

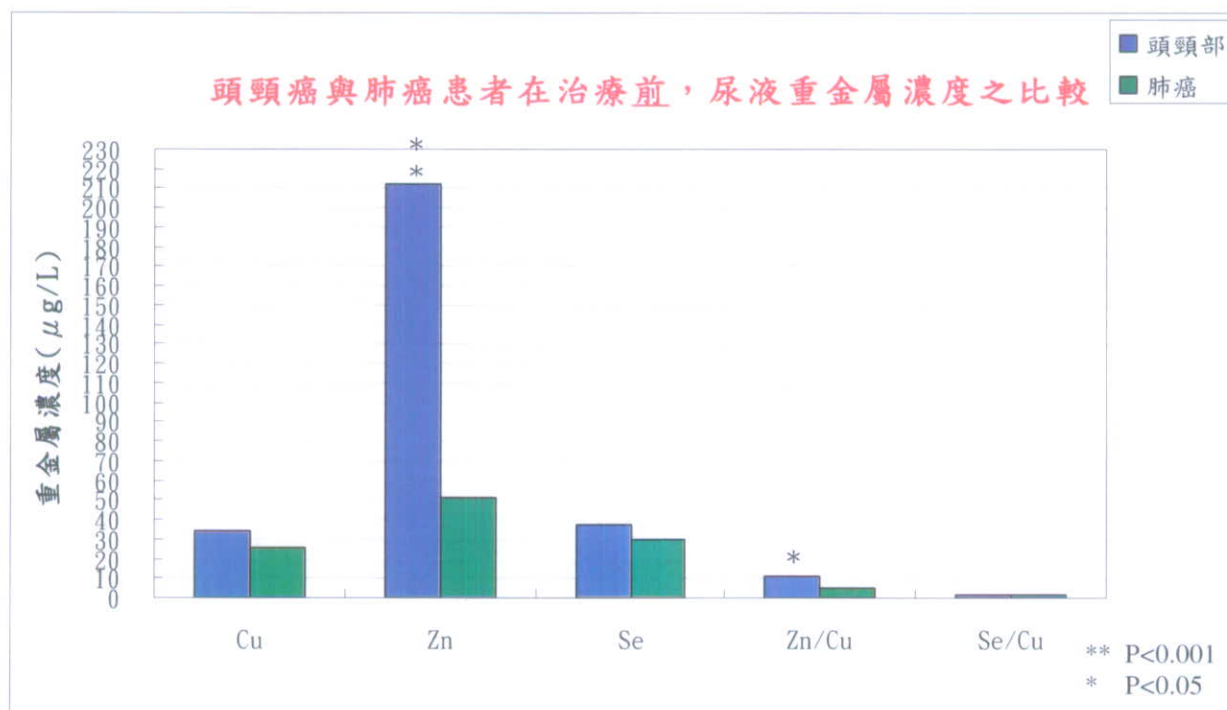
表七 「肺癌」患者治療前、中、後尿液微量元素之比較

項目 微量元素	肺癌 (N=10)						
	前測	中測	後測	P ₁		P ₂	
				有母數	無母數	有母數	無母數
Cu	25.93±30.64	18.78±21.36	8.55±7.44	0.058	0.008	0.052	0.003
Zn	50.90±38.23	66.94±77.60	164.73±96.65	0.052	0.013	0.002	0.003
Se	29.45±24.58	41.42±26.98	69.75±31.88	0.046	0.021	0.002	0.003
Zn/Cu	4.89±7.90	8.01±9.43	30.82±21.78	0.005	0.003	0.001	0.003
Se/Cu	1.80±1.20	4.14±3.56	13.97±8.99	0.023	0.003	0.001	0.003
附註	P ₁ ：中測－前測 P ₂ ：後測－前測						

