

中國醫藥大學中西醫結合研究所碩士論文

編號：GIIM-96-9512

指導教授：陳汶吉教授

論文題目

由大腸癌術後併化療患者探討四物湯之臨床應用
Effects of Si Wu Tang on the treatment of side effects
from chemotherapy in patients with colorectal cancer

研究生：吳三源

中華民國九十七年七月三十日

目 錄

目錄-----	iv
圖目錄-----	v
表目錄-----	vi
中文摘要-----	1
第一章 前言-----	1
第一節 研究之背景-----	1
第二節 研究之目的-----	3
第二章 文獻探討-----	5
第一節 有關大腸癌化療的最新臨床研究-----	5
第二節 現代中醫相關之癌症與化學治療研究-----	8
第三節 四物湯的現代科學研究及臨床-----	10
第三章 材料與方法-----	13
第一節 研究對象-----	13
第二節 研究設計-----	14
第三節 藥劑的製作、使用劑量及服法-----	15
第四節 評估標準-----	18
第五節 統計方法-----	19
第四章 結果-----	20
第五章 討論-----	30
第六章 結論-----	33
參考文獻-----	34
附錄一 彰化基督教醫院人體試驗委員會同意臨床試驗證明書-----	40
附錄二 人體試驗主持人及格證書-----	41
附錄三 藥品檢驗檢驗紀錄表-----	42
附錄四 患者毒副作用評估表-----	43
英文摘要-----	44
致謝-----	45

圖目錄

圖 1: 臨床試驗收案流程圖----- 21



表目錄

表格一：患者基本資料表-----	23
表格二：兩週肝腎功能電解質的變化-----	24
表格三：四週肝腎功能電解質的變化-----	24
表格四：用藥前後血液數據分析-----	25
表格五：兩週血球數的變化-----	27
表格六：四週血球數的變化-----	27
表格七：化療毒副作用症狀變化-----	28
表格八：服藥前後 SF36 評估表變化-----	29



中文摘要

中國醫藥大學中西醫結合醫學研究所

研究生：吳三源

指導教授：陳汶吉 教授

大腸癌(結直腸癌 colorectal cancer)在西方是常見的疾病，在台灣根據最新的資料顯示，在十大癌症死因排名第二位(男性僅次肝癌，女性僅次乳癌)，近年來有逐年增加且年輕化的趨勢；已成為影響國人健康的重要議題。目前大腸癌的治療方式仍以外科手術切除為主，配合全身性化學治療以防止復發。但由於化學治療藥物缺乏特異性選擇作用，在殺癌的同時也會對人體造成許多傷害，影響患者生活品質。近代的科學研究發現固有方「四物湯」具有補血、行血、活血之作用，可以減輕化療的傷害，恢復骨髓造血功能。因此我們設計本試驗，採取隨機雙盲的方式，選擇接受化療的大腸癌患者，在接受化療的同時隨機服用中藥方劑四物湯或安慰劑四週；觀察治療前後臨床癥候、血液生化檢驗以及生活品質指標等，來研究合併四物湯的治療方式可行。總共收錄 14 名受試患者，男、女各半，從 34 歲到 82 歲，平均年齡是 55 歲。研究試驗結果顯示服用四物湯組無論在二週和四週之後，與對照組相比較，其白血球數目、血小板以及血色素都有顯著的上升($p < 0.05$)；並且呈現服藥四週後比二週後有更顯著的趨勢。至於生化檢驗上，兩組間並沒有顯著的差異，也都沒有出現明顯的肝臟或腎臟方面的問題。而在生活品質方面，服藥前、後兩組之間的比較也沒有太大的區別；採用 SF-36(臺灣版)的評估方式是否真能對應毒副反應症狀的嚴重程度？則有待進一步研究。最後，試驗結果可以肯定的是，四物湯的補血作用，與之前專家們動物試驗研究推論是一致的。因此我們認為大腸癌術後化療患者服用四物湯有助於骨髓抑制狀態的恢復。

關鍵詞：大腸癌、化學治療、四物湯

第一章 前言

第一節 研究之背景

縱然在科技昌明的今日，癌症仍是人類揮之不去的夢魘。根據最新出爐衛生署所公佈的報告¹，指出癌症標準化死亡率，由民國 91 年的每 10 萬人口 144 人略降至 95 年的 139 人，降幅為 3.5%；顯示這幾年來，國內醫學專家們在防癌抗癌方面有了具體的展現。但值的注意的是，在「十大癌症死因」居第三位的大腸癌(結直腸癌 colorectal cancer)，不論男性或女性，其新發癌症發生率皆排名第二(男性僅次肝癌，女性僅次乳癌)。而更由於近年來飲食西化、生活步調緊湊的緣故；已有逐年增加，且越來越年輕化的趨勢。根據衛生署公佈資料做比較，觀察自民國 90 年至 94 年癌症標準化發生率之變化；發現男性大腸癌增加幅度為 16%，女性則是 8%；由此可見「大腸癌」已成為今後影響國人健康的重要議題。

由於人類求生的本能，癌症患者本身或其家屬在得知病人罹患癌症時，總會嘗試尋找「輔助替代醫學」² (complementary and alternative medicine)，此種現象中外皆然。根據台大醫院所做的調查發現，有 81.9% 癌症末期病人曾使用過另類療法³，其中以服用中藥的最多，佔 51.4%；另外美國的一份調查報告也顯示⁴，約有 80% 以上的患者曾經使用過非

正統的癌症療法。尤其是中醫中藥，在正統西方醫學發展遇到難以突破的瓶頸之後；再加上這幾年全世界燃起一股中國熱的潮流推波助瀾，儼然已成為各地專家爭相研究的焦點。尤其在台灣中醫中藥原本就十分盛行，再加上「全民健保制度」的實施，使得就醫更加便利。據調查癌症病人終其一生，為了解除病痛、延長壽命、吃西藥會過敏、或者是受傳統觀念影響而認為用中醫治療比較好，或是西醫療法效果不彰等理由；到最後幾乎百分之百都會使用或接觸到各式各樣的中(草)藥。而近年來研究也發現，部份中藥或方劑確實具有增強免疫力及減緩化學毒性的作用，與西醫的療法配合可以達到輔相成的功效。但由於傳統醫學的科學統計量化不易，目前仍缺乏傳統經方具體療效之評估，以及用藥安全方面的客觀証據。所以為了國人的健康著想，運用科學方法研究固有優良傳統中醫中藥，結合現代醫學從而發展和創造出更可以濟世救人的統合醫學(integrated medicine)是未來研究的方向。

第二節 研究之目的

目前實證醫學指出，大腸癌的傳統治療方式雖然以外科手術切除為主；但由於初起症狀不明顯或症狀特異性低，容易與其他疾病混淆而被忽略約；所以約有三分之一的癌患者，在被診斷出結直腸癌時已無法作根治性手術切除。此外，即使是積極治療的大腸癌患者，仍有許多難逃復發命運的案例⁵；所以為了提高五年的疾病不復發比例，達到緩解的狀態以提昇病人的存活率，最後仍必須接受全身性化學藥物治療。然而，目前使用的化學治療藥物缺乏特異性選擇作用，有時往往未蒙其利先受其害。也就是說抗癌藥非但對癌細胞不能充分發揮作用，反使得正常細胞卻因此遭到破壞而產生所謂的副作用或毒性反應，甚至引發危害生命的併發症。縱使是成功的化療，在殺傷癌細胞同時也破害了正常細胞，仍會對正常的人體組織細胞產生一定程度的傷害，使機體免疫功能下降，影響患者生活品質。

四物湯是固有的成方，是傳統中醫用來補血、行血、活血之主方；臨床上常被應用於治療各種婦女疾病及貧血，是婦科常用良方⁶。近代的科學研究發現，化療會損害骨髓的微循環，防礙骨髓物質交換，使造血細胞得不到充足的養料，導致造血功能被抑制，因而出現白血球、紅血球及血小板降低的現象；而四物湯的全方位補血、行血、活血作用正好可以補西藥之不足，減輕化療的傷害，恢復骨髓造血功能。為了解四

