

中國醫藥大學中西醫結合研究所碩士論文

編號：GIIM-99-9653

指導教授：羅婉瑜 副教授

共同指導教授：黃春明 副教授

論文題目

轉移性大腸直腸癌化學治療患者以中藥方劑

(MB-6)作為輔助治療的隨機雙盲臨床研究

Randomized control double-blind trial on the alternative effects of Chinese herbal formula (MB-6) in metastatic colorectal cancer patients treated with chemotherapy

研究生：陳宏彰

中華民國一百年七月二十九日

# 目 錄

目 錄	I
表目錄	III
圖目錄	III
致謝	V
中文摘要	VI
第一章 前言	1
第二章 文獻探討	4
第一節 大腸直腸癌化學治療引發毒副作用的探討及臨床治療研究	4
第二節 化學治療所引發毒副作用之現代中醫輔助療法	9
第三節 MB-6(六味複方精華)的中醫研究及應用	12
第三章 材料與方法	15
第一節 研究對象	15
第二節 研究設計、試驗方法、程序與相關檢驗	19
第三節 評估方式	23
第四節 統計分析	25
1.1 網路模式及架構	25
1.2 網路模式之評估	29
第四章 結果	30
1.1 資料蒐集概況	32

1.2 模式建立-----	36
1.3 類神經網路敏感度分析-----	41
第五章 討論 -----	51
第六章 結論 -----	55
參考文獻 -----	56
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-----	65
附錄二 彰化基督教醫院臨床試驗受試者同意書-----	66
附錄三 行政院衛生署藥品臨床試驗計畫許可函-----	76
附錄四 患者毒副作用評估表-----	78
附錄五 SF-36 臺灣版身心健康狀況評估表-----	81
英文摘要-----	85
個人簡歷-----	88



## 表目錄

表格一：試驗流程簡表-----	22
表格二：各參數與 Target lesion measure 相關性分析-----	33
表格三：模式輸入及輸出資料說明-----	38
表格四：模式輸入輸出結構特性-----	39
表格五：模式相關係數與 RMSE -----	39
表格六：各輸入參數敏感分析-----	42
表格七：患者基本資料表-----	46
表格八：服用中藥方劑前後血球數的變化統計結果-----	47
表格九：服用中藥方劑前後肝腎功能電解質的變化統計結果-----	48
表格十：化學治療產生的毒副作用評估-----	49
表格十一：服用中藥方劑前後台灣版 SF-36 評估表分-----	50

## 圖目錄

圖 1：RBFNN 架構-----	28
圖 2：臨床試驗收案流程圖-----	31
圖 3：各參數與 Target lesion measure 之關聯性分析-----	34
圖 3：各參數與 Target lesion measure 之關聯性分析(續)-----	35
圖 4：神經網路建構模式架構-----	37
圖 5：模式訓練階段之準確性-----	40



## 致 謝

自中醫系畢業投入臨床醫療至今已十餘年，感謝中西醫結合研究所及陳汶吉所長，讓我有幸能再次回到校園，進入中西醫結合與臨床試驗研究的領域。研究所生涯轉眼即將結束，學習過程中受到許多的指導幫忙和鼓勵，讓我受益良多。首先特別感謝我的指導教授羅婉瑜副教授及黃春明副教授，於繁忙的臨床工作與研究及教學之餘，仍花費心力提供寶貴意見並悉心指導，使研究得以順利完成。同時也感謝陳汶吉所長，在研究難產時上指點迷津、循循善誘，更不時分享許多待人處世的人生經驗與治學態度，讓我倍感受用，在此表達學生誠摯謝意。此外要感謝中國醫藥大學外科部長陳自諒醫師，有他的鼓勵與支持，我才得以進入研究所的殿堂。

感謝中西醫結合研究所所有老師教授們平日於課業與研究上的悉心指導與諄諄教誨，讓我得以一窺中西醫學結合研究之堂奧。也感謝彰化基督教醫院大腸直腸外的同仁：黃燈明主任、尤昭傑醫師、林倉祺醫師、黃玄遠醫師、林慧惠護理師、紀佩蓉護理師及臨床試驗中心的鐘金鳳專員在這段時間的協助與體諒，讓我可以無後顧之憂順利完成論文學位。

最後，感謝一直在背後支持與鼓勵我的母親與家人們，你們無私的支持與鼓勵，我永遠銘記在心

## 中文摘要

### 研究背景：

根據中央健保局統計，2009 年台灣化學治療為所有癌症死亡率的第三名，更是癌症發生率第一位，僅次於肺癌及肝癌。大腸直腸癌的主要治療方式以手術為主，但部份患者在手術後仍須接受化學治療，以期達到預防癌細胞復發或轉移，進而延長存活率。目前化學治療主要是針對第三期（Stage III）以及部分第二期（Stage II）有高復發風險的患者族群投予輔助性化學治療（adjuvant chemotherapy），針對第四期（Stage IV）的患者則是給予緩解性化學治療（paliative chemotherapy）或併用標靶治療（target therapy）。然而目前化學治療藥物最為人詬病的是，缺乏特異選擇性，在破壞癌細胞同時也對正常細胞造成損傷，產生噁心、嘔吐、食慾不振甚至掉髮等嚴重的副作用，使自體免疫功能下降，影響患者生活品質。

本計劃的目的是，針對第四期轉移性大腸直腸癌接受化學治療的患者，在不影響正常癌症治療的原則下，給予患者輔助中藥方劑，藉由中藥調理的功能，減輕大腸直腸癌患者因為接受化學治療引發的一連串身體不適症狀。



研究方法：

將第四期轉移性大腸直腸癌接受化學治療的患者，使用隨機雙盲的方式分為實驗組（MB-6）和對照組（Placebo），在服用藥物前、第二週、第四週做患者評估，評估項目包括血球檢驗、肝腎功能、化學治療藥物毒性副作用等級（Common Terminology Criteria for Adverse Events），轉移部位腫瘤大小，將所得結果做統計分析。

研究結果：

最後確定實驗組有 5 位患者、對照組有 5 位患者完成此臨床試驗。轉移性大腸直腸癌經化學治療佐以中藥方劑 MB-6 後，轉移部位的腫瘤與各檢驗因子間之關係為複雜的非線性關係，較難以一般定律或序率模式建構其間之關係，然此一複雜之非線性關係可由一系列之非線性函數以線性方式組合而成，而 RBFNN 具有此功能。本計畫利用 RBFNN 建構大腸直腸癌轉移部位經化學治療佐以中藥方劑 MB-6 後，與各檢測因子間之關係。RBFNN 均能有效的捕捉癌細胞與各檢測因子間的變化趨勢。

初步結果在血液學、肝腎功能以及電解質等項目，初步並沒有統計學上顯著的差異性。在針對化學治療產生的毒副作用評估部分，可以看到實驗組與對照組在 Grade 3~4 患者個數有減少的情形，實驗組在 Grade



1~2 的毒副作用患者有減少但對照組則無，但二者無統計學上差異。可以確定的是對患者的心理健康與心理層面功能都有正向顯著的提升。

結論：

運用中藥方劑（MB-6）在轉移性大腸直腸癌接受化學治療的患者身上，以期達到輔助治療降低化學治療藥物毒副作用，提升患者生活品質的目標，在目前的臨床研究已經有了部份初步正面的收獲和意義。初步結果在血液學、肝腎功能以及電解質等項目，初步並沒有統計學上顯著的差異性。可以確定的是對患者的心理健康與心理層面功能都有正向顯著的提升。

臨床上雖然無法證實能降低化學治療藥物毒副作用，但是提升了患者的心理健康與心理層面功能，使患者能更正向的接受治療，延長治療的次數及更能忍受化學治療所帶來的不適，對整體治療無疑的是一大利多，也達到中藥方劑輔助化學治療的目的。

但是 MB-6 屬於複方中藥方劑，因此其中含有的成分種類繁多，而且真正有效的藥理機轉也尚未釐清，假以時日將其中的成份純化，進行更多更大型嚴謹的臨床試驗來，方能更確實的證明其功效。

## 第一章 前言

隨著生活及飲食方式西方化，台灣大腸直腸癌病患逐年增加。根據中央健保局統計，2009年台灣大腸直腸癌為所有癌症死亡率的第三名，更是癌症發生率第一位，僅次於肺癌及肝癌<sup>1</sup>。大腸直腸癌的主要治療方式以手術為主<sup>2</sup>，患者若能早期發現並及早接受治療，治癒率相當高<sup>3</sup>，但部份患者在手術後仍須接受化學治療，以期達到預防癌細胞復發或轉移，進而延長存活率。目前化學治療主要是針對第三期（Stage III）以及部分第二期（Stage II）有高復發風險的患者族群投予輔助性化學治療（adjuvant chemotherapy），針對第四期（Stage IV）的患者則是給予緩解性化學治療（palliative chemotherapy）或併用標靶治療（target therapy）、根據文獻的統計資料，這類患者接受化學治療後可以降低40%的腫瘤復發率以及33%的死亡率<sup>4,5</sup>。然而目前化學治療藥物最為人詬病的是，缺乏特異選擇性，在破壞癌細胞同時也對正常細胞造成損傷，產生噁心、嘔吐、食慾不振甚至掉髮等嚴重的副作用，使自體免疫功能下降，影響患者生活品質<sup>4</sup>。

在過去35年間大腸直腸癌化學治療藥物以5-氟尿嘧啶（5-fluorouracil, 5-FU）為主幹，其作用機轉為抑制去氧核糖核酸的

生成。近幾年又陸續發展出「樂鉑」(Oxaliplatin)，其作用機轉為阻斷 DNA 的合成。以及「抗癌妥」(Campto; CPT-11; Irinotecan)，其作用機轉為抑制去氧核糖核酸異構物。以及許多的標靶治療 (target therapy) 藥物。常見的毒性副作用包括：發燒、噁心、嘔吐、腹瀉、骨髓抑制 (血球數下降)、四肢末稍麻木循環差 (neuropathy; Palmar-plantar syndrome) 等，患者常會因為藥物毒副作用引起的症狀而降低生活品質，甚至引發危害生命的併發症。目前針對這類的情形，在西醫的正規治療方法仍以症狀治療及預防為主，給予止吐藥、止瀉藥、預防性抗生素，或是在謹慎評估下，必要時減低化學治療劑量甚至停藥，來達到緩和病情的目的，以免造成嚴重的併發症。

臨床上使用中醫藥來治療改善患者的不適、提升治療效果以及順利完成化學治療，是中西醫藥結合使用的良好合作模式。近年來，世界衛生組織 (World Health Organization, WHO) 致力於研究利用中醫藥、針灸或其他傳統療法 (traditional medicine) 用來輔助現代西方醫學治療方式 (complementary and alternative medicine, CAM)，而在過去許多的治療經驗中也已獲得相當不錯的療效。研究報告指出，有接近 49% 的癌症患者接觸並使用輔助療法，其中有 30~47% 的癌患者嘗試使用中醫藥來治療疾病或是促進提昇生活品質<sup>6</sup>；甚至有些研究報告中指出：有 42% 的大腸直腸癌患者使用中醫藥來治療疾病，而非只是緩解

化學治療的副作用<sup>7,8,9</sup>。

惡性腫瘤的病機是以虛為本，而以氣滯、血瘀、痰凝、毒聚為標。惡性腫瘤患者以其衰弱之軀承受化療，必然導致正氣更衰。化療藥物屬於中藥的苦寒類藥物，其剋伐人體先後天之本而引起噁心嘔吐，血球數下降及機體免疫力。因此，惡性腫瘤經過手術或化療後的病機當以虛為本。大腸直腸癌患者術後處於“邪去正衰”。手術造成「氣血不足」損傷。氣虛則無力載血行血，最終導致氣虛血虛。因此治療方向應以補氣生血為主目前已經有許多的研究已證實部分的中藥方劑可以改善體質，益氣養血<sup>8</sup>。

本研究目的在結合中醫藥的治療，在不影響標準癌症治療的方針下，給予患者中藥方劑作為輔助治療，評估藉由中藥調理的臨床功效，降低大腸直腸癌化學治療藥物的毒副作用，以期達到提升患者生活品質，預防或減低因為化學治療所導致的毒副作用影響，甚至提升化學治療藥物效果。如本研究於臨床上有顯著的意義，將對中西醫藥結合運用於大腸直腸癌化學治療，提參考佐證和方向。