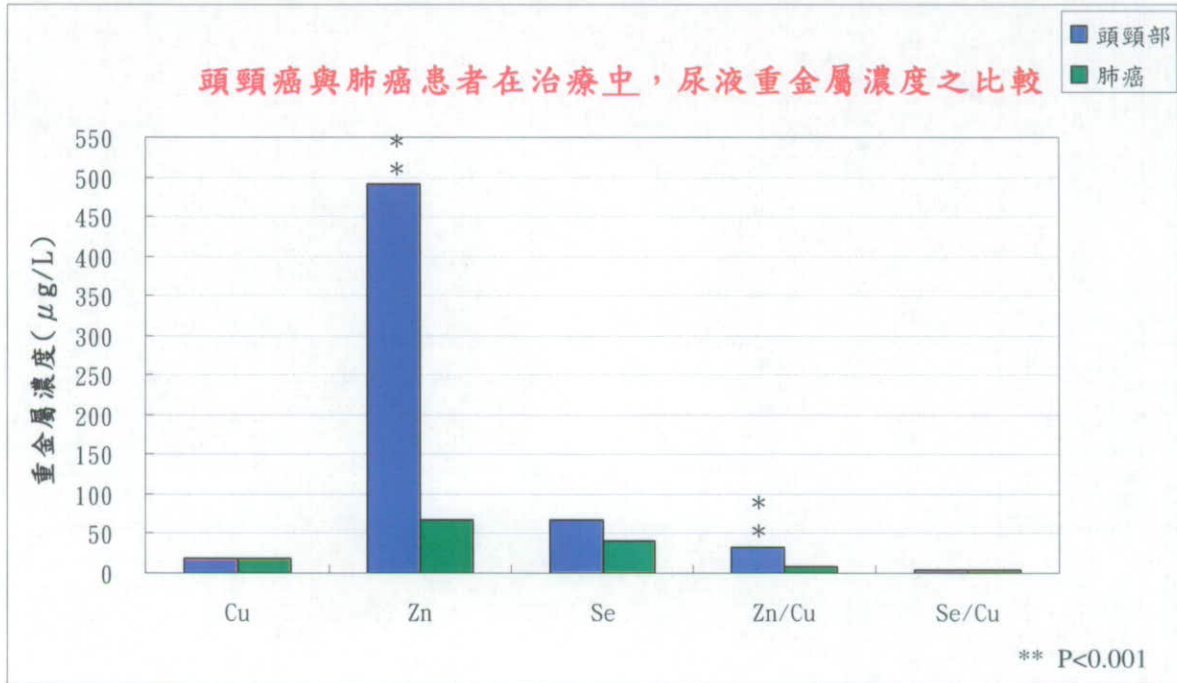
表八 癌症患者尿液微量元素濃度前、中、後測之相關性

項目 微量元素		頭頸部癌	肺癌	P	P
				有母數統計	無母數統計
中測 前測	Cu	-15.12±36.06	-7.15±11.06	0.475	0.687
	Zn	279.58±546.92	26.70±40.19	0.005	0.003
	Se	29.89±390.61	11.97±17.46	0.152	0.155
	Zn/Cu	21.71±33.16	3.11±2.90	0.001	0.007
	Se/ Cu	2.76±2.81	2.34±2.88	0.669	0.509
後測 前測	Cu	-25.61±49.58	-17.37±26.07	0.599	0.287
	Zn	578.57±720.14	113.83±90.66	<0.001	0.006
	Se	78.39±74.29	40.30±31.29	0.015	0.079
	Zn/Cu	111.13±109.86	25.93±17.06	<0.001	0.001
	Se/ Cu	18.72±16.18	12.17±8.46	0.203	0.376