物湯是否真的可以改善大腸癌患者化療後之骨髓抑制，以及是否具有減緩化療毒性反應的療效，因而進行本試驗。本臨床試驗採取隨機雙盲的方式，選擇接受化療的大腸癌患者，在接受化學藥物治療的同時，隨機服用中藥方劑四物湯或安慰劑四週，觀察治療前後臨床指標、血液生化檢驗、及生活品質指標等，來研究以中西醫結合之治療方式，是否比單純使用西醫之治療方式有較好的結果。如果合併四物湯治療大腸癌術後化療患者的統合醫學治療方式可行；我們預期在減低化學治療毒性副作用方面，血色素減少、白血球數值和血小板下降方面，生活品質以及足以代表癌症嚴重狀態譬如陰虛症候等方面，與安慰劑相比有臨床上顯著的意義；研究結果將可提供日後進一步探討相關議題的依據。



第二章 文獻探討

第一節 有關大腸癌化療的最新臨床研究

最近的回顧性文獻顯示輔助性化學治療在癌症方面已有明顯的進展，但到目前為止外科手術切除原發腫瘤及局部淋巴結，仍是公認的大腸癌之標準治療方式⁷。雖然化學治療在大腸癌的角色已經由傳統之針對晚期、轉移性疾病作緩解性治療，進展到對較早期、尚未轉移之病患進行手術後的案例進行輔助性化學治療。而且研究發現輔助性化學治療確實可以有效提昇第三期大腸癌之不復發比例與整體存活率；但相對於第二期大腸癌患者而言，是否一定需要輔助性化學治療，則至今尚無定論⁸。目前用於大腸直腸癌的化學治療藥物是以 5-氟尿嘧啶 (5-fluorouracil, 5-FU)⁹ 為基礎用藥，對於轉移性大腸直腸癌患者則配伍「樂鉑」(Oxaliplatin) 或「抗癌妥」(Campto, CPT-11, Irinotecan)，或是最新的標靶治療藥物「爾必得舒」(Erbix) 以及 Avastin (Bevacizumab) 等新藥¹⁰，以期達到控制癌細胞擴散，有效增加病患的治療反應率 (response rate) 以及無惡化存活期 (progression-free survival)¹¹。由於化療藥物的不同，其毒性反應也不盡相同，但幾乎所有的化療藥物都有不同程度的骨髓抑制，而出現白血球數目減少、血小板下降和血色素減少等現象，此外有關消化系統方面的毒性反應發生率較高，出現也較

快；尤其以食慾減退、噁心、嘔吐最常見。

5-氟尿嘧啶 (5-FU) 是尿嘧啶 5 位的氫被氟取代的衍生物，是抗嘧啶藥。在細胞內轉變為 5-氟尿嘧啶脫氧核苷酸 (5F-dUMP) 而抑制脫氧胸苷酸合成酶，阻止脫氧尿苷酸(dUMP)甲基化為脫氧胸苷酸 (dTMP)，從而影響 DNA 的合成。另外，5-FU 在體內轉化為 5-氟尿嘧啶核苷 (5-FUR) 後，也能摻入 RNA 中干擾蛋白質合成，故對其他各期細胞也有作用。如果同時給予 leucovorin (一種葉酸之衍生物)，它會與 5-FU 以及 thymidylate synthase 結合成一穩定的複合體，而增加 5-FU 抑制 thymidylate synthase 的效果。5-FU 的副作用視用法不同而異。低劑量迅速給予的用法易出現骨髓抑制、血球降低、口腔黏膜發炎等副作用；而採高劑量 24 小時連續滴注的打法，則副作用較低，常見為手足症候群，即患者的手掌及腳掌皺摺會有黑色沈澱，但不會有大礙；極少數病人會發生 5-FU 引起的肝昏迷，血中氨濃度升高，造成意識不清，甚至生命危險，但這種機率不多見^{12,13}。

Oxaliplatin 是一種烷化細胞毒性藥物(alkylating agent)，其為 oxalate 和 1,2-diaminocyclohexane(DACH)與 platinum 原子所組成之複合物。經生體轉化水解之 Oxaliplatin 與 DNA 作用後會形成股內及股間的交叉鏈結作用(intra- and interstrand cross-links)，破壞 DNA 合成達到細胞毒性及抗癌效果。Oxaliplatin 的主要毒性在於週邊感覺神經病變，特徵為末稍

感覺異常，口部周圍與上呼吸消化道感覺異常，如在咽喉的痙攣性疼痛，但可自行恢復。低溫會誘發或加劇此症狀，感覺異常通常會在療程間自行復原，但累積劑量太大時有時會導致感覺異常持續存在或功能不良。連續療程最好避免超過 6 個月。Oxaliplatin 對腎臟的毒性小，但 Oxaliplatin 的血清白金半衰期約 9 天，血清濃度至少在前幾次治療不會囤積，但是在紅血球中的濃度在 3 次治療後則有增加的驅勢。治療結束後約 3/4 的病患神經毒性可恢復或完全消除^{13,14}。

Campto (CPT-11, Irinotecan) 為喜樹鹼之半合成衍生物，是一種作用於 DNA topoisomerase I 之專一性抑制劑的抗腫瘤藥物。能阻斷 DNA 之複製，產生細胞毒性，抑制細胞合成。主要由肝臟代謝。Campto 的主要副作用為急性膽鹼性症候群(症狀為早期腹瀉及集體情感症狀，例如盜汗、腹部痙攣、流淚、瞳孔縮小及唾液增加)、延遲性腹瀉以及白血球減少症。如果出現急性膽鹼性症候群，應當給與硫酸阿托品，除非有臨床禁忌存在。若發現液狀排瀉物，病患應當飲用大量含有電解質的飲料，同時給予適當之抗腹瀉藥物治療。目前建議之抗腹瀉藥物在於使用高劑量的樂必寧(每 2 小時服用 2 mg)，如果輕微至中等程度之腹瀉(每日小於 6 次，中等痙攣) 在 48 小時內沒有緩解，應當立即使用預防性的口服廣效性抗生素，因為腹瀉病患有併發嚴重嗜中性白血球減少症之危險性^{13,15}。

第二節 現代中醫相關之癌症與化學治療研究

中醫認為腫瘤形成的根本原因在於正氣不足¹⁶，因為正氣不足，所以令氣、血、痰、濕鬱積聚結而生邪毒(癌瘤)；因此醫家們治癌，都強調要扶正祛邪^{17,18}。所謂的「扶正」，就是扶正培本；以現代免疫學觀點而言，其實就是增強機體的免疫功能¹⁹。因為正氣不足使免疫功能不張，無法阻止癌細胞分裂、抑制癌細胞形成。所以近代中醫對癌症的治療原則，都是以扶正培本的免疫促進作用，來達到防癌的目的。而中醫所謂的「祛邪」，並不強調以毒攻毒的殺滅作用；而是以類似免疫調節作用的活血化瘀、清熱解毒法來清除體內的餘毒²⁰。反之，西醫的化學治療，在「殺癌」的同時，也損了元氣、傷了脾胃；引起噁心嘔吐、造成氣弱血虛，以致機體免疫功能下降，嚴重影響健康。

以大腸癌患者為例，原本就處於「正氣不足」的狀態，手術後又常造成脾腎兩虧、氣血耗損；再加上化療又使得氣血損傷、脾胃失調、肝腎虧損，若不能即時補救，最後必導致氣血兩虛。因此現代中醫主張在化(放)療前及治療中，依照體質配合服用中藥，保護和增強正氣才是根本之道。所以郝迎旭和黃金昶兩人在 1998 所共同發表的「化療藥物所致免疫抑制的中西醫結合防治」一文就主張使用扶正補益中藥提高免疫力，來防治化療毒副的不良反應，從而提高了腫瘤的治療效果²¹。隨後潘啟超、胥彬二人所著的「腫瘤藥理學與化學治療學」一書中也提出了

相同的看法，而有了增效減毒的概念：認為中醫治療不但可以幫忙治療腫瘤，而且還可以減輕因為化療所引起的副作用²²。另外一項臨床研究也顯示，使用中藥扶正和胃合劑可明顯穩定腫瘤、控制轉移、提高機體免疫力，而延長癌症患者的生命，與對照組相比有顯著性差異²³。此外，曲愛兵與張曉麗所做中西醫綜合治療的研究顯示：使用扶正中藥可以增強機體免疫功能，改善患者的一般營養狀況，有利於手術順利進行；又可以保護骨髓，增強化(放)療的效果，控制復發，達到抗癌、抑癌的目的。給扶正中藥對手術以及化(放)療的關係，下了一個最好的註解²⁴。而 2005 年毛喜蓮、黃梅應用健脾益氣法輔助化療的臨床觀察研究更肯定了腸癌術後化療合併始用中藥可以提高患者生活品質的看法²⁵。最近，「實用癌症雜誌」所刊登的一篇胡愛民等採用中藥聯合化療的方法治療晚期大腸癌患者的臨床研究就是採用中醫扶正祛邪治則而達到增效減毒的最佳實例²⁶。總之，所謂的「增效減毒」，就是運用中藥正本培元、扶正祛邪的輔助治療方式來補西醫之不足。不僅可增加腫瘤對藥物的敏感性而充分發揮了化療的療效穩住病情，又可以改善氣血虛弱的狀態，提高患者對化療耐受性，減輕毒副反應，進而提高生活品質。