## 第二章 文獻探討

### 第一節 大腸直腸癌化學治療引發毒副作用的探討及臨床治療研究

經過多年的試煉，一直至 1980 年代晚期，化學治療在大腸直腸癌的治療中所扮演的角色才被確認。1989 年 North Central Cancer Treatment Group (NCCTG)發表大腸直腸癌術後第二期與第三期的患者，使用 5-FU 加上 levamisole，比沒有接受化學治療的患者有較低的復發率 (recurrent rate) 和死亡率 (overall death rate)<sup>10,11</sup> 之後，許多的大型研究陸續的發表證實以 5-FU 為主幹的化學治療藥物配伍，確實能降低癌症的復發轉移及延長患者的存活率。之後更陸續發展針對轉移性大腸直腸癌患者的藥物，如「樂鉑」(Oxaliplatin) 或「抗癌妥」(Campto; CPT-11; Irinotecan)，或是最新的生物製劑標靶免疫治療藥物「爾必得舒」(Erbix) 以及「癌思停」(Avastin) 等新藥<sup>12</sup>，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)。

5-FU 是尿嘧啶 5 位的氫被氟取代的衍生物，是抗嘧啶藥。其主要的抗癌作用機轉，係其代謝物 FdUMP 可與胸苷酸合成酶 (thymidylate synthase) 結合並抑制其作用，使胸苷酸無法合成，而影響癌細胞 DNA

之製造。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，而具抗腫瘤效用。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 的作用，加強 5-FU 的抗癌效果。

5-FU 的副作用依用法不同而異。低劑量 (500 mg/m<sup>2</sup>/5~10 mins) 短時間內迅速給予的用法會造成骨髓抑制、血球降低、口腔黏膜發炎等副作用；而採高劑量 (1200 mg/m<sup>2</sup>/24 hrs) 24 小時連續滴注的方式，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<sup>13,14,15</sup>。

Campto 成分名為 irinotecan hydrochloride，是由中國的植物喜樹 (*Camptotheca acuminata* tree) 分離出之喜樹鹼 (camptothecin) 經半合成反應製造出來的一種生物鹼，即為喜樹鹼之半合成衍生物，作用於 DNA 的第一型定位異構轉化酶 (topoisomerase-1) 之專一性抑制劑的抗腫瘤藥物。在細胞複製過程中，topoisomerase-1 會和緊密纏繞的 DNA 雙股結合，允許其中一股斷裂。然後 DNA 解開，斷裂的單股被修復，topoisomerase-1 下降，複製分岔繼續做下去。Topoisomerase-1 可以

促進 DNA 的複製和轉錄，而 Irinotecan 之抗腫瘤機轉是與 topoisomerase-1 結合，抑制去氧核糖核酸 A 之 topoisomerase-1，誘導單股 DNA 產生缺陷，導致 DNA 無法複製，造成細胞死亡而使腫瘤縮小。主要針對細胞週期的 S 期。Campto 比喜樹鹼更具水溶性，且毒性較低，安全範圍較廣，主要由肝臟代謝<sup>16</sup>。

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<sup>15,16</sup>。

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，特徵為末梢感覺異常，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 的血清鉑金半衰期約 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<sup>15,17</sup>。

「爾必得舒」(Erbix) 是轉移性大腸直腸癌治療的新武器，它是一種單株抗體，也是上皮生長因子接受器 (EGFR) 的阻斷劑。研究顯示，約百分之八十的大腸直腸癌細胞膜上的 EGFR 呈陽性。EGFR 本身係位於細胞膜表面的一種蛋白質，它可以將血液中導致癌細胞生長、繁殖、以及抗凋亡的訊號傳遞到細胞內，不但會導致癌細胞容易生長，也容易對化學治療產生抗藥性。因此使用「爾必得舒」這種單株抗體將 EGFR 加以阻斷，活化癌細胞凋亡作用，可有效抑制大腸直腸癌細胞的生長，並增強大腸直腸癌細胞對化學治療藥物的敏感性。爾必得舒之副作用最常見為皮膚反應約 80%，其中 15% 為嚴重表現，大多數發生在治療第一

週，但可逆性的。全身性的藥物過敏，輕度至中度約 5%，其症狀包括發燒、寒冷、紅疹、呼吸困難；嚴重而死亡病例很少見，約千分之一至萬分之一。

「癌思停」(Avastin)是一種重組的人化單株抗體，可選擇性地結合至人類血管內皮生長因子(VEGF)並中和其生物活性，抑制 VEGF 與位於內皮細胞表面上的受體 Flt-1 及 KDR 結合，中和 VEGF 的生物活性而降低腫瘤的血管形成，使得癌細胞在得不到養分的情況下逐漸死亡，藉此抑制腫瘤的生長。較常發生之不良反應有頭痛、噁心、嘔吐、厭食、口炎、便秘、上呼吸道感染、流鼻血、呼吸困難、蛋白尿等，嚴重之不良反應有高血壓危象、血管栓塞、腎病症候群、出血、胃腸道穿孔、傷口癒合困難、鬱血性心衰竭等。

## 第二節 化學治療所引發毒副作用之現代中醫輔助療法

惡性腫瘤的病機是以虛為本，而以氣滯、血瘀、痰凝、毒聚為標。大腸直腸癌患者術後處於“邪去正衰”。手術造成「氣血不足」損傷。氣虛則無力載血行血，最終導致氣虛血虛。惡性腫瘤患者以其衰弱之軀承受化療，必然導致正氣更衰。化療藥物屬於中藥的苦寒類藥物，其剋伐人體先後天之本而引起噁心嘔吐，血球數下降及機體免疫力。因此，惡性腫瘤經過手術或化療後的病機當以虛為本。因此治療方向應以補氣生血為主，期望能達到增強巨噬細胞和T細胞功能，減輕毒副反應。

大腸癌術後接受化學治療的患者臨床表現為精神差，易感冒，頭暈，疲倦乏力，汗多，睡眠不安，多夢，食欲減退等。中醫辨証多為氣血虧虛，肝腎不足。治宜益氣養血，滋補肝腎<sup>18</sup>。從中醫學的角度探討化療毒副作用的中醫辨証和治療方法。化療藥物的毒副作用主要是導導致膽腑和脾胃氣機升降失調，呈現出寒(脾陽受損)熱(濕熱中阻)錯雜，虛(臟氣虛損)實(濕熱、毒邪中阻)夾雜的病理特點。由于病機複雜，調治中既要升清脾氣，疏泄膽氣；又要和降胃氣和膽腑之氣。在寒熱攻補等治法的運用中，脾陽受損，治當溫補；濕熱蘊結中焦，又當治之清利；脾胃運化失司所致食滯中脘，又需佐之消導。鑑于此，攻之則傷正，補之則助邪；寒之則傷脾腎陽氣，溫之則助長熱邪，故惟有和法最為適宜。<sup>19</sup>。

針對化學治療後之骨髓抑制有學者提出中醫的病因病機理論，並將其分為六類：(1) 化療所以能夠損傷機體，應責於正氣虛弱，尤以脾腎虛弱最為關鍵；(2) 藥毒可傷及陰血，影響臟腑功能而變生多症 (3) 化療藥物為邪毒可侵害機體，導致臟腑氣血損傷，尤以精腎受損，脾胃功能失調最為嚴重；(4) 化療後白血球減少症與心、肝、脾、腎之陽氣精血不足相關；(5) 脾腎是化療後骨髓抑制最重要的虛損器官，並由此衍生多種病理變化；(6) 化療後出現的白血球減少現象以氣血虛弱為主要病機和臨床徵候；<sup>20,21</sup>。亦有研究認為化學治療後之骨髓抑制主要症狀以白細胞和血小板下降最為多見，但有部份患者亦會出現血色素下降，紅細胞減少的情形，這是因為熱毒致病傷陰傷氣，屬『虛勞』，可將其再細分為三型：陰虛型、氣陰兩虛型、陽虛型。其主要的病因乃由於脾胃虛弱，不穀不運，氣血則無生化之源，肝不藏血，則血少精虧，肝腎陰虛，腎虛不能溫煦脾土，則氣不能化血生精而益腎。所以提出的治療理論為健脾養胃，滋養肝腎，溫補脾腎，清熱解毒<sup>22</sup>。

針對化學治療後所產生之胃腸消化功能障礙提出分型和治療方式，有研究指出這類的胃腸消化功能障礙主要症狀包括：嚴重噁心、嘔吐、食慾減退、腹瀉、腹痛、呃逆等，依照中醫理論又可將其區分為三型：脾虛濕困、脾虛濕熱、胃熱傷陰，針對不同證型給予不同治療方式：(a) 脾虛濕困：健脾和胃，芳香化濕；(b) 脾虛濕熱：健脾和胃，清化濕熱；

(c) 胃熱傷陰：滋陰清熱，益氣補腎。總則歸納其治療方向仍以調理脾胃為核心，健脾和胃，脾胃之氣才得以充，後天之本才得以固，使氣血生化有源，消化道的毒副作用才能得到緩解<sup>23,24</sup>。





### 第三節 MB-6(六味複方精華)的中醫研究及應用

MB-6(六味複方精華)含有機非基因改良大豆，經腸道益生菌共生發酵之精華，結合樟芝、薑黃、綠茶、葡萄籽及螺旋藻等五味精華，為純天然之養生珍品，經多項生化試驗證實具有養生之功效。其中的薑黃素主要藥理活性包含有，抑制腫瘤的作用，抗癌機制。“薑黃”之名，始載于《唐本草》，後在宋代唐慎微的《本草圖經》、明代李時珍的著作及清代吳其浚的《植物名實圖考》等中國古代醫藥學著作中都有記載。

#### 薑黃素抗腫瘤作用的機制

##### (1) 薑黃素誘導惡性腫瘤細胞分化

薑黃素本身誘導分化作用較弱，但當同時存在全反式維甲酸，1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 維生素 D<sub>3</sub> 等分化劑時，則表現較強的協同誘導細胞分化作用<sup>25</sup>。聯合運用全反式維甲酸和薑黃素刺激細胞主要朝粒系分化，而聯用維生素 D<sub>3</sub> 及薑黃素則刺激細胞向單核系分化。同時，細胞週期動力學顯示，與單用全反式維甲酸或薑黃素相比，合用兩者處理 HT-60 細胞 48h 或 96h，能減少 S 期細胞數，增加 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期細胞數，有效阻斷細胞週期進程<sup>26</sup>。正常細胞通過各種細胞間隙連接裝置相互傳遞胚胎發育、細胞分化等生長調控資訊，而相鄰表面的接觸抑制，限制了細胞無休止繁殖，使其由

增殖態轉向分化態,故間隙連接介導的細胞間通訊在細胞分化中起重要作用。薑黃素能夠增強細胞間通訊傳遞,使細胞協調生長,防止繼續增殖,誘使其進入分化,由此發揮抗癌效應。

## (2) 薑黃素在細胞凋亡中的作用

目前普遍認為:體內腫瘤生有賴於機體正常調控機制的逃逸,而這一調控過程通過促發凋亡,誘導細胞死亡來實現。在小鼠肉瘤細胞株 S180,人結腸癌細胞株 HF29,人腎癌細胞株 293 及人肝癌細胞 HepG2 細胞株等細胞中,薑黃素呈現阻斷蛋白激酶 C、酪氨酸激酶及花生四烯酸代謝的生化特點,而分別應用以上三種物質的特異性代謝抑制劑可誘導細胞凋亡。另外,薑黃素能誘使肝胚胎瘤細胞出現包括 DNA 梯帶、染色質濃縮與斷裂及特異性 18s、28s 核糖體碎片在內的特徵性凋亡檢測標誌<sup>26</sup>。以上研究結果表明:薑黃素具有誘導腫瘤細胞凋亡的作用<sup>27</sup>。

## (3) 薑黃素對腫瘤細胞的抑制作用

薑黃素對腫瘤的抑制作用既可始於腫瘤初始形成階段,又可發生在腫瘤進展期。薑黃素對進展期腫瘤的抑制效應與其抗炎、抗氧化特性有關。它既可降低脂質過氧化酶 LOX、環過氧化酶 COX 及抑制花生四烯酸 AA 代謝,又有強大的抗氧化能力,能清除 AA 代謝生成的活性氧自由基,由此發揮抑瘤作用<sup>28</sup>。