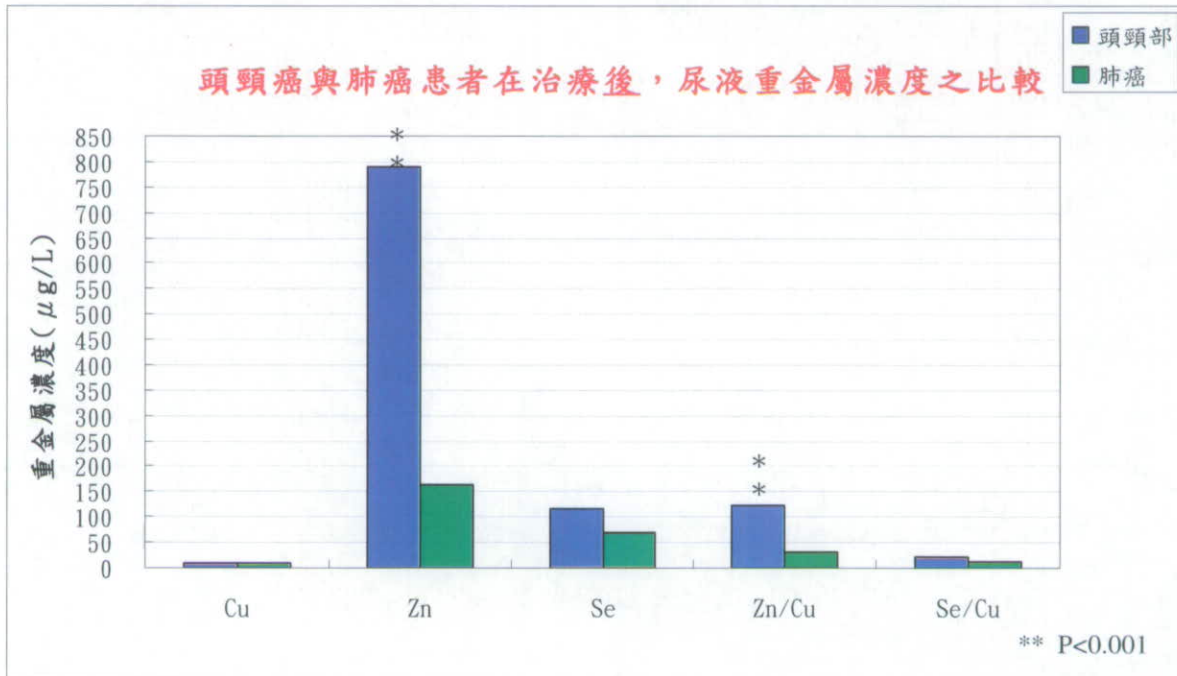
圖一 頭頸部癌與肺癌患者在治療前尿液重金屬濃度之比較



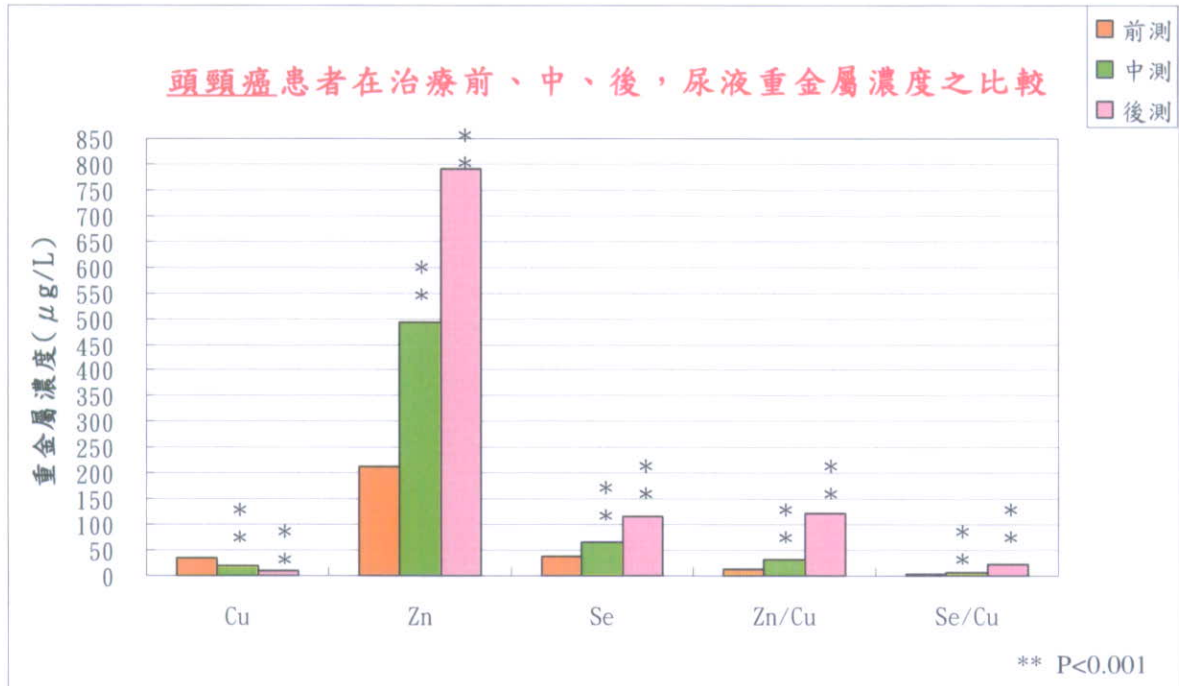
圖二 頭頸部癌與肺癌患者在治療中尿液重金屬濃度之比較



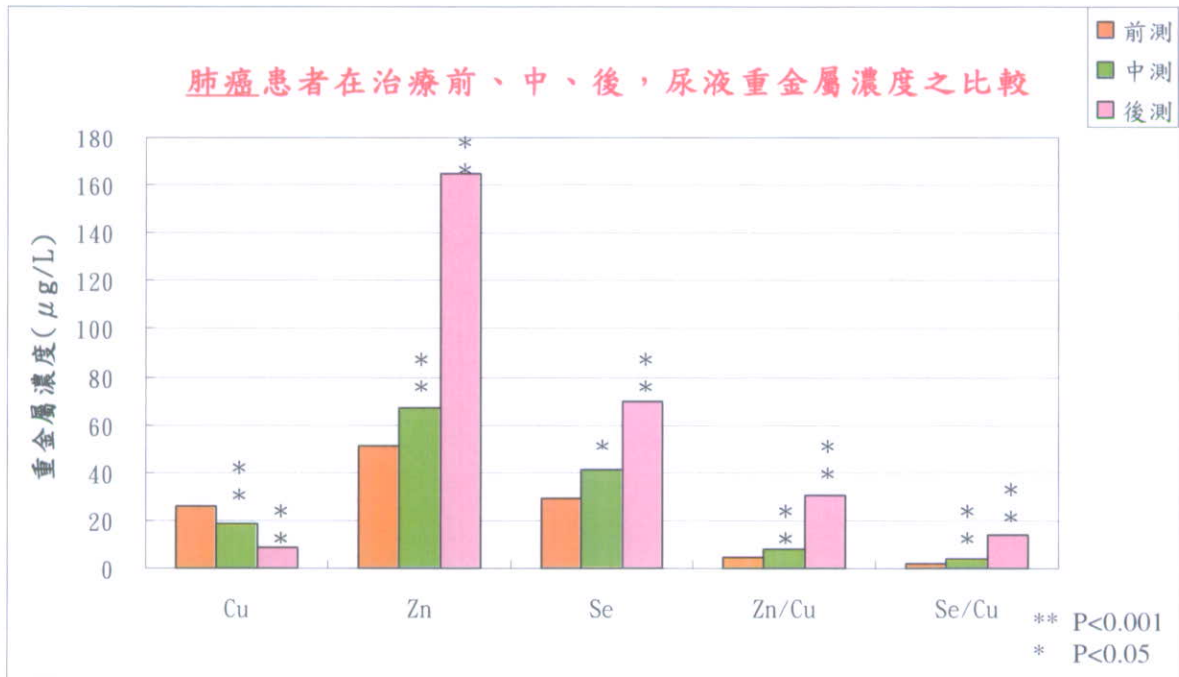
圖三 頭頸部癌與肺癌患者在治療後尿液重金屬濃度之比較



圖四 頭頸部癌患者在治療前、中、後尿液重金屬濃度之比較



圖五 肺癌患者在治療前、中、後尿液重金屬濃度之比較



三、中醫證型之評估

本研究 52 例病人（頭頸部癌 42 例，肺癌 10 例），治療前證型分布其中「氣陰兩虛」型 30 例 佔 57.7%，「氣血兩虛」型 3 例 佔 5.8%，「陰陽兩虛」型 3 例 佔 5.8%，「氣虛」型 7 例 佔 13.4%，「陰虛」型 9 例 佔 17.3%。治療中證型分布其中「氣陰兩虛」型 13 例 佔 25.0%，「氣血兩虛」型 2 例 佔 3.85%，「氣虛」型 12 例 佔 23.1%，「陰虛」型 23 例 佔 44.2%，「陽虛」型 2 例 佔 3.85%。治療後證型分布其中「氣陰兩虛」型 8 例 佔 15.4%，「氣虛」型 21 例 佔 40.4%，「陰虛」型 22 例 佔 42.3%，「陽虛」型 1 例 佔 1.9%。（見表九）

本研究 42 例頭頸部癌病人：治療前證型分布其中「氣陰兩虛」型 27 例 佔 64.2%，「氣血兩虛」型 2 例 佔 4.8%，「陰陽兩虛」型 2 例 佔 4.8%，「氣虛」型 6 例 佔 14.2%，「陰虛」型 5 例 佔 12%。治療中證型分布其中「氣陰兩虛」型 10 例 佔 23.8%，「氣血兩虛」型 2 例 佔 4.8%，「氣虛」型 10 例 佔 23.8%，「陰虛」型 18 例 佔 42.8%，「陽虛」型 2 例 佔 4.8%。治療後證型分布其中「氣陰兩虛」型 7 例 佔 16.7%，「氣虛」型 18 例 佔 42.8%，「陰虛」型 17 例 佔 40.5%。（見表十）

本研究 10 例肺癌病人：治療前證型分布其中「氣陰兩虛」型 3 例 佔 30%，「氣血兩虛」型 1 例 佔 10%，「陰陽兩虛」型 1 例 佔 10%，「氣虛」型 1 例 佔 10%，「陰虛」型 4 例 佔 40%。治療中證型分布其中「氣陰兩虛」型 3 例 佔 30%，「氣虛」型 2 例 佔 20%，「陰虛」型 5 例 佔 50%。治療後證型分布其中「氣陰兩虛」型 1 例 佔 10%，「氣虛」型 3 例 佔 30%，「陰虛」型 5 例 佔 50%，「陽虛」型 1 例 佔 10%。（見表十一）

頭頸部癌與肺癌患者在治療過程證型改變之相關性，其中在治療中與治療前證型變好者在頭頸部癌患者及肺癌患者分別為 60% 及 30%，在統計上為邊緣（ $p=0.065$ ）。在治療後與治療前之證型比較，頭頸部癌患者變好比例為 69% 高於肺癌患者 40%，但在統計上並未有顯著性之差異。（見表十二）