第三節 四物湯的現代科學研究及臨床應用

本臨床試驗所選用的中藥方劑：「四物湯」，最早記載於宋朝醫典〈太平惠民和劑局方〉中，是補血、行血、活血的第一主方。因為本方是由當歸、熟地黃、川芎、芍藥等四味藥所組成，故名「四物湯」²⁷。由於四物湯自古就以「補血」聞名，是婦科常用良方；也與紅血球關係密切。所以自從 1981 年，美國免疫學家 Siegel 提出了「紅血球免疫系統」的新概念之後²⁸；便引起了近代學者對四物湯的興趣而廣為研究。2001 年馬增春等人利用備 r 射線照射造成血虛證的小鼠實驗發現，四物湯對骨髓造血幹祖細胞有明顯的促進作用²⁹。之後，梁毅等人以再生不良性貧血模型小鼠做研究，發現四物湯能促進小鼠骨髓培養基質細胞的分化增殖進而，降低其細胞的凋亡率³⁰。2003 年陳素紅等人經由實驗發現，使用四物湯能明顯增加血虛模型大鼠的紅血球數目、血色素和血中紅血球百分比等值而改善貧血狀態³¹。2007 年陳志偉等人於「現代預防醫學」所發表的研究論文，指出四物湯對骨髓抑制模型貧血小鼠外周血液紅血球細胞、血紅蛋白、血小板等各項數值的恢復，有明顯的促進作用³²。此外，經由動物實驗，鄧春雷等人也發現四物湯具有改善循環，以及防止血栓形成的作用^{33,34}。最近，彭欣、秦林等人之研究也認為，四物湯能藉由調整血虛模型大鼠的全血黏度，進而改善其貧血、瘀血和出血的狀態³⁵。拜現代科學技術進步之賜，有關四物湯藥理作用機轉的

基礎研究，近來也頗有展獲。章亭、潭允育等人用四物湯對電離輻射損傷小鼠進行治療來做研究；認為其補血作用可能是透過促進骨髓幹細胞的增殖能力來實現³⁶。另外潭洪玲、高月、馬增春人等也發現四物湯能刺激 Peyer's Patch 產生細胞因子，從而促進刺激骨髓細胞增殖造血³⁷；此外楊嵐等人認為，四物湯的補血、活血功能可能是經由提高紅血球細胞膜酵素 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 的活性來表現³⁸。由於骨髓細胞的分化和增殖得到促進，自然也可以表現出所謂的骨髓保護作用而使紅血球、白血球數量、血小板、及血色素數值升高，治療化療所產生的血虛狀況。總括以上許多四物湯動物模式之研究所獲得的結論，我們可以歸納為以下三點：四物湯具有 1. 保護骨髓的補血作用、2. 改善微循環的活血作用、3. 抗血栓形成的行血作用；由此可以印證傳統中醫「四物湯可以治療一切血虛之症」之說並非空穴來風。

此外，有關四物湯在抗腫瘤方面的研究也不少。首先譚詩生、姜桂林二人於 1997 用輻射損傷小鼠所做的研究發現，四物湯能使輻射損傷小鼠的紅細胞免疫功能得到恢復；而提出四物湯對惡性腫瘤放療有增敏減毒作用的推論³⁹。接著，經由其他動物實驗研究發現，四物湯有明顯增加機體的細胞免疫功能的效果⁴⁰。而 2004 年金衛等人發現，四物湯主要是透過紅血球細胞來增強免疫作用⁴¹；由於在周邊血中，腫瘤細胞遭遇紅血球的機會比白血球大 1000 倍，所以四物湯對抗癌的幫助是可以

被期待的。之後，劉榮敏等人的研究提出了「四物湯能減輕抗癌藥物對小鼠白細胞的傷害」的推論⁴²；而范啟蘭等人以抗癌藥物對小鼠的研究，也認同了四物湯有增抗癌療效及減少毒性反應的看法⁴³。後來張文平等入經由小鼠動物實驗，也證實四物湯具有提升紅血球細胞免疫黏附能力的效果⁴⁴。綜合以上動物實驗之推論，得到一個四物湯可以藉由免疫調節作用、骨髓保護作用而達「增效減毒」功效。然而，以現代醫學的觀點而言，所謂的正氣充就相當於機體的免疫功能正常；反之，所謂的正氣不足就是免疫功能不張，當然容易罹癌。因為「四物湯」具有前述的多向免疫調節功能，所以應用於治療化療患者，可以達到「扶正祛邪、增效減毒」的目的。至於臨床實證方面，孫在典等人，使用複方四物湯配合化療治療晚期大腸癌病人的經驗肯定了「增效減毒」的論點⁴⁵。最近，楊海燕等人以桃紅四物湯配合化療治療乳腺癌患者的臨床研究發現，以四物湯為主的加減方不僅提高了化療的療效，也減輕了毒副反應；由於臨床症狀獲得改善，進而也提高了患者的生活品質；因此也為四物湯之於癌症化療患的「扶正祛邪、增效減毒」功能開啟了新的契機⁴⁶。

第三章 材料與方法

第一節 研究對象

(一)受試者納入條件:

- 1.大腸癌術後接受化療且符合癌症分期 stageIII 或 stageIV 之患者等級 3(CTCAE v3.0) 以上的嚴重毒副反應之患者。
- 2.預計接受化學治療的時間必須大於一個月，且在服用中藥方劑期間仍需持續接受化學治療之患者。
- 3 符合美國東岸癌症臨床研究合作組織(Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, ECOG)的日常體能狀態(Performance Status scale, PS) 評估，活動功能得分為 0、1 或 2 的患者⁴⁷。

(二)受試者排除條件:

- 1.有嚴重肝硬化合併腹水(Child C 以上)、腎衰竭目前接受洗腎、中風、或有重大精神疾病之患者。
2. 肝功能異常者 (aminotransferases GOT/GPT > 2.5 倍正常值，總膽紅素 total bilirubin >1.5 倍正常值)，腎功能異常者 (肌酸酐 creatinine >1.25 倍正常值)。
- 3.在進入試驗前二週內有服用其他中草藥的患者。
- 4.排斥中藥或對中藥有潛在過敏症者。

(三)退出試驗的條件:

- 1.患者本身或家屬要求停止試驗。
- 2.發生嚴重毒副反應(CTCAE v3.0 等級 3 以上)，或其他可能威脅生命之狀況。
- 3.受試者於試驗中發生疑似對四物湯過敏之狀況。
- 4.患者未能配合試驗的程序及規定或是未能按時服用藥物。

第二節 研究設計

(一)試驗進程序與步驟

- 1.經由本院醫師於門診或住院接受化學治療的大腸直腸癌患者中，選取符合資格參加本臨床試驗的患者，經詳細解釋後，且經患者及家屬同意參加始加入本試驗。
- 2.將已確定參加的患者收案，採雙盲隨機分配分組；收案當日由臨床試驗助理人員(無涉及治療醫師者)依照電腦亂數表編號，隨機分配將患者區分為實驗組(四物湯)和對照組(無中藥成份之仿科學中藥粉劑)，每組各 25 人(共計 50 位)。
- 3.再由臨床試驗研究人員將患者基本資料、完整之身體評估、問卷及抽血資料收集後做詳實的記錄並建檔。然後依照編號發給第一次藥物

(二週份的藥物量)，並預約下一次評估給藥的時間。

4.本試驗完整的身體評估共做三次，皆由臨床試驗研究人員執行，其項目包括：基本身體評估、藥物毒副作用評估、血液檢驗報告（包括血球數及肝功能、腎功能等）、身心狀況及問卷(SF-36)。除收案時做一次外，在第二次給藥前做第二次，並於第四週服藥結束後預約患者回診再做第三次。