此外 MB-6(六味複方精華)含有樟芝。產自台灣，學名叫 *Antrodia Comphorata*。它被稱為台灣森林中的「紅寶石」，為「台灣的國寶」<sup>29</sup>。樟芝的活性成份中三萜類化合物含量 10%-45%大於靈芝的 10 倍，另外還有以 ergostane, lanostane 為首的靈芝所沒有的 12 種三萜類新化合物的靈芝酸。擔當着抗癌的主要活性角色。所以樟芝的多醣(B-D-glucan)主要為葡聚糖和三萜 anteirs A→H 能刺激 MΦ、T、B、NK 等細胞產生細胞因子 IL2 和 ILFa 增強免疫功能毒殺腫瘤細胞。用樟芝三萜實驗對 P-3881 淋巴癌細胞有明顯的毒殺作用。對 HL60 白血病骨髓細胞誘導凋亡，對肝癌細胞-HepG2 發生凋亡。對乳癌 MeF-7 細胞有抑制其生長對其它癌細胞(HT-1080, MDA-MB-231, DU-125, 及 MCF-7)有明顯的抑制作用，其抑制率分別為 80%，74%，69%，70%，降低了癌細胞侵襲能力<sup>30, 31</sup>。

### 第三章 材料與方法

#### 第一節 研究對象

本計劃的研究對象為轉移性大腸直腸癌接受化學治療患者。

目的：評估 MB-6 合併 FOLFOX4 用於治療轉移性大腸直腸癌的初步療效及安全性。

收案方式：隨機雙盲試驗。

##### A. 納入條件：

1. 經過組織學確認為轉移性大腸直腸癌患者，主要為 AJCC (The American Joint Committee on Cancer) staging system 分類為 stage IV。
2. 經過電腦斷層掃描或核磁共振至少有一處為可測量的病灶。
3. 年齡  $\geq$  20 歲。
4. 患者需符合美國東岸癌症臨床研究合作組織 (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 的日常體能狀態 (Performance Status scale, PS) 評估，活動功能得分為  $\leq$  2 的患者<sup>32</sup>。

5. 適當骨髓功能：

- 血紅素 ◀ 9.0 g/dL
- 嗜中性白血球絕對值 (ANC) ◀  $1.5 \times 10^9/L$
- 血小板 ◀  $100 \times 10^9/L$

6. 適當腎臟及肝臟功能：

- 總血清膽紅素 ↑ 1.25 倍正常值上限。
- 血清肌酸肝 ↑ 1.25 倍正常值上限。
- ALT 或 AST ↑ 2.5 倍正常值上限。

7. 有意願參與試驗並簽署受試者同意書。

※ ECOG Performance Status scale

Grade	ECOG Performance Status
0	正常活動
1	可活動但是有症狀
2	小於 50% 的時間臥床
3	大於 50% 的時間臥床
4	完全臥床
5	死亡

B. 排除條件：

1. 有嚴重肝硬化合併腹水 (Child-Pugh class C)、腎衰竭目前接受洗腎、中風、重大精神疾病的患者。

※Grading system for cirrhosis: the Child-Pugh score

Score	Bilirubin (mg/dl)	Albumin (gm/dl)	PT (Sec)	Hepatic encephal	Ascites (grade)
1	<2	>3.5	1-4	None	None
2	2-3	2.8-3.5	4-6	1-2	Mild
3	>3	<2.8	>6	3-4	Severe

Child class: A: 5 - 6, B: 7 - 9, C: > 9.

2. 肝功能異常者【Glutamic Oxaloacetic Transaminase (GOT) 麩胺草酯酸胺基轉移酶及 Glutamic Pyruvic Transaminase (GPT) 麩胺焦葡萄糖酸胺基轉移酶大於 2.5 倍正常值，Total Bilirubin 總膽紅素大於 1.5 倍正常值】，腎功能異常者【Creatinine 肌酸酐大於 1.25 倍正常值】。
3. 懷孕或哺乳。
4. 有生育能力(男性或女性)但無意願使用適當避孕措施之病患。
5. 患者證實癌症轉移到中樞神經系統。
6. 目前有急性感染。
7. 目前有慢性腹瀉病史。

8. 其它之重症或醫療狀況(如：心絞痛、心肌梗塞)。
9. 有第二個原發性末期之癌症病史，然經過適當治療之皮膚基底細胞癌或子宮頸原位癌除外。
10. 同時使用其他抗癌藥物治療。
11. 充血性心衰竭(紐約心臟協會功能性評估為第三或四級)，罹患癩或由醫師判斷不適合參與本試驗之其他病史。
12. 進入本試驗前四星期內，曾使用任何其他之試驗藥物。
13. 進入本臨床研究計畫前二週內有服用其他中草藥的患者。

C. 停止繼續試驗的條件：

1. 患者或家屬的要求。
2. 產生嚴重毒性或副作用(國際癌症組織的化學治療藥物毒性標準等級四以上之毒性)，可能影響生命的情況。
3. 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、試驗方法、程序與相關檢驗

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，患者已清楚瞭解且經患者及家屬同意參加本臨床試驗研究者。

將以確定收案參加的患者分組，分組採雙盲隨機分配，收案當日由臨床試驗助理研究人員(非涉及治療醫師)依照電腦亂數表分配，依照編號隨機將患者區分為實驗組(MB-6)和對照組(無中藥成份之仿科學中藥粉劑)。

在您簽署完受試者同意書之後，研究醫師會安排您進行一連串的檢查，包含身體檢查(評估項目含神經、肌肉骨骼等系統)、生命徵象(即呼吸、血壓、心跳及體溫)與體重、ECOG(美國東岸癌症臨床研究合作組織)註1 評估行為能力狀況、女性的驗孕測試、實驗室檢測(包含血液與生化檢查、免疫功能、腫瘤胚胎抗原指數，需要抽您共 20 cc 的血與收集一次完整的尿液)，以確定您加入本研究的適切性，另外研究醫師也會對您目前正在使用的藥物進行紀錄。大約一星期左右，您會被安排進行第二次診察。如果研究醫師確認您符合加入本實驗，您則確定被納入本研究並以隨機分配(像是抽籤)的方式分派至 MB-6 組或安慰



劑組。您將每天口服使用 MB-6 或安慰劑 (320mg 內容物 / 膠囊，每次 6 個膠囊，每日 3 次，於 3 餐飯後使用)，共 16 星期之臨床治療期(每 2 星期返診一次)。試驗期間除了 MB-6 或安慰劑外，會合併使用 FOLFOX4 療法 (每 2 星期重複 1 次；第 1 天給予：2 小時靜脈滴注 oxaliplatin(雙胺環己烷草酸鉍) 85 mg/m<sup>2</sup> 與 leucovorin(亞葉酸鈣) 200 mg/m<sup>2</sup>，隨後靜脈推注 400 mg/m<sup>2</sup> 5-FU(氟尿嘧啶)與 22 小時的持續靜脈滴注 600 mg/m<sup>2</sup>；第 2 天給予：2 小時靜脈滴注 leucovorin 200 mg/m<sup>2</sup>，隨後靜脈推注 400 mg/m<sup>2</sup> 5-FU 與 22 小時的持續靜脈滴注 600 mg/m<sup>2</sup>。為密切觀察您的情況，您的醫師將安排您住院注射 FOLFOX4。

本試驗預計招收約 75 位受試者(其中 60 位為可評估受試者)，每位受試者都有 1/2 的機會接受 MB-6，1/2 的機會接受安慰劑治療。所謂「安慰劑」膠囊是僅含賦形劑，但卻不含有效成份的膠囊。由於採用雙盲的方式，不管是您或是研究醫師都不知道您在本試驗中正使用哪一種藥。不論您分配到使用 MB-6 或安慰劑膠囊，您都會得到一樣的醫療照護以及保險保障。在加入本研究的 16 星期治療期間內，您必須在第 2 次到第 10 次診療時進行每 2 星期的回診，相關流程請見表格一。

在治療期間內你所需要進行的檢查程序如下：第 3、7、9 次診察，需要進行身體檢查、生命徵象(即呼吸、血壓、心跳及體溫)與體重、血



液(包含紅血球計數、白血球計數、血小板計數、血紅素、血球容積比)與生化檢查(包含肝功能指數、總膽紅素、肌酸酐)的評估追蹤,約抽 8-10 c.c. 血液。第 4、6、8 次的診察,需要進行身體檢查、生命徵象與體重、血液與生化檢查、腫瘤胚胎抗原指數的評估追蹤。第 6 次診察會進行腫瘤評估,腫瘤評估方式為斷層掃描或核磁共振攝影。第 10 次的診察,需要進行身體檢查、生命徵象與體重、血液與生化檢查、免疫功能、腫瘤胚胎抗原指數、腫瘤評估的評估追蹤,約抽 20 c.c. 血液。若您提前退出本試驗,將由您的研究醫師決定是否執行第 6 次或第 10 次腫瘤評估。研究進行期間,您的檢體都將交由財團法人彰化基督教醫院進行處理及保存,檢體將不會被提供用於本試驗之外的其他研究用。同時,於研究結束或中途退出研究之後,您剩餘的檢體將交由財團法人彰化基督教醫院進行銷毀。另外,試驗結束後,將不持續提供試驗藥物。

本研究計畫收案時間為西元 2009 年 09 月 05 日至 2010 年 09 月 04 日,共計 12 個月。

表格一：試驗流程簡表

Period	篩選期	治療期		
回診次數 (Visit)	1	2	3, 4, 5, 6, 7, 8, 9	10/試驗結束
天數 (±3)	-7~0	0	14, 28, 42, 56, 70, 84, 98	112
		FOLFOX4 週期		
		週期 1	週期 2~8	
		第一天	第一天	
簽署受試者同意書	X			
病史評估	X			
身體功能評估	X		X	X
生命徵象與體重	X		X	X
篩選條件評估	X			
注射 FOLFOX4 <sup>註 2</sup>		X	X	
ECOG 評估行為能力	X			
女性懷孕測試	X			
血液與生化檢查	X		X	X
免疫功能檢查	X		第回診 4, 6, 8 次	X
腫瘤胚胎抗原指數	X		第回診 4, 6, 8 次	X
腫瘤評估追蹤 (CT/MRI)	X		第 6 次回診	X

註 2 於試驗期間您將口服使用 MB-6 或安慰劑，同時，第 2 次到第 8 次回診時，需住院注射 FOLFOX4。

### 第三節 評估方式

本臨床試驗的目標是在探討評估以中藥方劑(MB-6)，對降低大腸直腸癌化學治療藥物毒副作用之輔助臨床功效，以期達到提升患者生活品質，減低或預防因化學治療所產生的毒副作用影響。所以要評估患者化學治療藥物毒副作用的程度以治療效果。

在評估患者的化學治療藥物毒副作用的程度方面，本研究計畫使用國際癌症組織 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<sup>33</sup>，針對大腸直腸癌化學治療最常出現的幾種毒副作用，主要包括(a) 腸胃道 (Gastrointestinal)：患者噁心、嘔吐、腹瀉的情形及次數是否改善、(b) 神經學 (Neurology)：四肢末梢麻痺感及血液循環差的情形是否改善、(c) 血液及骨髓功能 (Blood/Bone Marrow)：血球數是否下降，含白血球、紅血球、血小板等數值變化、(D) 轉移腫瘤是否獲得改善；藉以比較中藥治療以前、期間、及以後是否有差異，並評估其對大腸直腸癌化學治療輔助療效有無統計上明顯之意義。

在評估生活品質方面，本研究計畫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<sup>34</sup>，針對受訪者身心健康狀態的 8 個面向 (concept)，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。



## 第四節 統計分析

### 1.1 網路模式及架構

應用類神經網路於致癌因子關係建立時，有三件事情需考慮，第一為需選擇合適之類神經網路；第二為需找尋適當之網路訓練演算法及網路架構；第三則為輸出入資料量是否足夠以及需做適當資料之前處理。

輻狀基底函數類神經網路(Radial Basis Function Neural Network, RBFNN)最早分別由 Broomhead 與 Lowe、Lee 與 Kil、Niranjan 與 Fallside 及 Moody 與 Darken 於 1988 年分別提出，其基於模擬大腦皮質層軸突的局部調整能力，因此具備有相當良好的映射能力。RBFNN 的優點包括可大量減少學習所需之時間、應用於分類及非線性模式之建立等。