表九 「頭頸部癌」病患治療前、中、後中醫證型病例數與百分比

頭頸部癌 (N=42)							
證型	氣陰兩虛	氣血兩虛	陰陽兩虛	氣虛	陰虛	陽虛	總數
治療前	27 例 (64.2%)	2 例 (4.8%)	2 例 (4.8%)	6 例 (14.2%)	5 例 (12%)	—	42 例 (100%)
治療中	10 例 (23.8%)	2 例 (4.8%)	—	10 例 (23.8%)	18 例 (42.8%)	2 例 (4.8%)	42 例 (100%)
治療後	7 例 (16.7%)	—	—	18 例 (42.8%)	17 例 (40.5%)	—	42 例 (100%)

表十 「肺癌」病患治療前、中、後中醫證型病例數與百分比

肺癌 (N=10)							
證型	氣陰兩虛	氣血兩虛	陰陽兩虛	氣虛	陰虛	陽虛	總數
治療前	3 例 (30%)	1 例 (10%)	1 例 (10%)	1 例 (10%)	4 例 (40%)	—	10 例 (100%)
治療中	3 例 (30%)	—	—	2 例 (20%)	5 例 (50%)	—	10 例 (100%)
治療後	1 例 (10%)	—	—	3 例 (30%)	5 例 (50%)	1 例 (10%)	10 例 (100%)

表十一 頭頸部癌與肺癌患者在治療過程證型改變之相關性

	頭頸部癌 (N=42) n (%)	肺癌 (N=10) n (%)	合計 (N=52) n (%)	P
治療中—治療前				
變差	4 (9.5)	0 (0.0)	4 (7.7)	0.065
不變	13 (31.0)	7 (70.0)	20 (38.5)	
變好	25 (59.5)	3 (30.0)	28 (53.8)	
治療後—治療前				
變差	5 (11.9)	2 (20.0)	7 (13.5)	0.223
不變	8 (19.0)	4 (40.0)	12 (23.1)	
變好	29 (69.0)	4 (40.0)	33 (63.5)	

四、血球數與體重之評估

頭頸部癌與肺癌患者治療過程在血液各項指標之差異，其中治療中與治療前有統計上之差異者有 HB、GPT 及體重，其中頭頸部癌患者之體重有增加現象。

在治療後與治療前之比較有統計上差異者為 Cr、K 濃度及體重，前兩者有下降趨勢，而後者則有增加現象。(見表十三)

表十二 頭頸部癌與肺癌患者治療前、中、後在血液各項指標之比較

	前測	中測	後測	P ₁ (前-中)	P ₂ (前-後)
HB	12.2±2.0	12.0±1.9	11.2±1.90	0.001	0.132
WBC	6134±2202	4445±1942	4111±2298	0.625	0.604
N. Segment	64.5±12.4	68.1±12.2	74.2±11.7	0.917	0.813
Lymphocyte	21.3±10.1	17.2±8.7	12.0±7.6	0.980	0.637
Monocyte	10.9±6.8	12.0±4.4	12.0±5.9	0.301	0.954
Basophil	1.05±2.23	0.31±0.20	0.30±0.23	0.975	0.193
Eosinophil	3.95±5.89	2.35±2.58	1.25±1.30	0.848	0.706
GOT	27.9±25.9	29.9±21.3	47.2±51.3	0.807	0.510
GPT	25.2±17.1	29.0±31.9	26.3±14.1	0.012	0.546
BUN	17.2±8.2	15.2±5.1	15.1±5.9	0.848	0.499
Cr	2.93±6.67	0.87±0.33	0.81±0.24	0.734	0.015
K	4.61±3.78	10.4±14.1	3.91±0.56	0.631	0.036
Body Weight (頭頸部癌)	50.4±21.5	51.6±19.9	61.9±9.7	0.180	< 0.001
Body Weight (肺癌)	54.29±31.2	54.11±23.8	55.47±4.32	0.546	< 0.05

肆、討論

第一節 癌症患者之屬性

SMD-2 源自於沙參麥冬湯，由清朝吳鞠通所著《溫病條辨》一書，有益氣養陰、生津潤燥之功，主治燥傷肺胃、津液虧損，症見咽乾口渴、或身熱、或乾咳、舌紅少苔、脈細數。就中醫辨證論治的觀點而言，放化療早期病患多表現陰虛熱證候，此頗類似西醫臨床上看到患者的表癥，這是為什麼我們選擇 SMD-2 用於癌症治療中患者改善症狀的原因之一。根據現代藥理學而言，SMD-2 各單方有抗腫瘤、抗氧化及增強免疫功能，這是我們選擇 SMD-2 的原因之二。徐會吾等^[45]亦報告腎陰不足，脾胃失於濡潤者，多屬虛症，治當用滋補腎陰，SMD-2 可應用於癌症放化療副作用，此是選擇 SMD-2 的原因之三。SMD-2 至今尚未有文獻報導其可改善癌症病患體內之 Cu、Zn、Se 等微量元素之變化，因有國外文獻指出 Cu/Zn 及 Cu/Se 之比值與癌症的罹患率及預後有相關性，此是我們選擇 SMD-2 的原因之四。

本研究目的並非在評估 SMD-2 在臨床治療評估之參考，而是進一步比較頭頸部癌及肺癌患者在服用 SMD-2 治療前、治療中、治療後，對其尿液各種微量元素是否有顯著之影響。由過去相關文獻得知癌症之發生機轉與重金屬有顯著之關聯性。徐與汪（1999）^[46]比較三組（惡性腫瘤、良性腫瘤及正常者各 25 人）之頭髮含 Zn、Cu、Mn 及 Se 之含量，得知惡性腫瘤患者之 Se、Mn 及 Cu 皆顯著性偏低（ $p < 0.01$ ），但在 Zn 金屬卻有增加現象。因此，作者推論 Zn 為誘發癌症危險因子，但 Se 及 Mn 卻認為是癌症之保護因素。不過在孫氏等（2002）^[47]研究顯示腫瘤患者血清 Zn 及 Se 濃度低於對照組，但在血清銅並無差異。另外，比較腫瘤患者 Cu/Zn 比值及 Cu 均較無腫瘤組及無復發組為高，因此，作者推論人體低鋅及低硒可能是造成腫瘤之危險因子，且血清 Cu 及 Cu/Zn 比值較高與腫瘤復發有密切關聯性。此與本研究結果類似，即尿液中 Cu/Zn 皆有治療前後均有增加現象。吳宏達等（2006）比較台灣地區乳癌（惡性與良性）與正常者血清之差異結果顯示與本研究相似，即 Cu/Zn 及 Cu/Se 比值皆為惡性腫瘤者較高。