(二)受試者服藥方式

實驗組使用科達製藥之四物湯濃縮散，對照組使用仿科學中藥外觀之澱粉安慰劑(無藥效成份)；兩組都是按三餐飯後佐開水服用，連續四週。

(三)試驗預計收案時間

本試驗預計收案時間為民國 96 年 12 月 1 日至 97 年 11 月 30 日止，共計 12 個月。

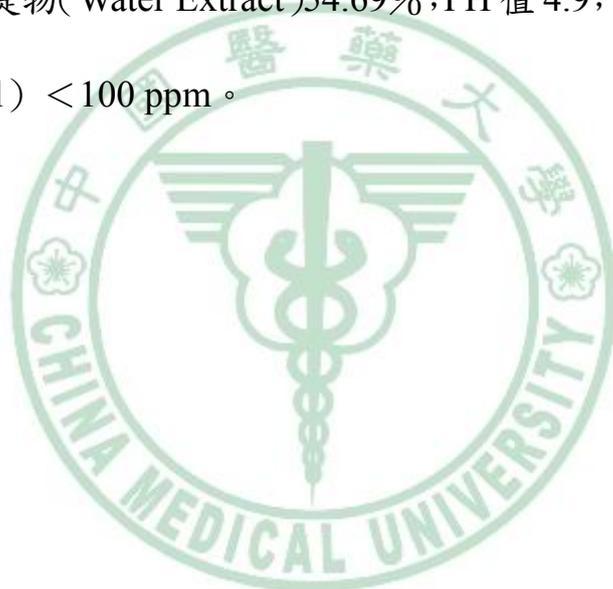
第三節 試驗藥劑的製作、使用劑量及服法

(一)藥劑的製作

1.四物湯科學中藥濃縮散劑

本臨床試驗研究實驗組所使用的中藥方劑為四物湯科學中藥濃縮散劑 (Si Wu Tang Ext.P)，內容組成包括熟地黃、白芍、當歸、川芎，

其內容物比例為每 15.0 公克中含有熟地黃 7.5 g、白芍 7.5 g、當歸 7.5 g、川芎 7.5 g (以上生藥製成浸膏 9.0 g; 生藥與浸膏比例 30.0 : 9.0 = 3.33 : 1), 澱粉 6.0 g 委託科達製藥股份有限公司製作, 藥品批號為 31002602。此藥品通過衛生署藥品許可以及品質檢驗合格, 為灰褐色粉末, 氣香味甜; 乾燥減重 (Loss on Drying) 2.82%; 灰分 (Ash) 5.8%; 酸不溶性灰分 (Acid Insoluble Ash) 2.04%; 稀醇抽提物 (Dilute Alcohol Extract) 54.56%; 水抽提物 (Water Extract) 54.69%; PH 值 4.9; 重金屬含量 (Quality of Heavy Metal) < 100 ppm。



2. 澱粉安慰劑

澱粉安慰劑製造流程

流 程	內 容
澱粉原料	取檢驗合格之澱粉原料開始以下步驟
↓ 秤 量	依訂單數量秤取原料重量。
↓ 噴霧造粒	依處方比例秤取一定重量澱粉，投入造粒機中將焦糖食用色素噴入，進行噴霧乾燥及澱粉著色動作。
↓ 著 色	取科達四君子濃縮散作比對，顏色相近時停止將焦糖食用色素噴入。
↓ 整 粒	去除 40 目以下及 100 目以上篩網目數之粒子。
↓ 包 裝	鋁箔包包裝，每包鋁箔包內容物為 5 g。

(二) 使用劑量及服法

本試驗依照現行各大醫中醫部常規使用方式為標準，使用劑量為每日 15 g，分三次服用。將試驗藥物利用鋁箔包包裝，每包內容物為 5 g 之四物湯濃縮散劑；每次一包於三餐飯後佐溫水服用，連續服用四週。若患者本身需同時服用其他西藥，則必須與中藥服用時間錯開間隔一個小時以避免藥物交互作用。

第四節 評估標準

(一)化學藥物毒副作用的程度方面

本試驗採用國際癌症組織 National Cancer Institutes (NCI) 所制定的化學治療藥物毒性標準 Common Terminology Criteria for Adverse Events 評估表 3.0 版本(CTCAE v3.0)為準則⁴⁸，來評估包括腸胃、神經、血液及骨髓功能方面之毒副反應；來比較中藥治療以前、期間、及以後是否有差異。

(二)生活品質方面

本試驗使用國際認可的身心健康狀況評估表(SF-36)，在簽署由 Dr. John Ware, Jr. 所簽發的使用者同意書 (User Agreement Form) 後，取得長庚大學醫務管理學系盧瑞芬副教授授權使用 SF-36 臺灣版身心健康狀況評估表⁴⁹，針對受訪者身心健康狀態的 8 個面向 (concepts)，分別為身體生理功能(physical functioning)、因生理功能角色受限(role limitation due to physical problems)、身體疼痛 (bodily pain)、一般健康 (general health)、活力 (vitality)、社會功能 (social functioning)、因情緒角色受限 (role limitation due to emotional problems)、心理健康 (mental health) 以及一項自評健康變化 (reported health transition) 作測量。評估的時間點共有二次，分別是在收案後開始服用中藥方劑之前，以及服用中藥方劑四週後評估。

第五節 統計方法

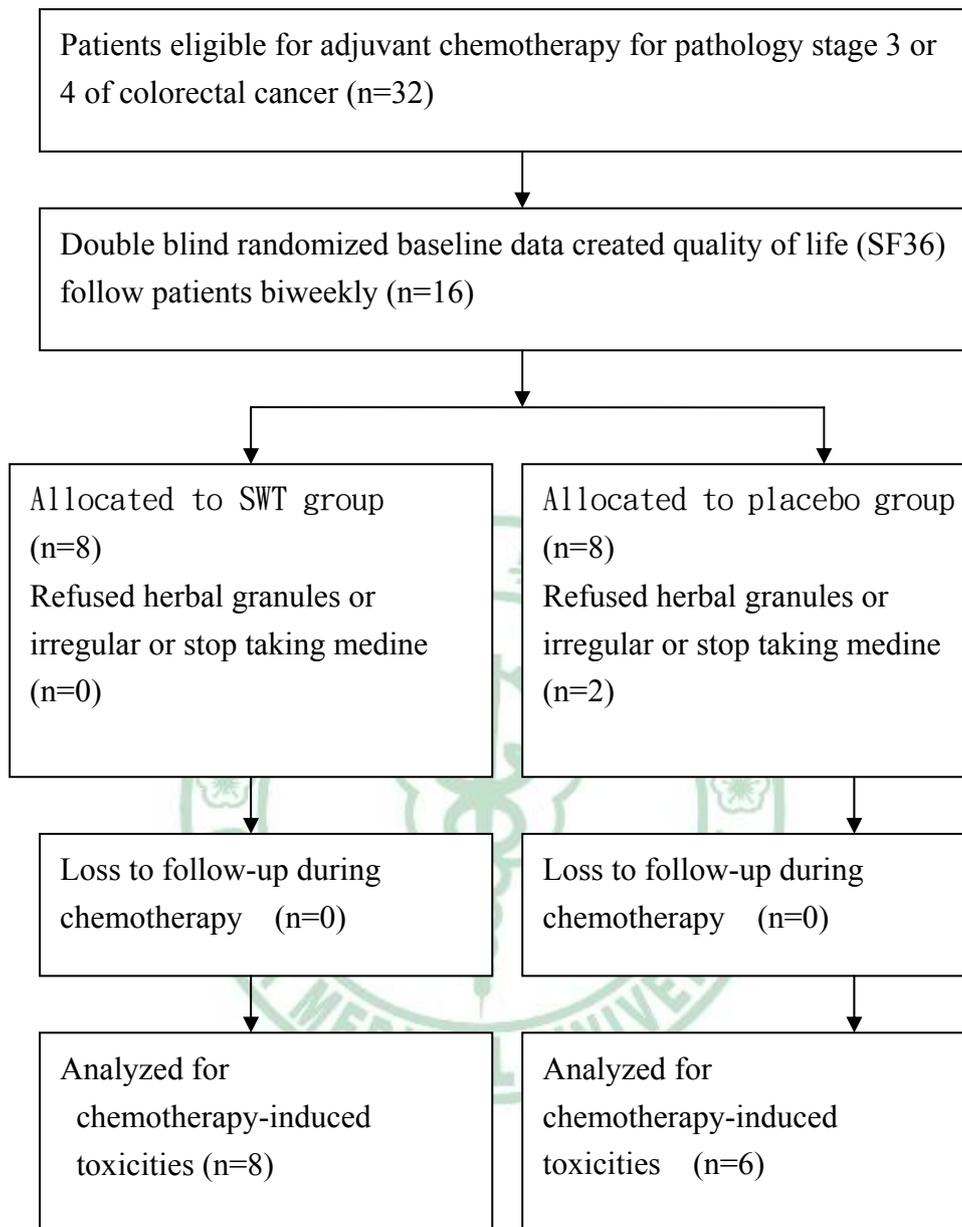
理學檢查、血液、生化等檢驗數據以 $\text{mean} \pm \text{S.D.}$ 表示，兩組間比較使用Student t-test分析。病患之生理心理層面評分兩組差異比較使用Mann-Whitney U test統計分析。p value < 0.05 視為統計上有顯著意義。統計軟體使用的是 the Statistical Package for the Social Science (SPSS® for Windows, release 15.0, SPSS Inc., Chicago, Illinois)。