Broomhead 和 Lowe 應用 RBFNN 解決互斥 (exclusive OR) 函數之問題，並將其應用於混沌 (Chaos) 時間序列的預測；Renals 則將 RBFNN 運用在語音分類上，獲得良好的效果；接著 Moody 和 Darken 則用調適性 RBFNN (adaptive RBFNN) 來處理具有局部性資料的分類，亦獲得很好的結果；此外 Poggi 和 Girosi 則應用映射的觀點，並以調整理論 (regular-ization theory) 為基礎，運用 RBFNN 去做函數的趨近問題，亦得到令人滿意的結果<sup>35,36</sup>。



RBFNN 屬類神經網路中之前饋式網路；於學習過程中可採用混合（前階段之訓練利用非監督式學習，後階段之訓練則採用監督式學習）或監督式學習之訓練方式。當實際應用所建構完成之模式時，RBFNN 於前階段將輸入的資料依其相似程度予以自動分類，並經由輻狀基底函數之非線性轉換將訊息傳至後階段，而後階段將所得之訊息加權後得到網路之輸出值。此模式基本上可視為在解決高維度空間的曲線調適，其學習過程即是在多維空間中找尋一個適切曲面，而此曲面能利用統計原理對訓練的資料做最佳的調適。目前此方法已被廣泛應用在圖形分類、辨識、影像處理、語音處理、雷達目標之定位、通訊系統傳輸之等化、各種非線性動態系統之預測等方面，且都有不錯的成果。

RBFNN 已廣泛應用於非線性系統，主要用以模擬大腦皮質層軸突的局部調整能力，因此具備相當良好的映射能力，可大量減少學習所需之時間，並可應用於分類及非線性模式之建立，

本研究於學習過程中採用前階段為非監督式學習，後階段之為監督式學習之混合式學習。因此 RBFNN 可被切割為兩階段，前階段由輸入層至隱藏層將輸入資料依其相似程度予以自動分類，並經由輻狀基底函數之非線性轉換將訊息傳至後階段，而後階段則將隱藏層輸出之值加權後得到網路之輸出值。

前階段訓練採用非監督式學習，所進行的分類工作，採用之聚類演算法需能減少參數設定且兼顧模式之準確性要求，應用模糊最小最大分類法 (Fuzzy min-max clustering)<sup>37</sup> 訓練網路。模糊最小最大分類法之優點為無須預先設定大量之參數，並可自動推求處理單元 (神經元或輻狀基底函數) 之總數與每一個基底函數的中心及其數據散佈特性。

RBFNN 的架構主要由輸入層與有 J 個神經元的隱藏層及 L 個神經元的輸出層所組成 (如圖 1 所示)。當前階段之學習完成後，則可由輸入層將輸入資料傳送到隱藏層，經由輻狀基底函數之轉換後，可得到隱藏層之輸出值。輻狀基底函數種類甚多，本計畫擬應用最廣為使用之 Gaussian 函數為模式建構之主要基底函數，其形式如下式

$$z_j = \exp\left(-\frac{\|x - \mu_j\|^2}{2\sigma_j^2}\right) \quad (1)$$

式中 K 為具橫為正值的對稱函數，中心點為具有最大值，其函數於中心點向外側迅速遞減至 0；參數  $\mu_j$ 、 $\sigma_j$  與  $b_j$  分別為第 j 個隱藏神經元的標準偏差、平均值與偏差因子 (bias)。由 1 式可察覺只有輸入值與隱藏層間之距離 ( $\|x - \mu_j\|$ ) 比  $\sigma_j$  小時， $z_j$  才會被激發。



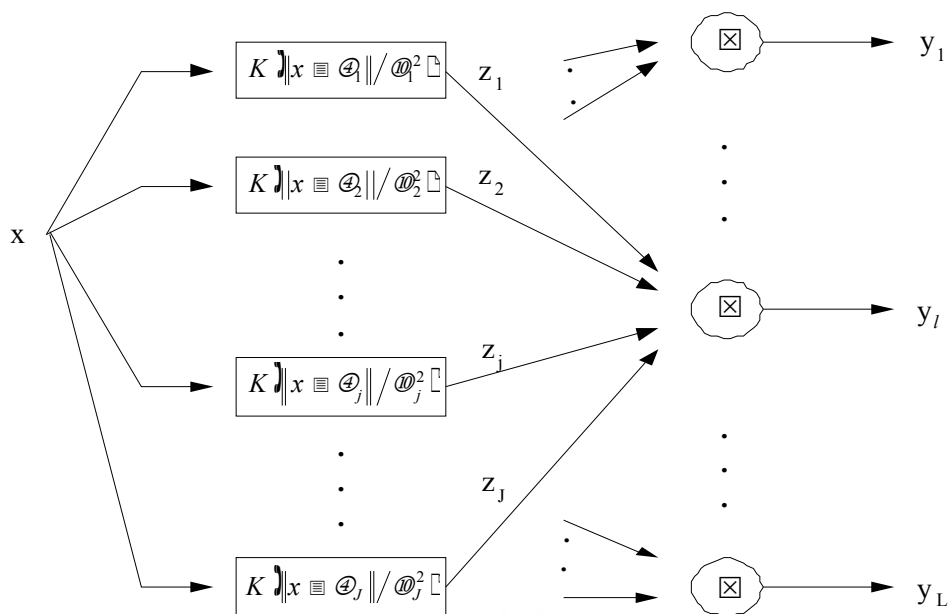


圖 1 RBFNN 架構

當非監督式學習完成時，則啟動第二階段網路訓練即監督式學習，進行工作主要為決定隱藏層與輸出層間之權重係數，本研究採用之演算法為最小平方推估法，找尋總誤差平方和最小的最適化網路架構，其如

$$y \approx Zw + \varepsilon \quad (2)$$

其中， $Z$ 、 $w$ 、 $\varepsilon$ 與  $y$  分別為基底函數輸出矩陣、待定參數向量、推估誤差向量及系統觀測值矩陣，所以待定參數向量  $w$  推估式可表如下式

$$w \approx (ZZ^T)^{-1} Zy \quad (3)$$

由(1)與(2)式可得知 RBFNN 的準確度可由三個參數控制，其分別為基底函數的個數  $z_j$ 、中心點  $@_j$ 、及寬度  $@_j$ 。

## 1.2 網路模式之評估

為使模式建構時，參數達到最佳化之狀態，於歷史資料數量充分的條件下，通常將所有數據區分為檢定、驗證與測試三個相互獨立的資料組。其中，藉由更動模式初始條件的設定，反覆利用訓練與驗證數據不斷的計算預設門檻值（threshold）的推估結果。設若模式結構於某一初始條件下足以適切描述問題或取得足夠系統特質，即理論上過去訊息或歷史範例中之特徵已盡可能為模式所掌握時則其門檻值為最小，亦即該初始條件下所估算得出之模式參數與係數即可視為模式已達到滿足設計要求之最佳化狀態；至於完成建構後模式是否具有應用上的可信度，可經由測試資料組來進行並透過評判基準(criterion)來進行模擬成效之判定。網路評判之表現可由其輸出之預測值與實際量測值間之誤差加以判別，然而誤差量之大小並無法實際說明模式於不同因子之表現好壞，因此除誤差量大小外，亦常以  $\rho$  (Correlation coefficient)、RMSE (Root-mean-square error) 評估模式之準確性。

$$\rho = \frac{\sum (Q_{obs} - \bar{Q}_{obs})(Q_{est} - \bar{Q}_{est})}{\sqrt{\sum (Q_{obs} - \bar{Q}_{obs})^2 \sum (Q_{est} - \bar{Q}_{est})^2}} \quad (4)$$

$$RMSE = \sqrt{\frac{\sum (Q_{obs} - Q_{est})^2}{N}} \quad (5)$$

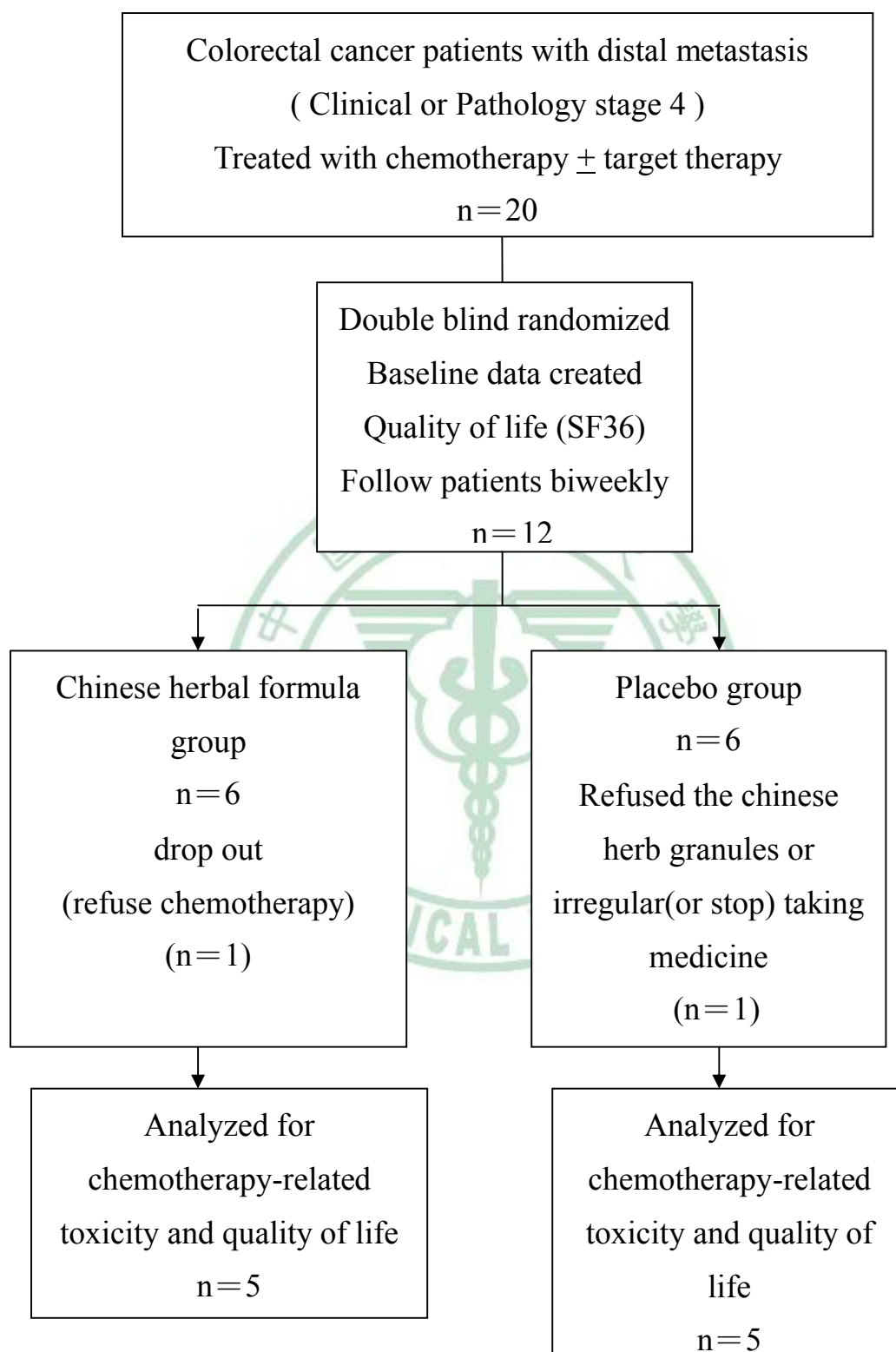
其中  $Q_{obs}$  與  $Q_{est}$  為觀測及預測值； $\bar{Q}_{obs}$  與  $\bar{Q}_{est}$  則分別為觀測及預測值之平均值。

## 第四章 結果

從 2009 年 09 月 05 日到 2010 年 09 月 04 日，共有 12 位轉移性大腸直腸癌接受化學治療的患者被納入這個臨床試驗研究，經由雙盲設計分組，這些患者被分為二組：實驗組（MB-6）有 6 位患者，對照組（安慰劑）有 6 位患者。其中有 2 位患者在研究期間被排除，並停止繼續參加此臨床研究：在實驗組的部份有 1 位，患者在服藥 2 週後，因轉院至其他醫院接受其他治療，而無法繼續服藥被排除；在對照組有 1 位患者，因為不確實服用給予的中藥方劑，所以被排除在此研究計畫。流程圖（flow chart）如圖二。