第二節 SMD-2 治療期間各元素在尿液中之變化

SMD-2 主要是由沙參、麥門冬、玉竹、桑葉、天花粉、白扁豆及甘草七種中藥材所組成，這些藥材是否可引起癌症體內微量元素或重金屬產生質化或量變。依本研究事先將「SMD-2」分析其含各種元素之量。其中含量較高者以 Mg 最高 47440.3 $\mu\text{g/g}$ ，K 為 25265.9 $\mu\text{g/g}$ ，

Ca 為 12591.1 $\mu\text{g/g}$ ，在本研究之 9 種元素以 Mn 最高 779.02 $\mu\text{g/g}$ ，Fe 為 116.15 $\mu\text{g/g}$ ，Zn 為 85.65 $\mu\text{g/g}$ 。顯示透過服用 SMD-2 並未大幅增加體內元素含量或增加代謝於尿液含量。根據李及張（2005）^[48]觀察 1092 惡性腫瘤血清 Cu、Se 及 Zn 含量，結果皆顯示 Zn、Fe 及 Se 皆低於健康者，但在 Cu 及 Cu/Zn 比卻高於正常者（ $p < 0.01$ ），此結果與本研究治療後與治療前為高呈現一致。雖然本研究並未比較正常者或事前檢測癌症發生前之血清 Cu、Zn 含量，但在治療前尿液 Zn/Cu 由 11.01 ± 15.30 上升至 122.14 ± 114.37 （ $p < 0.001$ ）。台灣地區之相關研究包括陳（1990）^[49]研究 99 名子宮頸癌患者，結果顯示 Cu/Zn 比值在對照組（子宮肌瘤）為 1.13，原位癌為 1.17（ $p=0.06$ ），第一期癌為 1.51（ $p < 0.001$ ），第二期癌為 1.85，第三期癌或第四期癌為 2.66（ $p < 0.001$ ）。Diez et al.（1989）^[50]則提出若 Cu/Zn 比值切點為 1.72 時，可當作肺癌病患者之診斷指標，其敏感性為 89%。米等（1992）^[51]亦認為 Cu/Zn 比值對肺癌診斷之敏感性為 89%，特定度為 84%，陽性預測值為 78%及陰性預測值為 92%。另外，王等（2005）^[52]以血清 Cu 當作診斷肝炎之敏感度為 70.4%，特定度為 83.5%，若增加 Cu、Ca、Fe、Mg、Ba、B 及 Zn 則可增加敏感度為 81.5%及特定度為 97.5%，因此作者建議以多種元素較以血清 Cu 用於診斷肝炎之工具為佳。Gao（1988）^[53]研究婦科腫瘤病患發現血清中銅鋅比，良性腫瘤病患顯著高於對照組，且 stage II 至 IV 顯著高於良性腫瘤病患。Gupta（1991）^[54]也發現乳癌患者之血清鋅值顯著性低於健康人及良性乳房疾病病患。連與林（1989）^[55]報告鼻咽癌放射線治療不同時期的癌症病患發現血清中銅鋅比，在病患與健康人有統計上顯著性差異，若病患的病程（stage）越嚴重時，則其血清中銅鋅比亦越高。因此血清中銅值在疾病的診斷上很有用，所以血清中銅鋅比可作鼻咽癌的篩選。顯示血清銅鋅比值不僅對乳癌可作臨床指標，在其他癌症也有相同功用，推知一旦人體產生惡性腫瘤時，則血清銅鋅比值則有明顯之改變。

第三節 癌症與金屬元素之相關性

目前由金屬元素之至致癌機轉尚未十分明瞭，綜合常見之假設如後（俸及李，2002^[56]；徐與汪，1999^[46]）：

1. 金屬與 DNA 產生交互作用

部分重金屬可直接或間接與帶有遺傳信息大分子（DNA 或 RNA）產生共價鍵結，導致其遺傳密碼發生突變，再逐漸轉變成癌細胞（Ogawa et al., 2003）^[57]。

2. 游離基學說

部分過渡金屬或作為金屬酶或作氧化過程的催化劑，在其過程中產生過氧化物，環氧化物及游離基（自由基），這些物質易使細胞核內 DNA 鏈斷裂、突變、細胞凋亡或導致脂質過氧化改變細胞膜結構和功能影響信息傳遞（Zoroddu et al., 2002）^[58]。

3. 金屬化合物的生物利用率

某些金屬被人體吸收後，進入細胞壁合成具有活性的成分稱為生物利用率，此物理化性質與致癌作用有密切關聯性。根據楊與李（1994）^[59]指出鎘、鉛、鎳、鉻、鈷及氟均可降低 DNA 的修復完整性產生缺陷的酶進而發生細胞突變，可說是潛在致癌物質。依 IARC 報告（1987）^[60]砷及鉻為已知致癌物質鉍、鎳及鎘為可能致癌物質。另外，具有抗癌微量元素報括硒、鋅、銅、鉬及錳，其中硒為人體谷胱甘肽過氧化酶（GSH）之成分具有抗氧化能力，可保護生物體細胞膜免於損傷，對於腫瘤細胞有抑制其細胞分化與增殖（Letavayova et al., 2006）^[61]。另外，鋅為人體多種酶之組成份，可參與 DNA 與 RNA 聚合酶的合成對核酸代謝及免疫監控保護機制可直接或間接影響致癌過程（McClain, 1984）^[62]。本研究顯示在治療後其尿中 Zn/Cu 及 Se/Cu 之比值直接有上升趨勢，但尿中 Zn/Cu 及 Se/Cu 之比值與癌症患者整體生活品質在統計上並無意義。此結果值得進一步探討，推論癌症病人尿中 Cu、Zn、Se 微量元素之比值±值差異大，與生活品質±值差異小。因此，在統計上並無顯著意義；但從病人的整體生活品質量表中明顯提升，尿中 Zn/Cu 及 Se/Cu 之比值亦顯著升高。