第四章 結果

自民國 96 年 12 月 1 日至 97 年 05 月 30 日止，總共收錄 32 位符合條件之大腸腸癌術後接受化療的患者；經過詳細解釋並溝通後，留下 18 位願意簽署同意書而加入本臨床試驗。經由雙盲設計分組，採 1:1 之分配，每組各 9 位。其中實驗組（四物湯）有一位患者因不能忍受中藥味道中途退出，對照組（安慰劑）有兩患者在研究期間因未按規定自行中斷用藥而被排除，此外另有一位對照組之患者於試驗期間因故轉至他院，也被排除在本臨床試驗之外。最後兩組總共有 14 位患者全程完成了試驗，並列入化療毒副反應與試驗方劑之療效評估之結果分析，請參照流程圖（flow chart）如圖一。

14 名受試患者男、女各半，年齡範圍從 34 歲到 82 歲，平均年齡是 55 歲。其他基本資料包括身高、體種、體表面積、癌症分期、化學治療藥物種類及劑量、日常體能狀態等數據分析；結果顯示在兩組之間並沒有顯著的差異(詳見表一)。



圖一、臨床試驗收案流程圖

由血液、生化檢驗資料分析，看不出兩組間於服藥前，在基礎線上有任何明顯的區別。而在生化檢驗方面，無論在服藥二週或四週後，兩組間都沒有顯著的差異，在服用藥前後也都沒有出現明顯肝腎功能上的變化(詳見表二、表三)。至於血液檢查方面，似乎服用四物湯組有如預期的出現較好的結果：即與服用安慰劑組比較，四物湯組在白血球數量、血小板、血色素數值上均呈現顯著升高 (詳見表四、表五、表六)。在化學藥物毒副反應症狀方面，試驗結果顯示對照組在服藥前後並無明顯之變化，而實驗組在 Grade 3~4 腸胃道症狀 (包括嘔吐、腹瀉) 個數有減少的情形，在 Grade 1~2 的其他毒性副作用症狀 (包括四肢末梢麻木、粘膜發炎) 似乎也有減少的跡象，但是無統計學上明顯的差異 (詳見表七)。此外，理學檢查方面，試驗結果顯示服用四物湯組的基礎代謝率⁵⁰有減少的趨勢，而服用安慰劑組有相對增加的趨勢，但是不具統計學上的意義。至於生活品質指標方面，在身體生理功能 (PF)、因生理功能角色受限 (RP)、一般健康 (GH)、活力 (VT)、社會功能 (SF)、因情緒角色受限 (RE)、心理健康 (MH) 等 7 個面向 (concepts)，兩組之間沒有明顯差異；唯獨在身體疼痛 (BP) 方面在用藥前、後兩組有所不同，但 p value 未達統計學意義(詳見表八)。

表一 患者基本資料表

	四物湯組 (n=8)	對照組 (n=6)
<u>Gender</u>		
Male	4	3
Female	4	3
<u>Age (years)</u>		
(Mean±SD)	50.9±7.00	60.5±18.14
Range	43-64	34-82
<u>Body Weight (kg)</u>		
(Mean±SD)	61.8±15.95	54.5±12.55
<u>Body Height (cm)</u>		
(Mean±SD)	160.9±11.28	158.5±7.06
<u>BSA (Body surface area)(m²)</u>		
(Mean±SD)	1.6±0.19	1.5±0.19
<u>Cancer stage</u>		
Stage III	0	1
Stage IV	8	5
<u>Chemotherapy Regimen</u>		
Bolus 5-FU	0	1
Modified FOLFOX	2	3
Modified FOLFIRI	5	2
Modified FOLFIRI+Erbitux	1	0
<u>ECOG performance status</u>		
0	5	3
1	3	2
2	0	1

表二 兩週肝腎功能電解質的變化

	Group 1 (N=6)			Group 2 (N=8)			p value
	Mean	±	S.D.	Mean	±	S.D.	
BUN增加	-2.350	±	2.7472	-1.238	±	4.6133	0.611
Cr增加	-0.067	±	0.4033	0.000	±	0.1069	0.951
GOT增加	5.00	±	17.731	0.13	±	4.549	0.645
GPT增加	4.83	±	17.034	6.88	±	14.015	0.810
Na增加	-0.83	±	5.456	0.63	±	2.446	0.511
K增加	-0.167	±	0.4131	.075	±	0.5258	0.392

表三 四週肝腎功能電解質的變化

	Group 1 (N=6)			Group 2 (N=8)			p value
	Mean	±	S.D.	Mean	±	S.D.	
BUN增加	-2.517	±	4.8205	-2.375	±	2.9726	0.947
Cr增加	-.067	±	.3386	.013	±	.1642	0.572
GOT增加	-3.50	±	6.124	3.75	±	15.276	0.297
GPT增加	-5.67	±	9.352	2.25	±	8.908	0.133
Na增加	.67	±	1.633	-.13	±	2.100	0.460
K增加	-.050	±	.5089	-.163	±	.3962	0.649

表四 用藥前後血液數據分析

血液數據項目	Group 1 (N=6) Mean±S.D.			Group 2 (N=8) Mean±S.D.			P value
<u>WBC</u>							
用藥前	7455.00	±	2085.92	5250.00	±	1444.40	0.037*
2週後	6170.00	±	2331.34	5500.00	±	1484.69	0.523
4週後	5730.00	±	1398.54	6700	±	1786.53	0.294
<u>Hb</u>							
用藥前	11.30	±	1.44	11.40	±	1.86	0.915
2週後	10.60	±	1.48	12.09	±	1.73	0.117
4週後	10.10	±	1.59	13.33	±	1.78	0.004*
<u>PLT</u>							
用藥前	268.00	±	29.57	210.00	±	33.87	0.006*
2週後	230.00	±	42.40	228.00	±	40.73	0.930
4週後	232.00	±	32.34	263.00	±	43.87	0.172
<u>PMN</u>							
用藥前	4626.33	±	1338.78	3304.25	±	857.73	0.043*
2週後	3858.50	±	1946.67	3643.13	±	1048.22	0.794
4週後	3637.33	±	953.67	4601.75	±	1293.31	0.151
<u>Lym</u>							
用藥前	1637.33	±	676.96	1379.25	±	427.52	0.398

2週後	1515.83	±	311.80	1220.50	±	299.20	0.098
4週後	1375.17	±	358.32	1293.50	±	318.74	0.661
<u>PMNR</u>							
用藥前	0.619	±	0.0489	0.634	±	0.0344	0.530
2週後	0.605	±	0.0864	0.660	±	0.0466	0.147
4週後	0.634	±	0.0543	0.685	±	0.0198	0.031*
<u>LymR</u>							
用藥前	0.215	±	0.0452	0.269	±	0.0624	0.099
2週後	0.260	±	0.0550	0.230	±	0.0627	0.376
4週後	0.243	±	0.0489	0.195	±	0.0183	0.026*

* p<0.05



表五 兩週血球數的變化

	Group 1 (N=6)			Group 2 (N=8)			P value
	Mean	±	S.D.	Mean	±	S.D.	
WBC增加	-1285.00	±	1147.114	250.00	±	287.253	0.03*
Hb增加	-0.700	±	0.7849	0.688	±	0.2850	0.001*
PLT增加	-38.00	±	14.738	18.00	±	11.174	0.0001*
PMN增加	-767.83	±	1273.886	338.88	±	493.663	0.043*
Lvm增加	-121.50	±	385.039	-158.75	±	338.848	0.851
PMNR增加	-0.014	±	0.0944	0.027	±	0.0741	0.378
LvmR增加	0.045	±	0.0773	-0.038	±	0.0686	0.053