圖二：臨床試驗收案流程圖



## 1.1 資料蒐集概況

為瞭解各項檢驗結果與癌症之關係，本研究蒐集了 2009 年及 2010 年之檢驗數據，分為實驗組及對照組，分別為 10 組及 16 組數據，各組數據包含了 GOT (AST)、GPT (ALT)、Hb、WBC count、RBC count、Hct、MCV、MCH、MCHC、Platelet count、RDW、Lymphocyte、Monocyte、Eosinophil、CEA 及 Target lesion measure 等 16 筆數據。其中 Target lesion measure 即為吾人所關心之癌症值。將各參數進行相關性分析，如表格 2 及圖 3 所示，由表可知實驗組之 CEA、GOT 及 MCHC 與 Target lesion measure 相關性良好，Person 相關係數高達 0.5 以上，其中以 CEA 為最高，對照組與全部組各參數相關性較實驗組不佳，對照組以 MCH 呈現高度負相關，而全部組以 CEA 呈現較佳的正相關性。茲將各參數與 Target lesion measure 關聯性分析，繪製如圖 2 所示，圖中實心點為實驗組數據，空心為對照組數據，由圖可知 CEA 參數與 Target lesion measure 有較明顯的趨勢，其餘參數不易看出與 Target lesion measure 之間的相關性，因此本研究藉由類神經網路分析各因子對於 Target lesion measure 的影響力，首先為建立關係模式，並由以 @ 及 RMSE 評估模式之準確性，確認模式準確後，計算各因子之敏感度，以瞭解各因子的影響程度。



表格 2 各參數與 Target lesion measure 相關性分析

相關性比較項目	實驗組	對照組	全部組
GOT (AST)	0.75	-0.10	0.16
GPT (ALT)	0.45	-0.22	-0.09
Hb	0.08	-0.24	-0.12
WBC count	0.04	0.27	0.17
RBC count	-0.24	0.40	0.16
Hct	-0.33	-0.19	-0.19
MCV	-0.01	0.08	0.03
MCH	0.16	-0.71	-0.28
MCHC	0.59	-0.27	0.23
Platelet count	0.07	0.46	0.26
RDW	-0.33	0.01	-0.17
Lymphocyte	-0.11	-0.07	-0.07
Monocyte	-0.30	-0.08	-0.13
Eosinophil	0.45	0.19	0.14
CEA	0.88	0.33	0.66

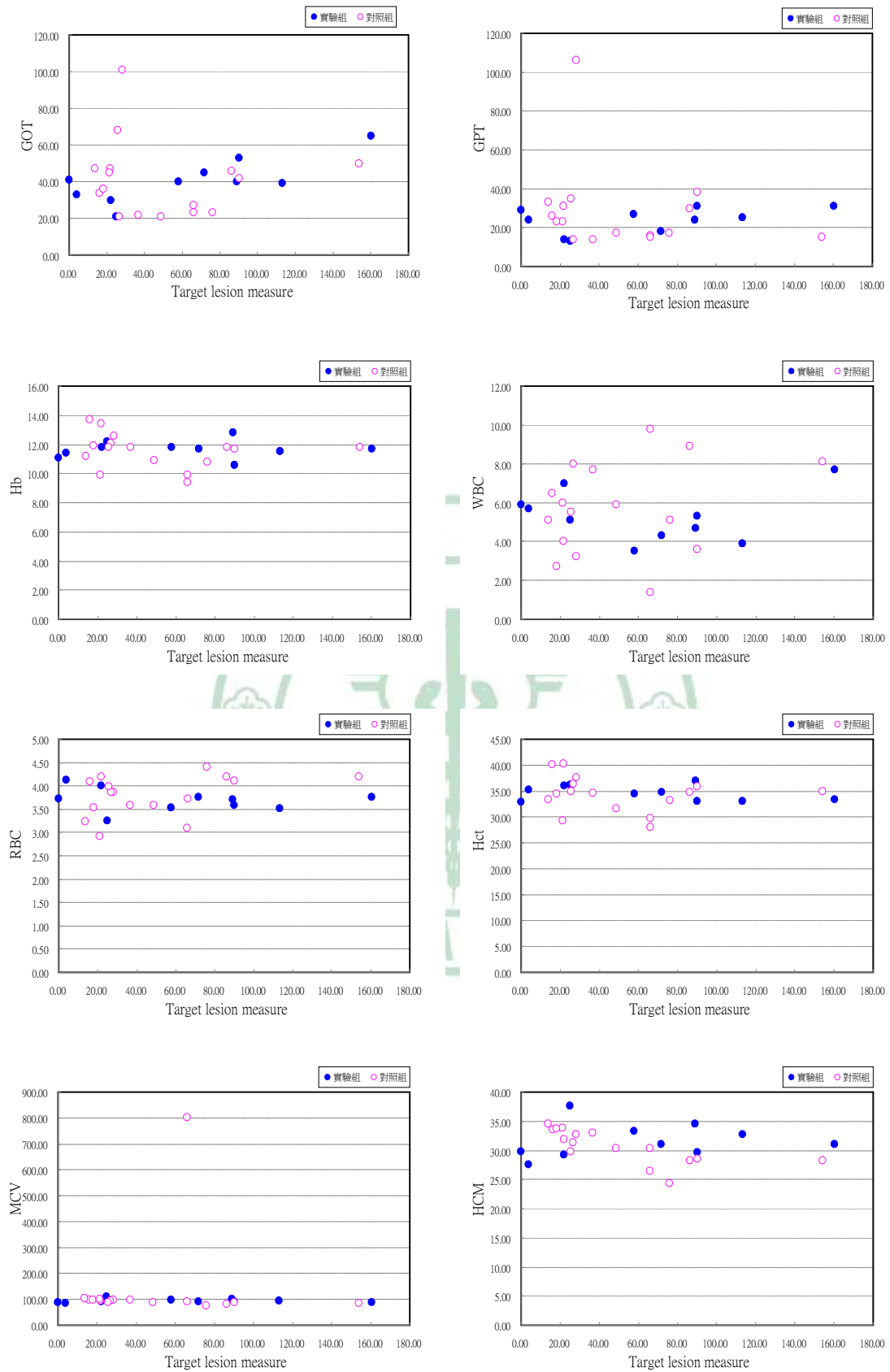


圖 3 各參數與 Target lesion measure 之關聯性分析

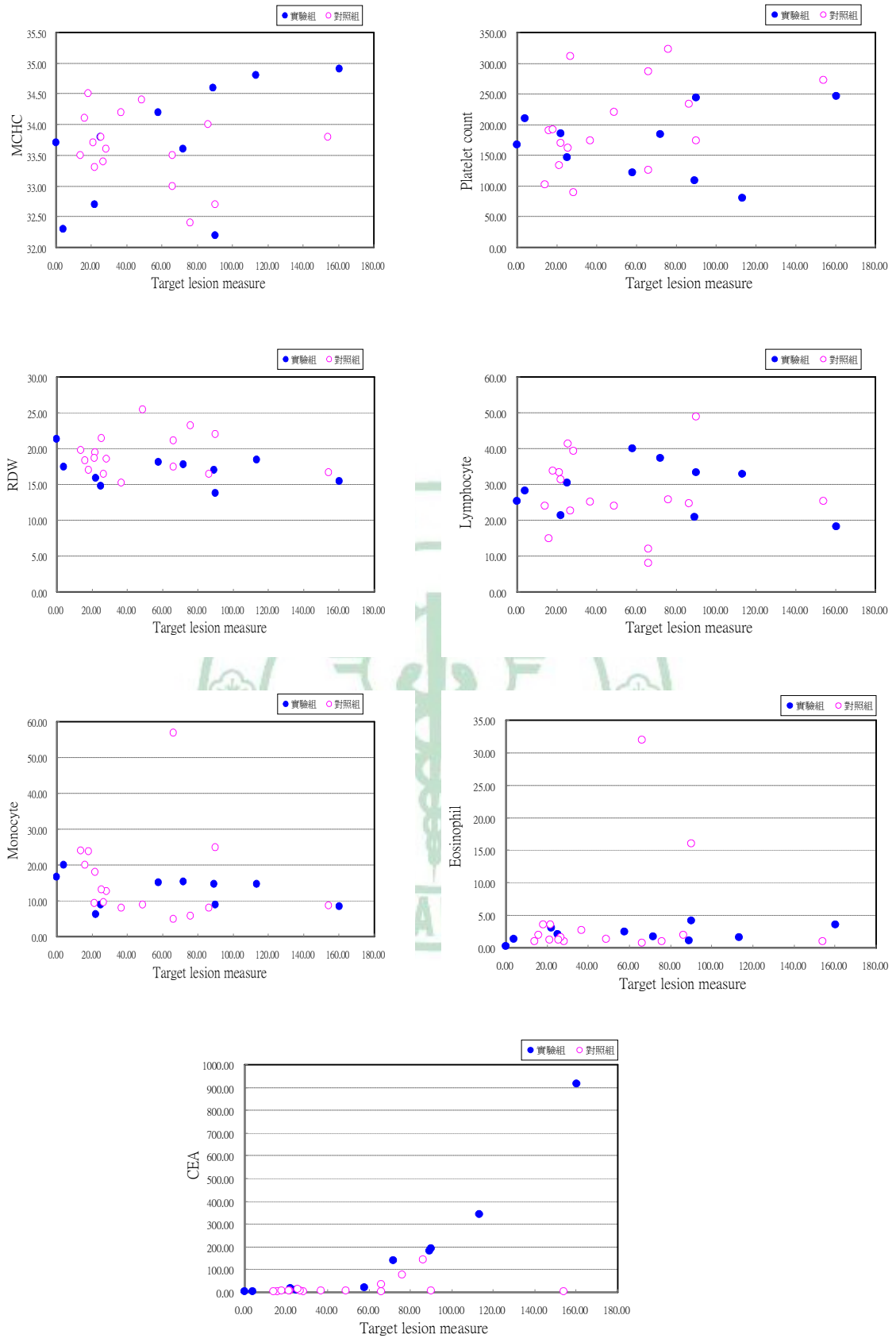


圖 3 各參數與 Target lesion measure 之關聯性分析(續)

## 1.2 模式建立

本研究所建立之類神經網路以上述所蒐集之數據作為輸入及輸出資料，模式建構架構如圖 4 所示，模式之建構主要分為兩部分進行探討，分別為訓練與驗證；訓練資料用以對模式進行參數與係數之檢定，而驗證資料則用以測試瞭解模式準確度與最佳化程度之情形。所蒐集資料中包含 26 筆數據，將其中 20 筆數據作為訓練 6 筆數據驗證所使用；模式輸入及輸出資料說明如表格 3 所示，輸入層為 15 個；隱藏層處理單元為 20 個，輸出層的維度為單一維度組成整個模式輸入輸出之結構特性說明如表格 4 所示。圖 5 及圖 6 分別為訓練及驗證階段模式準確性之圖示，由圖可知模式在訓練階段及驗證階段，模擬值與實測值相當接近 45 度線，這表示該模式建立已有一定之準確性且為最佳化，此外，亦可由數據佐證，如表格 5 所示，為模式分別於訓練階段以及驗證階段利用相關係數與 RMSE 計算模式誤差之狀況，訓練及測試階段相關係數皆高達 0.95。