第四節 研究限制與未來研究方向

影響一般正常人體內之重金屬及微量元素含量之來源較多，尤其是外在環境（如飲食習慣），本研究在過程中，並未準確評估癌症患者外在微量元素或重金屬元素攝取量，只能假設癌症患者之生活起居在治療前、後並未有明顯之變化，若檢定體內微量元素或重金屬元素濃度有顯著性差異時，可能推測與治療癌症時自由基過氧化作用，影響 DNA 或 RNA 酵素機轉改變有關（Chiu et al., 2004）^[63]。由於本研究之對象係屬於癌症患者，無法與其癌症發病前相比較，因此無法確知重金屬對癌症產生之可能性。未來可進一步建立癌症患者之世代族群（cancer cohort），長期追蹤癌症發病前、後，對其體內重金屬濃度之變化關聯性，以便進一步瞭解微量元素與惡性腫瘤的因果相關性。

由於微量元素與惡性腫瘤的關聯性，日漸受到學術界之重視，已知致癌元素（如 As 及 Cr 等）曾有詳細作用機轉可供參考（Landolph, 1999）^[64]，但對於疑似（可能）致癌元素（如 Pb、Cd、Ni 等），亦

應有更多研究證據來探討與癌症作用機轉之關聯性。由於本研究收案癌症患者多半使用過各種癌症治療方法，雖在不同治療過程中服用 SMD-2 對其療效評估之影響，初步顯示此方劑並未明顯增加患者體內重金屬含量。不過本研究發現患者在尿液 Cu/Zn 及 Cu/Se 之比值結果遠高於根據國人之血清中 Cu、Zn 之正常值，在銅元素男性分別為 92.4 $\mu\text{g/dL}$ 、女性為 89.7 $\mu\text{g/dL}$ ，在鋅元素男性分別為 74.1 $\mu\text{g/dL}$ 、女性為 79.0 $\mu\text{g/dL}$ ，在銅與鋅比值為男性分別為 1.255、女性為 1.159（1993，勞研所）^[65]，因此，利用癌症患者 Cu、Se 與 Zn 之比值，可作為比較臨床療效觀察療效指標之參考。

第五節 頭頸部癌及肺癌病患放、化療的中醫證型變化

根據〈表九〉 52 例癌症病患治療前證型分布，「氣陰兩虛」型 30 例佔 57.7%，「氣血兩虛」3 例佔 5.8%，「陰陽兩虛」3 例佔 5.8%，「氣虛」7 例佔 13.4%，「陰虛」9 例佔 17.3%。符合我們的觀察認為癌症放射線或化學治療所造成熱盛傷陰，癌症病人正氣虛損而以「氣陰兩虛」型為主要證型。

「氣陰兩虛」型轉變為「氣虛」型是「陰虛」改善，轉變為「陰虛」是「氣虛」改善，證型皆呈漸佳之發展；「氣陰兩虛」型轉變為「陰陽兩虛」型是呈漸差之發展。根據〈表九〉、〈表十〉、〈表十一〉 癌症病患治療前後中醫證型改變分析表之統計結果發現：以頭頸部癌為例，治療前「氣陰兩虛」有 27 例佔 64.2%，治療後轉變為「氣虛」42.8% 或「陰虛」40.5%，「氣陰兩虛」剩下 7 例（16.7%）。因此，就證型轉變而言，使用 SMD-2 可使癌症放、化療患者在中醫證型上的轉變為漸佳之發展。

第六節 頭頸部癌及肺癌病患放、化療的中醫證型變化與生活品質之探討

根據〈表四〉 頭頸部癌患者治療前、中、後生活品質之身體功能、角色功能、情緒功能、認知功能、社會功能的 $p < 0.001$ ；疼痛、疲勞、失眠、食慾不振等治療前一後之 p 值比治療前—中之 p 值較佳，可見在生活品質上越漸佳境。

整體而言，平均值治療前一後之比值 $p < 0.001$ 。整體生活品質治療前—中之比值及治療前一後之比值在統計上是有意義的（ $p < 0.001$ ， $p < 0.05$ ）。

根據〈表五〉 肺癌患者治療前、中、後生活品質之身體功能、角色功能、情緒功能、認知功能、社會及疼痛、疲勞、失眠、食慾不振等皆比頭頸部癌不佳。可能是由於樣本數過少，值得商榷。

伍、結論與建議

第一節 結論

1. 癌症患者生活品質改變，在治療前一中及前一後分別與尿液中之 Zn/Cu 及 Se/Cu 的治療前一中及前一後之相關性，在統計上未有顯著性之差異。但從整體生活品質都有明顯提升，且 Zn/Cu 及 Se/Cu 比值也有顯著的升高。
2. 頭頸部癌與肺癌患者在治療過程證型改變之相關性，其中在治療中與治療前證型變好者在頭頸部癌患者及肺癌患者分別為 60% 及 30%，在統計上為邊緣 ($p = 0.065$)。在治療後與治療前之證型比較，頭頸部癌患者變好比例為 69% 高於肺癌患者 40%，但在統計上並未有顯著性之差異。表示頭頸部癌與肺癌患者在接受中藥 SMD-2 8 週後，大部分患者的證型有轉好的現象。
3. 頭頸部癌與肺癌患者治療過程在血液各項指標之差異，其中治療中與治療前有統計上之差異者有 HB、GOT 及體重，其中頭頸部癌患者之體重有增加現象。在治療後與治療前之比較有統計上差異者為 Cr、K 濃度及體重，前兩者有下降趨勢，而後者則有增加現象。表示頭頸部癌與肺癌患者在接受放化療期間或放化療後服用 SMD-2 能使其體重明顯上升。
4. 治療中與治療前尿中微量元素濃度差異與血液檢測值差異之相關性，由於樣本數較少，只有在 Cu 元素與體重呈現負相關，意謂尿中 Cu 元素在治療中濃度變低時，癌症患者之體重呈現增加現象，但此與尿中 Zn 及 Se 元素濃度無關。其他均無顯著性之相關性，其中 Lymphocyte 數與 Cu 元素亦呈負相關，卻與 Zn 及 Se 元素呈正相關，在 GOT 及 GPT 則反之。

第二節 建議

1. 一般正常人體內之重金屬及微量元素含量是多重因素所影響，尤其是外在環境（如飲食習慣），一般研究均未能準確評估患者外在攝取微量元素與重金屬元素。因此，未來可進一步建立癌症患者之追蹤世代族群 (Cancer cohort)，長期追蹤外來重金屬暴露量與其體內濃度之相關性。