* p<0.05

表六 四週血球數的變化

	Group 1 (N=6)			Group 2 (N=8)			P value
	Mean	±	S.D.	Mean	±	S.D.	
WBC增加	-1725.00	±	986.605	1450.00	±	683.416	0.0001*
Hb增加	-1.200	±	0.6325	1.925	±	.4803	0.0001*
PLT增加	-36.00	±	10.276	53.00	±	16.605	0.0001*
PMN增加	-989.00	±	491.379	1297.50	±	656.056	0.0001*
Lvm增加	-262.17	±	542.750	-85.75	±	422.262	0.506
PMNR增加	0.015	±	0.0250	0.051	±	0.0443	0.101
LvmR增加	0.028	±	0.0547	-0.073	±	0.0637	0.009*

* p<0.05

表 七：化療毒副作用症狀變化

	四物湯組 (n=8)		對照組 (n=6)	
	服藥前	服藥後	服藥前	服藥後
噁心(Nausea)				
Grade 1~2	6	6	4	5
Grade 3~4	2	1	2	1
嘔吐(Vomiting)				
Grade 1~2	3	2	2	2
Grade 3~4	1	0	1	0
腹瀉(Diarrhea)				
Grade 1~2	4	4	1	2
Grade 3~4	1	0	1	0
四肢末梢麻木神經症狀 (Neuropathy)				
Grade 1~2	2	2	2	3
Grade 3~4	0	0	1	0
粘膜發炎潰爛 (Mucositis)				
Grade 3~4	1	0	1	0
皮膚症狀 (Skin acne-like rash)				
Grade 1~2	1	1	0	0
Grade 3~4	0	0	0	0

表八 服藥前後 SF36 評估表變化

8 個面向	實驗組 (四物湯) (n=8)			對照組 (Placebo) (n=6)			p value
	服藥前	服藥後	服藥後 增加分數	服藥前	服藥後	服藥後 增加分數	
身體生理功能 (PF)	85±10.00	87.5±7.07	2.50±4.01	80.8±21.54	84.1±21.31	3.33±2.47	0.652
因生理功能角色受限 (RP)	12.5±35.35	43.7±49.55	31.25±16.19	20.8±40.05	41.6±46.54	20.83±17.58	0.781
身體疼痛 (BP)	83±11.36	94±8.28	11.00±4.55	84.3±12.73	83.3±9.52	-1.00±3.416	0.098
一般健康 (GH)	45±11.01	45.8±13.64	0.875±2.17	46.5±17.25	49.0±14.84	2.50±4.26	0.344
活力 (VT)	52.5±24.49	63.7±15.29	11.25±9.10	55.8±15.62	61.6±15.05	5.83±2.71	0.948
社會功能 (SF)	65.6±20.86	81.2±11.57	15.63±9.67	70.8±15.13	68.7±17.23	-2.08±3.84	0.107
因情緒角色受限 (RE)	58.3±46.29	87.5±35.35	29.17±14.69	61.1±49.06	94.4±13.60	33.33±17.21	0.667
心理健康 (MH)	58.5±17.22	64.5±18.69	6.00±7.60	60.6±11.43	60.6±11.70	0.00±1.03	0.458
生理層面得分 (PCS)	43.8±4.44	46.8±4.45	2.97±1.99	43.9±6.59	45±7.61	1.11±2.51	0.400
心理層面得分 (MCS)	41.8±12.18	48.5±7.36	6.74±4.78	43.8±10.4	47.5±4.88	3.72±2.78	0.948

第五章 討論

就現代病理生理學(pathophysiology)而言，由細胞的觀點上考察，若不能維持內在環境的恆定(homeostasis)，就容易產生病變。中醫治癌的特質是注重調理，不使用猛攻的方式，而講求陰陽平衡、氣血調和以達到養生(不生病)的目的；這種治療方法與前者不謀而合，雖然傳統卻蘊含許多先人智慧結晶的文化價值。四物湯可說是中醫補血的經典方劑，雖然民間使用非常普及，但現代藥理學研究發現；在臨床應用範圍上仍有許多待發展的領域。而近年來使用中藥配合化療治療大腸癌患者的臨床療效，也已經得到許多專家的研究證實；但是使用四物湯配合化療治療大腸癌術後患者的療效，則有賴符合科學精神的臨床試驗加以肯定(譬如 CONSORT：Consolidated Standards of Reporting Trials)⁵¹，才能得到國際間廣大的認同。

本研究就是在此精神下所設計的隨機雙盲對照方式之臨床試驗，選擇接受化療的大腸癌患者，在接受化學藥物治療的同時，隨機服用中藥方劑四物湯或安慰劑四週，觀察治療前後臨床指標、血液生化檢驗、及生活品質指標等，來研究以中西醫結合之治療方式，是否比單純使用西醫之治療方式更好。試驗結果可以看出實驗組之患者在服用四物湯二週、及四週之後，無論是白血球數目、血小板或是血色素、或是多形核

白血球(polymorphonuclear leukocytes, PMN)，都顯著的上升，而且呈現服藥四週後比二週後更顯著的趨勢。與對照組相比較，p value 都 <0.05 ，有統計學上的差異。此結果與之前學者專家們動物試驗之研究，所做的推論是一致的；顯見四物湯的全方位補血作用實不容忽視。然而受限於樣本數的緣故，我們只能說四物湯有助於泛血球性貧血(pancytopenia)之骨髓抑制狀態的恢復；而對大腸癌或其他化學治療之患者是否有療效，則有待進一步研究。

至於在生活品質評估方面，主要是測量受試者的身心健康狀態；包括身體生理功能(PF: physical functioning)、因生理功能角色受限(RP: role limitation due to physical problems)、身體疼痛(BP: bodily pain)、一般健康(GH: general health)、活力(VT: vitality)、社會功能(SF: social functioning)、因情緒角色受限(RE: role limitation due to emotional problems)、心理健康(MH: mental health)等八個面相。結果雖然都不具統計學上的意義，但值的一提的是在身體疼痛(BP)和社會功能(SF)兩個面向，實驗組在使用四物湯後進步幅度頗為明顯，反之對照組卻呈現退步的跡象(詳見表七)。這樣的結果是否意味著四物湯可能有助於改善身體疼痛(BP)及社會功能(SF)，但因受限於樣本數的關係，統計結果或許失真；而採用 SF-36 身心健康狀況評估表(臺灣版)是否真正對應化療患者毒副反應症狀的嚴重程度，可以藉以作為療效評估的採計方式則有待

進一步研究。

此外據專家研究發現癌症病患隨著陰虛症狀的加重，其自律神經整體功能顯著下降，但基礎代謝率反而上升⁵²。四物湯是否可以改善陰虛症狀及調整自律神經功能與基礎代謝率，值得進一步探討。但是由於受限於本試驗之樣本數的關係，尚不足以做作出有力之推論；因此期待將來能有更多可被接受的臨床佐證，來做進一步四物湯的功效評估與探討。



第六章 結論

合併使用中藥方劑四物湯於大腸癌術後化療患者，確實可以改善血色素不足、白血球數目減少、血小板低下等血虛、陰虛狀態；應用於臨床，來輔助治療化療所引起的毒副反應，以達到提升患者生活品質的目標，是一個可行的方案。



參考文獻

- 1.衛生署國民健康局：93 年及 94 年癌症登記報告。2007
- 2.黃盈翔等：家庭醫學，台灣家庭醫學醫學會編印，第三版，台北 2006;32:pp.553-559.
- 3.丁志音：是誰使用了非西醫的補充與另類療法？社會人口特質的無區隔性與健康需求的作用。台灣衛誌 2003;22:155-66.
4. Richardson MA, Sanders T, Palmer JL, Greisinger A, Singletary SE. Complementary/Alternative Medicine Use in a Comprehensive Cancer Center and the Implications for Oncology. *Journal of Clinical Oncology* 2000;18(6):2505-2514.
- 5.Midgley RS, Kerr DJ. ABC of colorectal cancer: adjuvant therapy. *BMJ* 2000;321(11):1208-1211.
- 6.孫曉波、徐惠波：現代方劑藥理與臨床，天津科技翻譯出版公司，天津 2005;2:pp.467-469.
- 7.Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL. Harrison's Principles of Internal Medicine. In: Gastrointestinal tract cancer, Eds Mayer JR, McGraw-Hill Companies, Inc., New York 1998;pp.576.
- 8.Wolpin BM, Meyerhardt JA, Mamon HJ, Mayer RJ. Adjuvant treatment of colorectal cancer. *A Cancer Journal for Clinicians* 2007;57:168-185.
9. Meyerhardt JA, Mayer RJ. Systemic therapy for colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2005; 352(5):476-487.
- 10.Veronese ML, O'Dwyer, PJ. Monoclonal antibodies in the treatment of colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2004; 40:1292-1301.
- 11.Arber N, Levin B. Chemoprevention of colorectal neoplasia: the potential for personalized medicine. *Gastroenterology.* 2008 ;134(4):1224-37.
12. Funaioli C, Longobardi C, Martoni AA. The impact of chemotherapy on