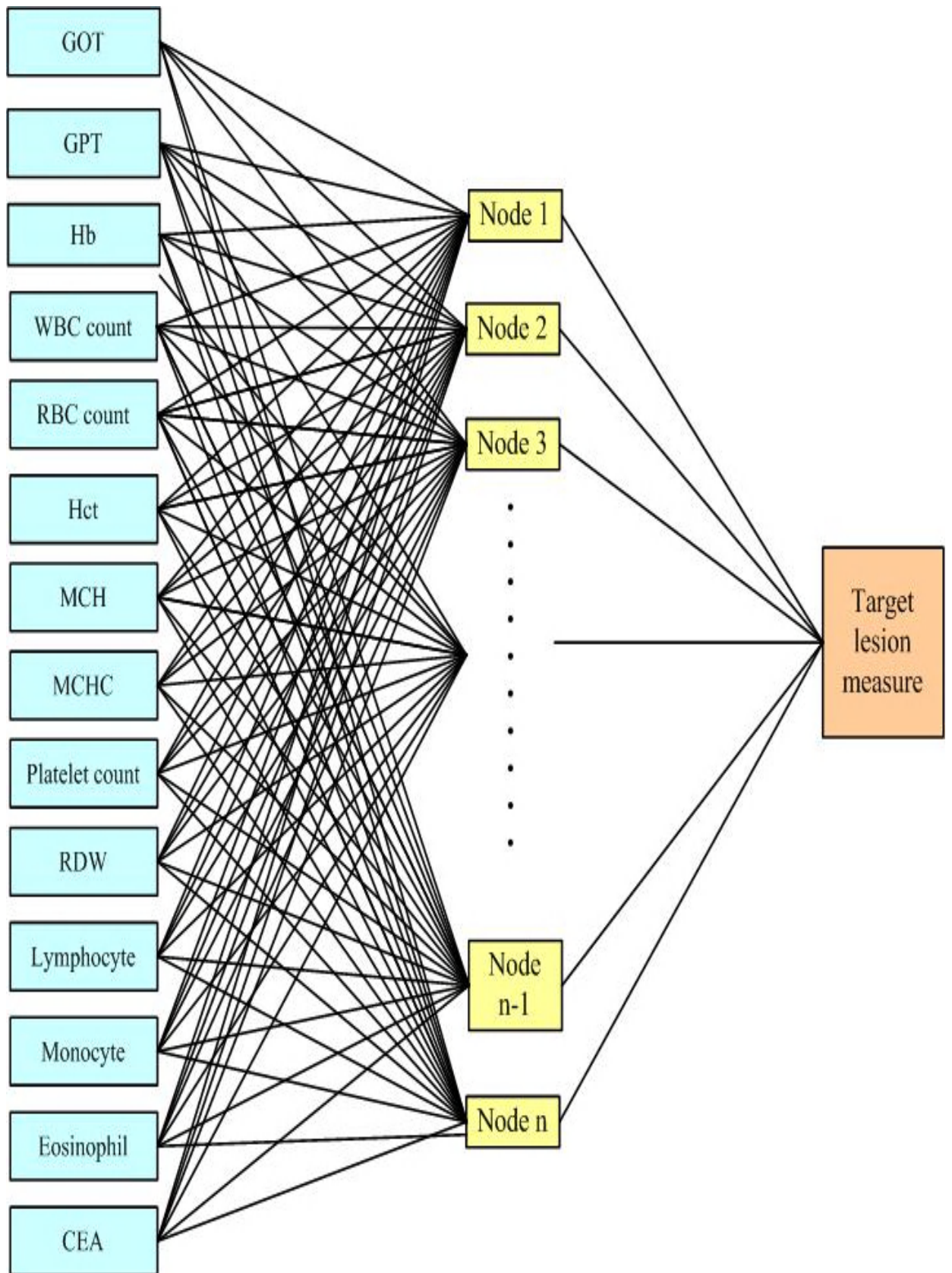


圖 4 神經網路建構模式架構



表格 3 模式輸入及輸出資料說明

參數名稱	統計數據		
	min	max	mean
GOT (AST)	21	101	40.77
GPT (ALT)	13	106	26.50
Hb	9.4	13.7	11.59
WBC count	1.4	9.8	5.56
RBC count	2.92	4.41	3.75
Hct	28	40.3	34.44
MCV	75.2	803	120.08
MCH	24.4	37.6	31.05
MCHC	32.2	34.9	33.64
Platelet count	81	323	186.65
RDW	13.8	25.4	18.36
Lymphocyte	8	49	27.78
Monocyte	4.8	57	14.81
Eosinophil	0.3	32	3.59
CEA	2	915.5	83.22
Target lesion measure	0	160.4	54.94

表格 4 模式輸入輸出結構特性

輸入層	輸入層引用因子	隱藏層	輸出層
單元數		單元數	單元數
15	GOT (AST)、GPT (ALT)、Hb、WBC count、RBC count、Hct、MCV、MCH、MCHC、Platelet count、RDW、Lymphocyte、Monocyte、Eosinophil、CEA	20	1

表格 5 模式相關係數與 RMSE

Subset	$\Delta$	RMSE
Training	0.95	11.54
Validation	0.96	16.19

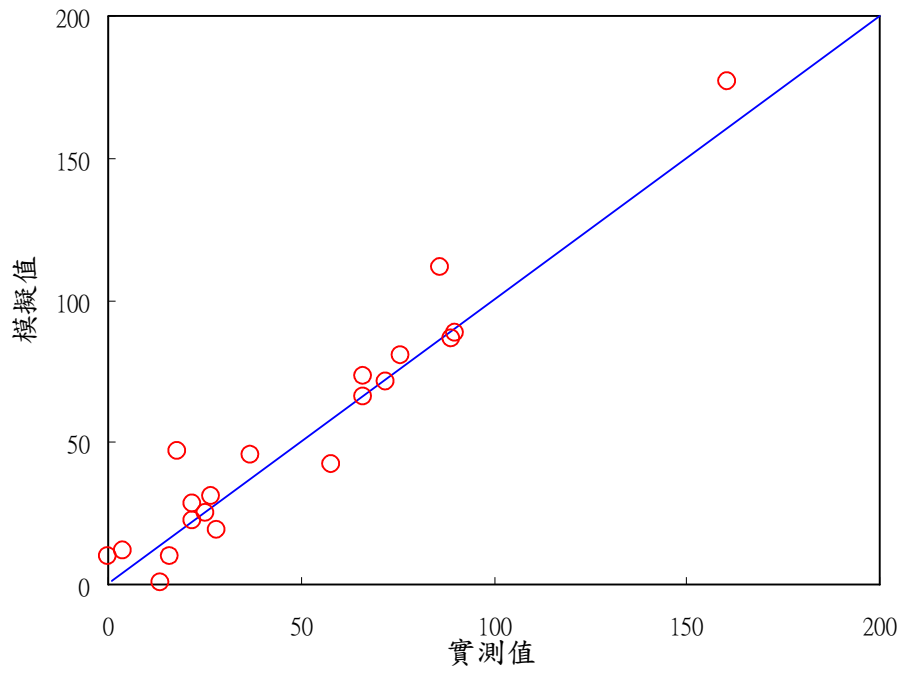


圖 5 模式訓練階段之準確性

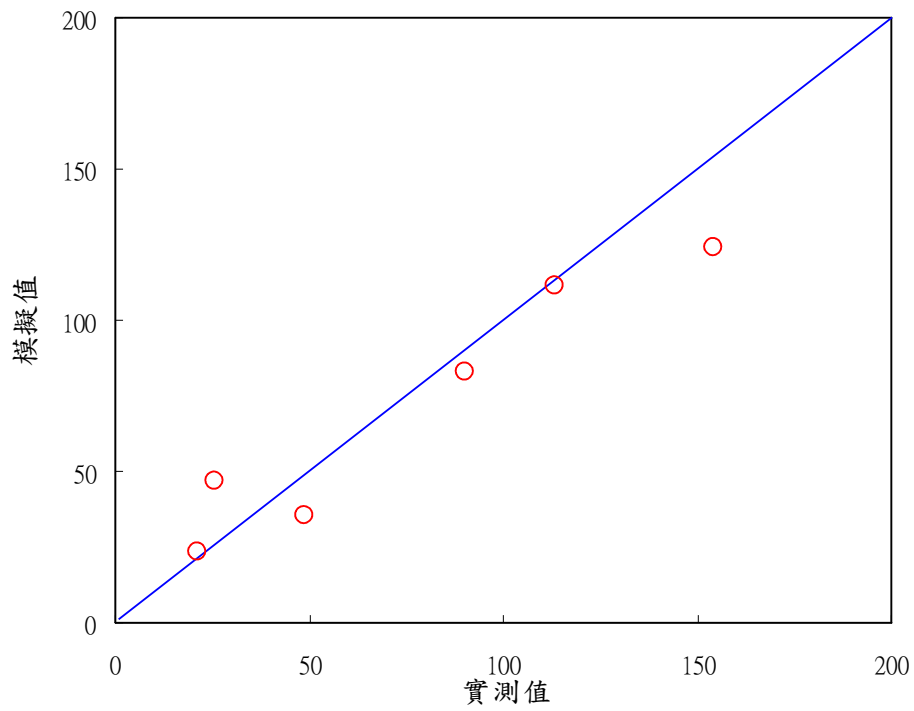


圖 6 模式驗證階段之準確性

### 1-3 類神經網路敏感度分析

為瞭解所建構之類神經網路各因子之敏感度，可從連結上之加權值分析網路個別輸入單元對個別輸出單元的敏感度，方法如下式

設  $x_i$ =輸入層第  $i$  個處理單元輸入值。

$H_k$ =隱藏層第  $k$  個處理單元輸出值。

$Y_j$ =輸出層第  $j$  個處理單元輸出值。

$net_k$ =隱藏層第  $k$  個處理單元的集成函數值。

$net_j$ =輸出層第  $j$  個處理單元的集成函數值。

則  $x_i$  對  $Y_j$  透過隱藏層第  $k$  個處理單元的敏感度為：

$$S_{ij} = \frac{\partial Y_j}{\partial X_i} = \sum_k \frac{\partial Y_j}{\partial net_j} \frac{\partial net_j}{\partial H_k} \frac{\partial H_k}{\partial net_k} \frac{\partial net_k}{\partial X_i} = \sum_k f'(net_j) W_{kj} f'(net_k) W_{ik} \quad (6)$$

假設  $f'(net_j)$  與  $f'(net_k)$  為常數，忽略不計，則

$$S_{ij} = \sum_k W_{kj} W_{ik} \quad (7)$$

利用上述二式，可計算本研究所建構之類神經模式各個輸入參數的敏感度，計算結果如表格 6 所示，由表可知 CEA 為最主要之影響因子，其值明顯大於其他各參數，次高之因子為 Eosinophil，影響最小為 Lymphocyte。本文以類神經網路對各因子進行分析，以目前資料所建立之模式已有相當之準確性，但為使模式能夠廣泛應用，建議增加觀測資料之時間長度及樣本數以增加模式之可信度。

表格 6 各輸入參數敏感分析

輸入參數	Sensitivity
GOT (AST)	9.80
GPT (ALT)	-12.26
Hb	2.23
WBC count	-4.68
RBC count	8.37
Hct	-6.12
MCV	2.42
MCH	-7.42
MCHC	11.70
Platelet count	6.10
RDW	-6.47
Lymphocyte	1.52
Monocyte	-13.18
Eosinophil	16.66
CEA	26.33



最後確定實驗組有 10 位患者、對照組有 7 位患者完成此臨床試驗。二組患者的基本資料整理包括：性別、年齡、身高、體重、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，二組在這些基本資料無明顯差異。請參考表格七。

在患者服用中藥方劑前後血球數的變化方面：實驗組本身的白血球數、血色素、血小板在服用中藥方劑前後並無顯著統計學上的意義。而在對照組的白血球總數以及其分類的中性白血球數，在服藥的前後有減少的趨勢，但是沒有統計學上的意義。在對照組的血小板方面，也可看到有下降的趨勢，但是亦無統計學上的意義。把實驗組和對照組相比較，則在各項血球數以及血色素、血小板在服用中藥方劑前後並無顯著統計學上的意義。請參考表格八。

在服用藥前後肝腎功能的變化部份，在實驗組以及對照組本身服用藥物前後肝腎功能都無顯著變化，也無明顯統計學上差異；若針對實驗組和對照組相比較，亦無明顯統計學上差異。請參考表格九。

在針對化學治療產生的毒副作用評估部分，可以看到實驗組與對照組在服藥前後 Grade 3~4 毒副作用患者個數均有減少的情形，而實驗組在服用藥物前後 Grade 1~2 毒副作用患者個數有減少，而對照組則無，

但二者均無統計學上差異。請參考表格十。

在生活品質方面評估部分，使用台灣版 SF-36 問卷計算出來 8 個面向得分，作為比較實驗組或對照組在治療介入前後之身心健康改變狀態。實驗組在 8 個面中有 5 個面向出現進步，有 3 個面向出現退步；最明顯的進步在於心理健康（mental health；MH），前後測得分進步約 16 分，達到統計上意義（ $p=0.011$ ），但其他面向進步或退步幅度沒有達到統計意義。在對照組之影響，雖然有 6 個面向出現稍微進步情形，2 個面向稍微退步，但也都沒有達到統計上的意義。若將 8 個面向分為兩大層面，即生理層面得分（Physical Component Scale）以及心理層面得分（Mental Component Scale），則在實驗組可以見到心理層面得分進步幅度達到統計上的意義（ $p=0.018$ ）。請參考表格十一。