2. 由於尿液 Zn/Cu 及 Se/Cu 之比值變化皆有提升，又患者整體療效與生活品質均有明顯之影響。因此，建立癌症臨床療效觀察可參考以 Cu、Se 與 Zn 之比值作為比較療效參考指標。
3. 根據本研究得知，在人體試驗發現 SMD-2 具有改善頭頸部癌及肺癌病患接受放射線及化學治療的副作用，以及提高其生活品質的作用，啟發我們進一步探討其作用機轉。因此，計畫進行隨機取樣二期臨床試驗，評估 SMD-2 對放射線及化學治療頭頸部癌病患，以隨機分配方式比較研究實驗組與對照組癌症病患兩年內之中醫體質特性變化，並比較介入前、後實驗組與對照組癌症病患血液中元素比值（Cu/Zn 與 Cu/Se）與生活品質之差異；同時，也評估兩組在服藥後之其安全性與副作用。此外，為了更闡明 SMD-2 在人體內的療效機轉，因此亦計畫將進一步探討 SMD-2 對舌癌、口腔癌之細胞株及小鼠免疫之機轉。

陸、參考文獻

1. 臺灣地區九十六年主要癌症死亡原因：行政院衛生署。
2. 郁仁存等：腫瘤研究。知音出版社，1994；81。
3. Kagan A.R.: Palliation of visceral recurrences and metastasis. In: Perez C.A., Brady L.W. eds. *Principles and practice of radiation oncology, Ed 3* Philadelphia: J.B. Lippincott Co. 1998: 2219-2226.
4. 張代釗、余桂清、李佩文：癌症放射治療副反應的中醫藥防治研究。中西醫結合雜誌 1994；35(3)：498-500.
5. Alpe T: The role of membrane damage in irradiated cell(J). *Br J Radiol* 1974; 47(b): 240-247.
6. Kligerman MM, Turrisi AT, Urtasun RC, et al.: Final report of phase I trail of ER-2721 before protracted Fractionated radiation therapy (J). *Int. J Radia Oncol Biol Phys* 1988; 14: 1119-1126.
7. 游士勳等：實用中醫方劑學，樂群出版公司，1989；221。
8. 張伯叟等：中醫內科學，知音出版社，1998；627-628。
9. 張伯叟等：中醫內科學，知音出版社，1998；515。
10. 藍祚均：沙參麥冬湯減輕鼻咽癌放療損傷的臨床觀察。福建中醫藥雜誌 (Fujian Journal of TCM) 1997；28(1)：14。
11. 宋丹、董昕東：沙參麥冬湯治療放射性口腔乾燥症。山西中醫雜誌 2001.10；17(5)：54。
12. 高尚德、蔡長海、馬建中：陽虛與陰虛患者血清微量元素變化之研究。中國醫藥雜誌，台中 1999；8(2)：13-18。
13. 米逸穎等：肺癌中醫辨證分型與血清銅、鋅關係探討。中西醫結合雜誌，北京 1998；10(3)：100-103。
14. 朱玫：陰虛、陽虛病人血清中微量元素變化的初步觀察。中醫雜誌，北京 1981；22(8)：26-30。
15. 徐正福、毛月麗、楊有儀、尤銀珍：風濕病虛證與全血某些微量元素含量變化關係的初步觀察。中西醫結合雜誌，北京 1985；5(4)：229-231。
16. Doyle J: Toxic and essential element in bone. *J Animal Sci* 1979; 49: 482.
17. 遲錫增：微量元素與人體健康。化學工業出版社，北京 1997。
18. 曹治權：微量元素與中醫藥。中國中醫藥出版社，北京 1992。

19. Abbasi A: Experimental zinc deficiency in Man : effect on testicular function in Man. *J Lab Clin Med* 1980; 96: 544.
20. McClain C: Hypogonadism in the Zn deficiency in rat. *J Lab Clin Med* 1984; 104: 1007.
21. Theophanides T, Anastassopoulou J: Copper and carcinogenesis. *Critical Reviews in Oncology-Hematology* 2002; 42(1): 57-64.
22. Leone N, Courbon D, Ducimetiere P, Zureik M: Zinc, copper, and magnesium and risks for all-cause, cancer, and cardiovascular mortality. *Epidemiology* 2006; 17(3): 308-314.
23. Letavayova L, Vlckova V, Brozmanova J: Selenium: from cancer prevention to DNA damage. *Toxicology* 2006; 227(1-2): 1-14.
24. Abdulah R, Miyazaki K, Nakazawa M, Koyama H: Chemical forms of selenium for cancer prevention. *Journal of Trace Elements in Medicine & Biology* 2005; 19(2-3): 141-150.
25. Charalabopoulos K, Kotsalos A, Batistatou A, Charalabopoulos A, Vezyraki P, Peschos D, Kalfakakou V, Evangelou A: Selenium in serum and neoplastic tissue in breast cancer: correlation with CEA. *Br J cancer* 2006.9.18; 95(6): 674-676.
26. Jiang C, Jiang W, Ip C, Ganther H, Lu J: Selenium-induced inhibition of angiogenesis in mammary cancer at chemopreventive levels of intake. *Mol Carcinog* 1999.12; 26(4): 213-225.
27. Gupta SK, Shukia VK, Vaidya MP, Roy SK, Gupta S: Serum trace elements and Cu/Zn ratio in breast cancer patients. *J Surg Oncol* 1991.3; 46(3): 178-181.
28. Daniel KG, Harbach RH, Guida WC, Dou QP: Copper storage diseases: Menkes, Wilsons, and cancer. *Front Biosci* 2004.9.1; 9: 2652-2662.
29. Hu GG, Luo XM, Joan DC, et al.: Analysis of trace elements in hair, blood serum and cancer tissues of the patients of esophageal cancer. *Chin. J Oncol* 1985; 7: 181.
30. Zheng SF, Liu XF, Li QL, Analysis on contents of Cu, Zn and Mg in the blood serum of patients with esophageal and cardiac cancer and in the normal. *Cancer Res Prevention Treatment* 1980; 6: 4.
31. 米逸穎、薛耀、賈太平等：Probe into internal relation between classification of the differentiation syndrome in traditional Chinese medicine and serum copper and zinc in lung cancer。中國中西醫結合雜誌 1992；12：154-156。
32. 陳祈安、黃建榮、郭宗禮等：Serum copper and zinc levels in patients with cervical cancer。台灣醫學會雜誌 1990；89：677-682。