- overall survival and quality of life of patients with metastatic colorectal cancer: a review of phase III trials. *J Chemother.* 2008 ;20(1):14-27.
13. Claire K, Jim C. Chemotherapy in metastatic colorectal cancer. *Surg Oncol.* 2007 ; 16, 65–70.
14. de Gramont A, Figuer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, Boni C, Cortes-Funes H, Cervantes A, Freyer G, Papamichael D, Le Bail N, Louvet C, Hendler D, de Braud F, Wilson C, Morvan F, Bonetti A. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2000 ;18(16):2938–47.
15. Ychou M, Douillard JY, Rougier P, Adenis A, Mousseau M, Dufour P, Wendling JL, Burki F, Mignard D, Marty M. Randomized comparison of prophylactic antidiarrheal treatment versus no prophylactic antidiarrheal treatment in patients receiving CPT-11 (irinotecan) for advanced 5-FU resistant colorectal cancer: an open-label multicenter phase II study. *Am J Clin Oncol.* 2000 ;23(2):143-8.
- 16.毛喜蓮、黃梅：健脾益氣方藥減輕腸癌術後化療不良反應的臨床觀察。山東中醫藥大學學報 2005;29(2):128-129.
- 17.楊民：中醫與社區醫療的有機結合。中華中醫藥學刊 2006;24(1);114-115.
- 18.羅雪冰、李良、劉南梅、馮獻斌:扶正抗癌湯治療乳腺癌術後療效觀察。遼寧中醫雜誌 2007;34(9):1288-1289.
- 19.陳銳深：現代中醫腫瘤學，人民衛生出版社，北京 2003;pp.520.
- 20.沈丕安：現代中醫免疫病，人民衛生出版社，北京 2003;12:pp.702.
- 21.郝迎旭、黃金昶：化療藥物所致免疫抑制的中西醫結合防治。中級醫刊 1998;33(11):6-9.

- 22.潘啟超、胥彬：腫瘤藥理學與化學治療學，第2版，河南科技大學出版社，鄭州 2000;pp.315.
- 23 尤建良、周留勇：抗癌轉移趙氏微調三號合劑的臨床及實驗研究。中華中西醫雜誌 2003；22(4):398-399
- 24.曲愛兵、張曉麗：扶正中藥在中西醫綜合治療中的增效作用。遼寧醫學雜誌 2004;18(5):278-279
- 25.毛喜蓮、黃梅：健脾益氣方藥減輕腸癌術後化療不良反應的臨床觀察。山東中醫藥大學學報 2005；29(2)：128-129
- 26.胡愛民、解傳勇、黎治平：中藥聯合化療治療晚期大腸癌的療效觀察。實用癌症雜誌 2006;21(1):74-76
- 27.許濟群：方劑學，第五版，上海科技出版社，上海 1985;pp.89-90.
- 28.Siegel I, Tian LL, Gleicher N. The red cell immune system. Lancet. 1981;2(8246):556-559.
- 29.馬增春、高月、劉永學：四物湯對 γ 射線照射致血虛證小鼠造血細胞作用的研究。中國實驗方劑學雜誌 2001;7(3):41.
- 30.梁毅、陳志雄、邱和明：活髓片與四物湯對再生障礙性貧血小鼠骨髓基質細胞的影響比較。中國中西醫結合急救雜誌 2002;9(6):327-330.
- 31.陳素紅、呂圭源、高建莉、壽旗揚、朱蘊瑋：復方決明對大鼠血液流變學的影響。中藥藥理與臨床 2003;19(6):40-41.
- 32.陳志偉、祝彼得、許惠玉、劉曾敏、陳杏花、秦建：四物湯配方顆粒

- 與四物湯對骨髓抑制小鼠造血損傷恢復作用的比較研究。現代預防醫學 2007;34(16)3058-3062.
- 33.鄧春雷、廖春梅：四物湯對體外血栓形成的影響。湖南醫學高等專科學校學報 2001;3(1)36-38.
- 34.鄧春雷、陳熙：四物湯對血管內皮細胞分泌組織因子及其抑製物的影響。南華大學學報(醫學版) 2001;29(2):120-121.
- 35.彭欣、秦林、鄧華亮、徐雲芳、苗瑜李：四物湯對血虛模型大鼠血流變和凝血功能的影響。山東中醫藥大學學報 2008;32(2):163-165.
- 36.章亭、譚允育、潘彥舒：四物湯對紅細胞免疫、骨髓幹細胞增殖能力的影響。北京中醫藥大學學報 2000;23(1)36-38.
- 37.譚洪玲、高月、馬增春：四物湯刺激 Peyer's Patch 促進骨髓造血研究。中藥藥理與臨床 2001;17(2):1-3.
- 38.楊嵐，陳為：四物湯對血虛小鼠紅細胞膜 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 的影響。海南醫學院學報 2003;9(1):10-12.
- 39.譚詩生、姜桂林：四物湯對惡性腫瘤放療增敏減毒作用的觀察。貴陽中醫學院學報 1997;19(2):28.
- 40.陳玉春、王碧英：四物湯刺激淋巴細胞 $^3\text{H-TdR}$ 攝入及分泌 IL-2。福建中醫學院學報 1999;9(2):34-38.
- 41.金衛、晏菊姣：古方四物湯的藥理研究進展。廣東藥學

- 2004;14(1):64-67.
42. 劉榮敏、程佳、楊祖貽：四物湯對小鼠外周血白細胞保護作用的實驗研究。四川省腫瘤防治 2005;18(1):10-11.
43. 范啟蘭、康光忠、葉金花、賴日勇、甘祝軍、許春鵬：四物湯對貧血小鼠腎促紅細胞生成素基因表達的影響。中國臨床康復 2005;9(30):168-169.
44. 張文平、陳惠群、曾雪英、張文為：四物湯對環磷酸酰胺所致貧血小鼠紅細胞免疫功能的影響。贛南醫學院學報 2006;26(1):3-4.
45. 孫在典、張愛琴：複方四物湯合化療治療晚期大腸癌 48 例。浙江中醫雜誌 2005;6:250.
46. 楊海燕、童彩玲、黃梅：桃紅四物湯配合新輔助化療治療瘀血內阻型乳腺癌的臨床研究。現代中醫學雜誌 2007;16(10):1327-1328.
47. http://www.ecog.org/general/perf_stat.html
48. Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 3.0, Glossary of Terms, National Institutes of Health, National Cancer Institute, <http://ctep.cancer.gov/>
49. <http://sf36.cgu.edu.tw/index.htm>
50. Gale AM, Gale CH. Estimation of basal metabolic rate. Lancet 1931;1:1287.
51. Moher D, Schulz KF, Altman DG; CONSORT GROUP (Consolidated Standards of Reporting Trials). The CONSORT Statement: Revised Recommendations for Improving the Quality of Reports of Parallel-Group Randomized Trials, Ann Intern Med. 2001;134(8):657-662.
52. 陳明豐：2008 年度中西整合醫學會年度學術研討會論文集，中華民國

國中西整合醫學會，台北 2008;pp.45-49.