轉移性大腸直腸癌經化學治療佐以中藥方劑 MB-6 後，轉移部位的腫瘤與各檢驗因子間之關係為複雜的非線性關係，較難以一般定律或序率模式建構其間之關係，然此一複雜之非線性關係可由一系列之非線性函數以線性方式組合而成，而 RBFNN 具有此功能。本計畫利用 RBFNN 建構大腸直腸癌轉移部位經化學治療佐以中藥方劑 MB-6 後，與各檢測因子間之關係。RBFNN 均能有效的捕捉癌細胞與各檢測因子間的變化趨勢，然以目前的資料及技術，若需獲致穩定及精確的效果，尚有許多努力的

空間。現階段，為改善上述資料不足之困擾，仍需持續收集所需之足夠的資料，之後再經由模式的訓練及驗證，以推求可靠及準確的參數，將可有效的改善模式的可靠性及準確性。



表格七：患者基本資料表

	實驗組(MB-6) (n=5)	對照組(Placebo) (n=5)
Gender		
Male	3	1
Female	2	4
Age(years)		
(Mean±SD)	58.6±13.17	60.8±15.92
Range	46~72	53~77
Body Weight (kg)		
(Mean±SD)	62±5.33	56±8.14
Height (cm)		
(Mean±SD)	160.9±5.12	157±6.07
BSA( body surface area) (m <sup>2</sup> )		
(Mean±SD)	1.5±0.17	1.5±0.15
Metastatic site		
Lung	1	2
Liver	5	4
Chemotherapy Regimen		
Modified FOLFOX	5	5
ECOG performance status		
0	3	4
1	1	1
2	1	0

表格八：服用中藥方劑前後血球數的變化統計結果

	實驗組 (MB-6) (n=5)			對照組 (Placebo) (n=5)			實驗組與對照組比較 p value (n=12)	
	Baseline	Post - Tx.	p value	Baseline	Post - Tx.	p value		
WBC(/uL) (Mean ±SD)	5538.6±1887.23	5631.5±1781.36	0.623	6348.7±2627.19	5216.34±1392.61	0.347	518.6±1563.2	0.613
Neutrophil (/uL) (Mean ±SD)	3487.8±1397.26	3308.9±1215.81	0.873	5538.6±1887.23	5631.5±1781.36	0.623	167.3±1163.0	0.417
Lymphocyte(/uL) (Mean ±SD)	1289.2±543.78	1387.5 ±425.3	0.276	1357.9±468.34	1936.7±1271.24	0.613	58.2±996.3	0.816
Hemoglobin(/uL) (Mean ±SD)	11.7±1.37	11.8±1.55	0.651	11.3±1.96	10.8±1.93	0.321	0.54±0.837	0.852
Platelet(x103/uL) (Mean ±SD)	246.5±72.81	218.6±39.28	0.562	465.2±322.65	338.1±1.55	0.326	8.7±38.6	0.539

表格九：服用中藥方劑前後肝腎功能電解質的變化統計結果

	實驗組 (MB-6) (n=5)			對照組 (Placebo) (n=5)			實驗組與對照組比較 (n=12)	
	Baseline	Post - Tx.	p value	Baseline	Post - Tx.	p value		p value
BUN(mg/dL) (Mean ±SD)	17.1±7.53	18.3±13.16	0.422	18.9±9.16	16.8±8.73	0.525	0.2±6.17	0.369
Creatinine(mg/dL) (Mean ±SD)	0.87±0.35	10.3±0.55	0.953	1.1±0.46	0.9±0.18	0.921	0.1±0.28	0.959
SGOT(U/L) (Mean ±SD)	29.8±10.84	28.7±5.60	0.758	35.4±27.32	33.9±28.67	0.605	1.6±8.63	0.426
SGPT(U/L) (Mean ±SD)	25.3±11.07	23.6±7.61	0.682	43.5±38.19	36.9±42.55	0.566	3.2±9.05	0.263
Na(meq/L) (Mean ±SD)	137.8±3.86	137.1±3.93	0.501	136.8±5.23	141.2±5.18	0.737	0.7±3.54	0.231
K(meq/L) (Mean ±SD)	3.8±0.35	3.9±0.26	0.485	3.7±0.52	3.9±0.66	0.322	0.0±0.49	0.962



表格十：化學治療產生的毒副作用評估

	實驗組(MB-6) (n=5)		對照組(Placebo) (n=5)	
	服藥前	服藥後	服藥前	服藥後
噁心(Nausea)				
Grade 1~2	5	4	4	5
Grade 3~4	0	0	1	0
嘔吐(Vomiting)				
Grade 1~2	4	3	3	3
Grade 3~4	1	0	2	1
腹瀉(Diarrhea)				
Grade 1~2	3	2	3	4
Grade 3~4	1	0	0	0
四肢末梢神經麻木(Neuropathy)				
Grade 1~2	4	4	3	4
Grade 3~4	0	0	1	1
黏膜發炎潰爛(Mucositis)				
Grade 1~2	4	3	3	3
Grade 3~4	0	0	0	0

表格十一：服用中藥方劑前後台灣版 SF-36 評估表分數

	實驗組(MB-6)			對照組(Placebo)		
	(n=5)			(n=5)		
	服藥前	服藥後	p value	服藥前	服藥後	p value
身體生理功能 (PF)	81.3±9.35	80.2 ± 16.32	0.957	83.7±21.04	85.0 ± 18.36	0.173
因生理功能角色受限 (RF)	25.7±37.56	43.5 ± 52.17	0.345	17.8±37.42	37.5 ± 46.27	0.258
身體疼痛 (BP)	94.8±10.96	88.0 ± 12.99	0.123	83.5±12.37	81.3 ± 9.42	0.659
一般健康 (GH)	55.6±14.95	88.0 ± 12.99	0.063	47.7±16.03	46.1 ± 14.88	0.487
活力 (VT)	48.2±17.38	53.5 ± 16.77	0.368	57.3±15.29	61.7 ± 14.37	0.113
社會功能 (SF)	47.3±23.75	59.3 ± 26.37	0.086	66.3±45.36	63.82 ± 16.58	0.566
因情緒角色受限 (RE)	27.8±42.31	47.2 ± 48.91	0.104	66.8±17.38	93.5 ± 13.06	0.117
心理健康 (MH)	37.8±15.81	53.7 ± 15.727	0.011*	57.7±9.96	58.5 ± 11.77	1.003
生理層面得分 (PCS)	51.8±3.68	45.3 ± 6.77	0.156	45.7±6.95	46.5 ± 6.79	0.868
心理層面得分 (MCS)	27.3±11.08	37.3 ± 12.19	0.018*	48.3±11.33	46.5 ± 5.72	0.226

\*p<0.05

PF：身體生理功能 (physical functioning)

RP：因生理功能角色受限 (role limitation due to physical problems)

BP：身體疼痛 (bodily pain)

GH：一般健康 (general health)

VT：活力 (vitality)

SF：社會功能 (social functioning)

RE：因情緒角色受限 (role limitation due to emotional problems)

MH：心理健康 (mental health)

PCS：生理層面得分 (Physical Component Scale)

MCS：心理層面得分 (Mental Component Scale)

## 第五章 討論

化學治療目前是轉移性大腸直腸癌患者有效且重要的治療，然而毒副作用卻令患者相當畏懼。因而目前有越來越大量的 CAM (complementary and alternative medicine) 被運用於疾病的治療及預防<sup>38-41</sup>，使用 CAM 的目的不外乎增強身體抵抗力、延長存活率、提高生活品質、減低化療所造成的毒副作用<sup>40,42</sup>。小型的臨床試驗也指出利用不同的 CAM 可以減輕因化學治療所導致的肌肉疼痛及腹瀉<sup>43,44</sup>。在台灣，傳統的中醫藥是癌症患者很常選擇的治療其中一類<sup>45,46</sup>，但是目前最欠缺的是實證醫學的佐證資料。在許多的臨床中西醫師努力之下，一套針對傳統中醫藥實證醫學的臨床試驗研究方法 CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials)<sup>47</sup> 被訂定出來，本臨床試驗研究就是遵照 CONSORT 的精神所設計，希望研究所得到的結果能做為中西醫臨床治療的有效科學佐證資料。本研究是採用雙盲隨機分配設計的方式，藉由中藥調理的功能，來探討評估以中藥方劑對降低大腸直腸癌化學治療藥物毒副作用之輔助臨床功效。雖然目前收案參與研究的患者人數不多，而且所得到的初步結果沒有獲得預期想要的顯著結果，但是在生活品質方面之身心健康狀態改變評估部分，初步可以見到有部

分效果。

轉移性大腸直腸癌經化學治療佐以中藥方劑 MB-6 後，轉移部位的腫瘤與各檢驗因子間之關係為複雜的非線性關係，較難以一般定律或序率模式建構其間之關係，然此一複雜之非線性關係可由一系列之非線性函數以線性方式組合而成，而 RBFNN 具有此功能。本計畫利用 RBFNN 建構大腸直腸癌轉移部位經化學治療佐以中藥方劑 MB-6 後，與各檢測因子間之關係。RBFNN 均能有效的捕捉癌細胞與各檢測因子間的變化趨勢，然以目前的資料及技術，若需獲致穩定及精確的效果，尚有許多努力的空間。現階段，為改善上述資料不足之困擾，仍需持續收集所需之足夠的資料，之後再經由模式的訓練及驗證，以推求可靠及準確的參數，將可有效的改善模式的可靠性及準確性。

在針對患者服用中藥方劑（MB-6）前後白血球數及血色素、血小板的變化方面，實驗組和對照組在服用中藥方劑前後並無顯著統計學上的變化。但是從表格中可現對照組患者接受化學治療所造成的骨髓抑制在接受臨床試驗的期間較嚴重；但反過來看實驗組在服用中藥方劑前後的白血球數及血色素變化上無明顯差異，而在許多文獻中提到中藥方劑能治療或預防因化療所導致的白細胞減少或是血小板數下降，有保護骨髓造血功能，但這一類文章大多是利用動物實驗，而且大部份的研究是採

用中藥煎劑給藥，與臨床人體實驗有一段差距，所以究竟中藥方劑 (MB-6) 對人體是否能證實有預防保護患者骨髓抑制的情形，仍需進一步研究。

藥物的安全是臨床試驗研究中一個重要的環節<sup>48</sup>，本研究所使用的中藥方劑 MB-6 在目前可查詢到的資料系統中，和目前使用於大腸直腸癌的化學治療藥物是沒有互相交互作用的記錄。

在化學治療產生的毒副作用評估部分得到的結果發現，在實驗組產生 Grade 1~2 毒副作用的患者個數在服用藥物前後有部分減少，但無明顯差異；可是實驗組或對照組在使用藥物前後，Grade 3~4 毒副作用的患者個數均有減少的情形。在正規的治療原則下，對於大部分 Grade 1~2 毒副作用患者採取觀察的保守治療，可是一旦有 Grade 3 的毒副作用產生，會視患者病情給予藥物症狀治療，若是更嚴重到有 Grade 4 毒副作用的情形發生，就會考慮先降低化學治療藥物的劑量並同時給予藥物做症狀治療。所以是否是因為服用中藥方劑而緩和 Grade 3~4 毒副作用的症狀，或是單純是正規藥物治療的作用，需要在實驗設計上做修改並進一步深入分析探討。



而在生活品質評估部分，選擇一個適用、可以反映出患者真正生活品質（quality of life）的評估量表很重要，參考許多的文章和研究設計 49~53，針對癌症患者接受化學治療的短期生活品質評估，SF-36 還是被許多的臨床研究者採用，所以本研究才決定選用台灣版 SF-36 作為評估量表。實驗組在使用中藥方劑(MB-6) 前後之身心健康狀態方面以心理功能面向的進步特別顯著，包括活力（平均值為 53.5 分）、社會功能（平均值為 59.3 分）、因情緒角色受限（平均值為 47.2 分）、心理健康（平均值為 53.7 分）分數都較服藥前有顯著進步，所以實驗組的心理層面得分（Mental Component Scale）進步幅度達到統計上的意義（ $p=0.017$ ）；至於生理層面的數值變化不明顯，一部份可能是和整個研究設計與收案患者數目不多有關，尚未達到當初預估的個數，以致於沒有具備足夠的統計檢定力（power）來顯示出兩項變數的差異，所以未來仍須繼續收集足夠的個案數，以利進一步探討分析；或進一步設計更精密周全的臨床試驗研究，以期有正面的發現。