33. 林清江：病毒性肝臟疾病患者血液中微量元素與氧化壓力相關生化參數之分析研究。高雄醫學大學醫學研究所，高雄市 2001。
34. 李世隆：妊娠婦女血中微量元素之研究及其婦科應用。高雄醫學大學藥學研究所，高雄市 1985。
35. 穆玉蘭、馬悅冰、王慧敏、趙秀蘭、湯春生：子宮頸鱗癌患者放療前後血清銅、鋅的變化。齊魯腫瘤雜誌 1998；5(2)：96-97。
36. Dennert G, Horneber M: Selenium for alleviating the side effects of chemotherapy, radiotherapy and surgery in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2006.7.19; 3: CD005037.
37. 王廷輔：台中地區居民中西醫療行為取向之研究。公共衛生 1990；17：21-23。
38. 康翠秀、陳介甫、周碧瑟：台北市北投區居民對中醫療的知識、信念、與行為意向及其對醫療型態利用之影響。中華衛誌 1998；17：80-91。
39. 劉素英、王聰貴、胡育麟：中部某醫學院學生有關民俗醫療的知識與態度研究。公共衛生 1989；16(2)：120-137。
40. 李金鳳、周碧瑟：中西醫門診病患對傳統醫療認知、情意、與行為意向之調查研究。國立陽明醫學院公共衛生研究所碩士論文 1990。
41. 李宏崑、畢柳鶯、周碧瑟：脊髓損傷患者對傳統中醫的知識、態度、與行為意向之探討。中華復健醫誌 2001；29(1)：15-24。
42. 李漢修：全民健康保險中醫利用概況簡介。醫院 1999；32(4)：15-22。
43. 吳就君：台灣地區居民社會醫療行為研究。公共衛生 1981；8：25-49。
44. Noel L, Dufailly V, Lemahieu N, Vastel C, Guerin T: Simultaneous analysis of cadmium, lead, mercury, and arsenic content in foodstuffs of animal origin by inductively coupled plasma/mass spectrometry after closed vessel microwave digestion: method validation. *Journal of AOAC Int* 2005; 88(6): 1811-1821.
45. 徐會吾、張華：略論嘔吐從腎論治。陝西中醫學院學報，1997；20(1)：16-17。
46. 徐子亮、汪昌濤：腫瘤和微量元素的關係。廣東微量元素科學 1999；6(3)：24-25。
47. 孫國平、梅蔚德、洪素珍等：微量元素銅、鋅、硒與惡性腫瘤的關係探討。安徽醫學大學學報 2002；37(5)：380-382。
48. 李瓊、張衛華：微量元素與惡性腫瘤關係的探討。應用預防醫學 2005；12(5)：1134-1135。

49. 陳祈安、黃建榮、郭宗禮等：Serum copper and zinc levels in patients with cervical cancer。台灣醫學會雜誌 1990；89：677-82。
50. Diez, M., Cerdan, F.J., Arroyo, M., Munoz, M., Martin, M.A., Balibrea, J.L.: Use of the copper/zinc ratio in the diagnosis of lung cancer. *Cancer* 1989; 63: 726-730.
51. 米逸穎、薛耀、賈太平等：Probe into internal relation between classification of the differentiation syndrome in traditional Chinese medicine and serum copper and zinc in lung cancer。中國中西醫結合雜誌 1992；12：154-6。
52. 王慶國、劉晶、王丹等：肝癌患者血清微量元素的臨床流行病學研究。中國衛生工程 2005；4(4)：211-212。
53. Gao ZJ：Diagnostic value oh serum copper/zinc ratio in gynecologic tumors。中華腫瘤雜誌 1988；10：434-6。
54. Gupta, S.K., Shukla, V.K., Vaidya, M.P., Roy, S.K., Gupta, S.: Serum trace elements and Cu/Zn ratio in breast cancer. *Journal of Surgical Oncology* 1991; 46(3): 178-181.
55. 連熙隆、林賢美：Serum copper and zinc levels in patients with nasopharyngeal carcinoma。台灣醫學會雜誌 1989；88：236-9。
56. 俸家富、李少林：癌症患者血中微量元素與氧化激素的相關研究。微量元素與健康研究 2002；19(3)：8-11。
57. Ogawa, K., Hiraku, Y., Oikawa, S., Murata, M., Sugimura, Y., Kawamura, J., Kawanishi, S.: Molecular mechanisms of DNA damage induced by procarbazine in the presence of Cu(II). *Mutation Research* 2003; 539(1-2): 145-55
58. Zoroddu, M.A., Schinocca, L., Kowalik-Jankowska, T., Kozlowski, H., Salnikow, K., Costa, M.: Molecular mechanisms in nickel carcinogenesis: modeling Ni(II) binding site in histone H4. *Environmental Health Perspectives*. 2002; 110(Suppl 5): 719-23.
59. 楊益澤、李克君：微量元素與腫瘤。洛陽醫專學報 1994；13(2)：115-118。
60. International Agency for Research on Cancer (IARC): Evaluation of carcinogenic risks to humans. IARC 1987; (Supp.7): 106.
61. Letavayova, L., Vlckova, V., Brozmanova, J.: Selenium: from cancer prevention to DNA damage. *Toxicology* 2006; 227(1-2): 1-14.
62. McClain, C.: Hypogonadism in the Zn deficiency in rat. *J Lab Clin Med* 1984; 104: 1007.
63. Chiu, A., Katz, A.J., Beaubier, J., Chiu, N., Shi, X.: Genetic and cellular

mechanisms in chromium and nickel carcinogenesis considering epidemiologic findings. *Molecular & Cellular Biochemistry* 2004; 255(1-2): 181-194.

64. Landolph, J.R.: Role of free radicals in metal-induced carcinogenesis. *Metal Ions in Biological Systems* 1999; 36: 445-83.
65. 勞工委員會勞工安全衛生研究所：國人之血清中 Cu、Zn 正常值之調查。勞工安全衛生研究所報告 1993。

誌謝

本研究計畫承蒙行政院衛生署中醫藥委員會（計畫編號：CCMP98-RD-027）提供經費贊助，使本計畫得以順利完成，特此誌謝。