附錄一 彰化基督教醫院人體試驗委員會同意臨床試驗證明書



135 Nan-Hsiao Street, Changhua 500, TAIWAN
Tel :886-4-723-8595 ext.1362
E-mail:d9065@cch.org.tw
財團法人彰化基督教醫院

500 彰化市南校街 135 號
聯絡人：施桂雲
電話：(04)723-8595 轉 4077
E-mail: d9065@cch.org.tw

同意臨床試驗證明書

查計畫主持人：尤昭傑 / 協同主持人：陳宏彰、羅綸謙 主持「以中藥方劑(四君子湯和四物湯)對大腸直腸癌化學治療輔助療效的臨床研究」新案 (070908)，經本會審查通過，特此證明。有效期限至西元 2008 年 12 月 05 日，且應接受本會之監督，同意臨床試驗證明書編號：CCH : 070908

後續定期追蹤之程序及要求：

1. 期中報告：應於西元 2008 年 10 月 05 日前繳交期中報告。核准有效期限屆滿，若尚未通過期中報告追蹤審查，不得繼續試驗。
2. 結案報告：試驗完成後，應將執行情形及結果以書面報告本會核備。

人體試驗委員會
主任委員
郭守仁

西 元 2 0 0 7 年 1 2 月 0 6 日

Protocol Title : Clinical studies on the alternative effect of Chinese herb formula (SHY JIUN TZYY TANG and SHY WUH TANG) in treating Colorectal cancer patient with chemotherapy.

Protocol No : 070908

Protocol Version Date : 3.0 Nov 30, 2007

Informed Consent Version Date : 3.0 Nov 30, 2007

Case Report Form Version Date : 2.0 Oct 15, 2007

Principle Investigator(s) : Jau-Jie You

Co_Investigator(s) : Hung-chang Chen, Lun-Chien Lo

CCH : 070908

The Institutional Review Board of the Changhua Christian Hospital has reviewed the above documents and approved the study on Dec 06, 2007. This approval is valid till Dec 05, 2008. The Institutional Review Board of the Changhua Christian Hospital reserves the right to monitor the study.

IRB用印：



Sincerely Yours
Shou-Jen Kuo, M.D.
Chairman
Institutional Review Board,
Changhua Christian Hospital, Taiwan

Dec 06, 2007
(signature, date)

本會組織與執行皆符合 ICH-GCP
The Institutional Review Board performs its functions according to written
Operating procedures and complies with GCP and with the applicable regulatory requirements.



財團法人醫學研究倫理基金會
Medical Research Ethics Foundation

證書編號：主01042

考試及格證書

茲證明吳三源君(身分證字號*****4514)參加衛生署委託「財團法人醫學研究倫理基金會」舉辦「提升醫療機構人體試驗委員會倫理審查品質訓練計畫」(計畫編號：96B6077)內之「人體試驗主持人」考試及格

2007年12月31日

郭英朝

計畫主持人

何曉通

基金會董事長

附錄三 藥品檢驗紀錄表

KO DA PHARMACEUTICAL CO., LTD.
 No. 20-1, Industrial 3rd Road,
 Ping-Cheng City, Tao-Yuan County,
 Taiwan R.O.C.
 http://www.koda.com.tw
 E-mail:koda@koda.com.tw



科達製藥股份有限公司
 地址 / 桃園縣平鎮工業區工業三路20-1號
 TEL / (886)-3-4696105(6線)
 FAX / (886)-3-4690546

檢驗紀錄表

Certificate of Analysis

製品名 Name of Product	四物湯 濃縮散 Si Wu Tang Ext.P	批號 Lot. No	31002 603	保存期限 Exp.Date	11.22.2010
檢驗項目 Examination Items	判定基準 Base of Judge	檢驗成績 Examination result			
性狀 Description	灰褐色粉末，氣香，味甜。 Gray-brown powder, taste sweet with good odor.	灰褐色粉末，氣香，味甜。 Gray-brown powder, taste sweet with good odor.			
乾燥減重 Loss on Drying	Below 8 %	2.82 %			
灰分 Ash	Below 7 %	5.8 %			
酸不溶性灰分 Acid Insoluble Ash	Below 3 %	2.04 %			
稀醇抽提物 Dilute Alcohol Extract	Up to 46 %	54.56 %			
水抽提物 Water Extract	Up to 50 %	54.69 %			
pH值 pH Value	pH值 4 ~ 6	4.9			
重金屬含量 Quantity of Heavy Metal	<100ppm	Pass			
	T.L.C 鑑別 Examination of T.L.C	Positive			
判定 Judge		品管負責人 Director of Q.C.			

附錄四 患者毒副作用評估表

彰化基督教醫院大腸直腸外科化學治療患者毒副作用評估

Toxicity	Grade	Comment
Gastrointestinal		
Diarrhea		
Nausea		
Vomiting		
Mucositis		
Neuropathy		
Peripheral Neuropathy		
Neuropathy: Motor and Sensory		
Nail disorder		
Blood/Bone marrow		
Leukopenia		
Neutropenia		
Thrombocytopenia		
Hemoglobin		
Other Adverse Events		
Allergic/hypersensitivity		
Skin reaction		
Acne-like rash		
Dyspnea		
Date blood sample: ____ / ____ / ____ (dd/mm/yyyy)		
WBC: ____ × 10 ³ / μL; Neutrophils: ____ × 10 ³ / μL		
Hb: ____ g/dL; Lymphocyte: ____ × 10 ³ / μL		
Platelat: ____ × 10 ³ / μL		
B.U.N: ____ mg/dL; Creatinine: ____ mg/dL		
Bilirubin D: ____ mg/dL; Bilirubin T: ____ mg/dL		
GOT(AST): ____ U/L; GPT(ALT): ____ U/L		
Na: ____ meq/L; K: ____ meq/L; Ca: ____ meq/L		
Investigator's Signature: _____		
Date: ____ / ____ / ____ (dd/mm/yyyy)		

Abstract

Colorectal cancer is a common disease in the West. According to the last report in Taiwan, it is the second of cancer mortality, and the age of cancer patients has been decreasing year by year. It has been the hot subjects of our health. The main treatment of colorectal cancer is surgery, and then treated with chemotherapy to prevent recurrent or metastasis. But the drugs of chemotherapy do not have high selective specificity. These drugs damage the normal cells and cause injuries at the same time when destroy the cancer cells. The side effects affected the life quality of these patients.

Si Wu Tang has improvement of the blood counts and bone marrow function, and it can also decreased the toxicity of chemotherapy in the Traditional Chinese Medical Therapy. In our study, the colorectal cancer patients treated with chemotherapy was enrolled, and double-blindly divided to Si Wu Tang group and placebo group and drugs were taken for 4 weeks. We recorded the toxicity, laboratory datum and evaluated the life quality of the patients by SF-36.

There were 14 patients in this study, 7 is male and the other 7 is female. The average age is 55 year-old(from 34 to 82 year-old In the aspect of blood counts(including white blood count, hemoglobin, and platelet) variation, there was significant statistically difference($p < 0.05$) in both groups at second week and fourth week. In the aspect of hepatic and renal function, there was no significant statistically difference in both groups. In the life quality of patient, there was also no significant statistically difference in both groups. But, does by the SF-36 questionnaire to evaluate the life quality of the patient in this study be suitable or not? that is still controversial. Anyway in our study, improvement of bone marrow function by using Si Wu Tang that was demonstrated and compactable with animal mode researches. We believed that the Si Wu Tang can decreased the bone marrow destroy and improved the function recovery in colorectal cancer patients accepting chemotherapy.

Key words : Colorectal cancer 、 Chemotherapy 、 Si Wu Tang

致謝

畢業了！兩年說短不短，說長也不長，尤其面臨時間壓力時，而畢業論文研究主題相關的臨床試驗之人體試驗同意書仍然卡在「人體試驗委員會」那關；遲遲還不下來，那種煎熬實非筆墨所能形容阿！

幸蒙所長不棄，找來柯道維醫師(David)，採用共同研究的雙子星計畫，才讓此篇論文得以誕生；尤其共同研究伙伴 David 兩年來的切磋討論與資料提供給予莫大的益助，否則以我區區一個基層的開業醫師，莫說研究癌症與中醫為主題的臨床試驗，光是簡單一點的人體試驗，恐怕就很難獨力完成！

老實說被時間追著跑的日子並不好受，感謝陳永祥與林維勇兩位助理教授在學習過程中諸多鼓勵；尤其陳老師在論文寫作上的不吝指導，以及宙晃學長在統計分析、圖表製作與排版上的幫忙，才讓本篇論文得以付梓，致上由衷感謝。

此外本論文能順利完成，指導教授陳汶吉所長居功最偉；對於研究的方向、觀念的啟發、醫學研究架構的匡正，甚至英文語法的措詞他都能巨細彌遺不厭其煩的予以教導，於此獻上最深的敬意與謝意。

最後，特將本文獻給我的愛妻郭品君醫師，感謝她的成全與包容，一肩挑起門診的重擔，又能無怨無悔的照顧我們一家；讓我無後顧之憂，得以專注於課業的研究，願以此與之共享。