## 第六章 結論

運用中藥方劑（MB-6）在轉移性大腸直腸癌接受化學治療的患者身上，以期達到輔助治療降低化學治療藥物毒副作用，提升患者生活品質的目標，在目前的臨床研究已經有了部份初步正面的收獲和意義。初步結果在血液學、肝腎功能以及電解質等項目，初步並沒有統計學上顯著的差異性。可以確定的是對患者的心理健康與心理層面功能都有正向顯著的提升。

臨床上雖然無法證實能降低化學治療藥物毒副作用，但是提升了患者的心理健康與心理層面功能，使患者能更正向的接受治療，延長治療的次數及更能忍受化學治療所帶來的不適，對整體治療無疑的是一大利多，也達到中藥方劑輔助化學治療的目的。

但是 MB-6 屬於複方中藥方劑，因此其中含有的成分種類繁多，而且真正有效的藥理機轉也尚未釐清，假以時日將其中的成份純化，進行更多更大型嚴謹的臨床試驗來，方能更確實的證明其功效。

## 參考文獻

1. 行政院衛生署衛生統計資訊網  
<http://www.doh.gov.tw/statistic/index.htm>
2. Benson AB 3rd, Choti MA, Cohen AM, Doroshow JH, Fuchs C, Kiel K, Martin EW Jr, McGinn C, Petrelli NJ, Posey JA, Skibber JM, Venook A, Yeatman TJ; National Comprehensive Cancer Network. Nccn Practice Guidelines for Colorectal Cancer. *Oncology* (Williston Park). 2000 Nov;14:203-12
3. Winawer S, Fletcher R, Rex D, Bond J, Burt R, Ferrucci J, Ganiats T, Levin T, Woolf S, Johnson D, Kirk L, Litin S, Simmang C, Gastrointestinal Consortium Panel. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-Update based on new evidence. *Gastroenterology*. 2003;124:544-60.
4. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, Haller DG, Laurie JA, Tangen CM, Ungerleider JS, Emerson WA, Tormey DC, Glick JH, Veeder MH, Mailliard JA. Fluorouracil plus levamisole as effective adjuvant therapy after resection of stage III colon carcinoma: a final report. *Ann Intern Med*. 1995; 122:321-6.
5. Cacheux W, Le Tourneau C, Baranger B, Mignot L, Mariani P. Targeted biotherapy in metastatic colorectal carcinoma: Current practice. *J*

ViscSurg. 2011 Feb;148:12-8. Epub 2011 Jan 28

6. Chrystal K, Allan S, Forgeson G, Isaacs R. The use of complementary/alternative medicine by cancer patients in a New Zealand regional cancer treatment centre. *N Z Med J.* 2002; 116:U296.
7. Tough SC, Johnston DW, Verhoef MJ, Arthur K, Bryant H. Complementary and alternative medicine use among colorectal cancer patients in Alberta, Canada. *Altern Ther Health Med.* 2002; 8:54-64.
8. Taixiang W, Munro AJ, Guanjian L. Chinese medical herbs for chemotherapy side effects in colorectal cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;4:1-21.
9. Hilsden RJ, Meddings JB, Verhoef MJ. Complementary and alternative medicine use by patients with inflammatory bowel disease: An Internet survey. *Can J Gastroenterol* 1999;13:327–32.
10. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, Haller DG, Laurie JA, Goodman PJ, Ungerleider JS, Emerson WA, Tormey DC, Glick JH. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Engl J Med.* 1990; 322:352-8.
11. Laurie JA, Moertel CG, Fleming TR, Wieand HS, leigh JE, Rubin J, McCormack GW, Gerstner JB, Krook JE, Malliard J. Surgical adjuvant therapy of large-bowel carcinoma: an evaluation of levamisole

and the combination of levamisole and fluorouracil. The North Central Cancer Treatment Group and the Mayo Clinic. *J Clin Oncol.* 1989;7:1447–56.

12. Veronese, M.L, O’Dwyer, P.J. Monoclonal antibodies in the treatment of colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2004; 40:1292–1301.
13. Arber N, Levin B. Chemoprevention of colorectal neoplasia: the potential for personalized medicine. *Gastroenterology.* 2008 ;134:1224-37.
14. 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 ;20:14-27.
15. Claire K, Jim C. Chemotherapy in metastatic colorectal cancer. *Surg Oncol.* 2007 ; 16, 65–70.
16. 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 ;23:143-8.
17. de Gramont A, Figer 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 ;18:2938-47.

18. 高偉, 顧康生, 凡巧云; 中醫辯證防治化療後消化道毒副反應, 中西醫結合實用臨床急救, 1998 ;5:209-210.
19. 朱德志; 化療所致消化道反應的中醫證治, 雲南中醫中藥雜誌, 2001 ;22:16.
20. 儲真真, 陳信義, 李宏; 對化療後骨髓抑制的中醫臨床理論探討與防治對策, 中華中醫藥雜誌, 2005 ;20:676-678.
21. 孫紅友, 馬彬林, 王若錚, 王曉麗; 腫瘤患者化療副反應的中醫證候學探析. 新疆中醫藥, 2004 ;22:9-11.
22. 畢良妍, 姜家康, 金岩;. 化療致骨髓抑制的中醫辯證治療, 中西藥學報, 1997 ;5:15.
23. 徐素紅 癌症化療毒副反應的中醫防治 中國腫瘤臨床與康復 1999 ;6: 73
24. 王彥輝; 中醫和法在防治惡性腫瘤化療毒副作用中的應用, 甘肅中醫學院學報, 2004 ;21:9-11.
25. Conney AH ,Lou YR ,Xie JG, et al . Some perspectives on dietary in2

- hibition of carcinogenesis :studies with curcumin and tea. Proc Soc Exp Biol Med ,1997 ,216 :234
26. 陳文娟. 薑黃素對惡性腫瘤細胞的調控. 臨床血液學雜誌 1999 , 12 :238
27. 陳宏,張振書,張亞曆,等. 薑黃素抗癌作用與誘導細胞凋亡. 中華腫瘤雜誌, 1999 , 21:118
28. Mou TH ,You RL ,Wei M, et al . Inhibitory effect of dietary curcumin on forestomach ,duodenal and colon carcinogenesis in mice. Cancer Res ,1994 ,54 :5841
29. 蘇慶華 2002 健康的守護神：國寶樟芝
30. 林文鑫、陳俊憲、陳勁初、呂鋒洲，2000，樟芝液態發酵萃取物對腫瘤細胞株之毒殺性分析。中華民國食品科技學會第三十次大會
31. 張中姿、陳俊憲、林文鑫、陳勁初、呂鋒洲，2001，深紅色樟芝菌絲體之甲醇萃取物對肝癌細胞株之研究。中華民國食品科技學會第三十一次會員大會。
32. [http://www.ecog.org/general/perf\\_stat.html](http://www.ecog.org/general/perf_stat.html)
33. Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 3.0,Glossary of Terms ,National Institutes of Health, National Cancer Institute, <http://ctep.cancer.gov/>
34. <http://sf36.cgu.edu.tw/index.htm>



35. Chang F. J. , Liang J. M., and Chen Y. C.. Flood forecasting using radial basis function neural network. IEEE Transactions on Systems, Man and Cybernetics Part C: Applications and Reviews 31: 530-535, 2001.
36. Chang F. J. Chen Y. C., “Estuary water-stage forecasting by using Radial Basis Function neural network”, J. of Hydrology 270: 158-166, 2003.
37. Patrick K. Simpson, Fuzzy Min-Max Neural Networks-Part 2: Clustering. IEEE Transactions on fuzzy systems 1: 32-45, 1993
38. DiGianni LM, Garber JE, Winer EP. Complementary and alternative medicine use among women with breast cancer. J Clin Onco.1 2002; 20:34S–38S.
39. Ashikaga T, Bosompra K, O'Brien P, Nelson L. Use of complimentary and alternative medicine by breast cancer patients: prevalence, patterns and communication with physicians. Support Care Cancer. 2002; 10: 572–578.
40. Sparber A, Wootton JC. Surveys of complementary and alternative medicine:part II. Use of alternative and complementary cancer therapies. J Altern Complement Med. 2001; 7: 281–287.
41. Boon H, Stewart M, Kennard MA, Gray R, Sawka C, Brown JB, McWilliam C, Gavin A, Baron RA, Aaron D, Haines-Kamka T. Use of

- complementary/ alternative medicine by breast cancer survivors in Ontario: prevalence and perceptions. *J Clin Onco*. 2000; 18: 2515–2521.
42. Richardson MA, Sanders T, Palmer JL, Greisinger A, Singletary SE. Complementary/alternative medicine use in a comprehensive cancer center and the implications for oncology. *J Clin Oncol*. 2000; 18 : 2505–2514.
43. Yamamoto K, Hoshiai H, Noda K. Effects of Shakuyaku-kanzo-to on muscle pain from combination chemotherapy with paclitaxel and carboplatin. *Gynecol Oncol*. 2001 ; 81 : 333–334.
44. Mori K, Kondo T, Kamiyama Y, Kano Y, Tominaga K. Preventive effect of Kampo medicine (Hangeshashin-to) against irinotecan-induced diarrhea in advanced non-smallcell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* . 2003 ; 51: 403–406.
45. Ng TP, Tan CH, Kua EH. The use of Chinese herbal medicines and their correlates in Chinese older adults: the Singapore Chinese Longitudinal Aging Study. *Age Ageing*. 2004; 33 : 135–142.
46. Cui Y, Shu XO, Gao Y, Wen W, Ruan ZX, Jin F, Zheng W. Use of complementary and alternative medicine by Chinese women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2004; 85:263–270.

47. 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 ;134:657-662.
48. E. Ernst, The current position of complementary/alternative medicine in cancer, *Eur J Cancer.* 2003 ;39:2273-7.
49. Fortner BV, Schwartzberg L, Tauer K, Houts AC, Hackett J, Stolshek BS. Impact of chemotherapy-induced neutropenia on quality of life: a prospective pilot investigation. *Support Care Cancer.* 2005 ;13:522-8.
50. Kopec JA, Yothers G, Ganz PA, Land SR, Cecchini RS, Wieand HS, Lembersky BC, Wolmark N. Quality of life in operable colon cancer patients receiving oral compared with intravenous chemotherapy: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Trial C-06. *J Clin Oncol.* 2007 ;25:424-30.
51. Buijs C, Rodenhuis S, Seynaeve CM, van Hoesel QG, van der Wall E, Smit WJ, Nooij MA, Voest E, Hupperets P, TenVergert EM, van Tinteren H, Willemse PH, Mourits MJ, Aaronson NK, Post WJ, de Vries EG. Prospective study of long-term impact of adjuvant high-dose and conventional-dose chemotherapy on health-related quality of life. *J Clin*


Oncol. 2007 ;25:5403-9.

52. Saad IA, Botega NJ, Toro IF. Predictors of quality-of-life improvement following pulmonary resection due to lung cancer. Sao Paulo Med J. 2007 ;125:46-9.

53. Jones M, Schenkel B, Just J, Fallowfield L. Epoetin alfa improves quality of life in patients with cancer: results of metaanalysis. Cancer. 2004 ;101:1720-32.



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

 彰化基督教醫院

**同意臨床試驗證明書**  
Clinical Trials Approval Certificate

135 Nan-Hsiao Street, Changhua 500, TAIWAN  
Tel: 886-4-723-8595 ext.4077  
E-mail: d9065@cch.org.tw  
財團法人彰化基督教醫院 Changhua Christian Hospital

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

**新案同意臨床試驗證明書**  
Clinical Trials Approval Certificate (New Application)

計畫編號：IRB 編號：090704 / 廠商編號：MB104CLCT01  
計畫主持人：陳宏彰  
計畫中文名稱：以 MB-6 合併 FOLFOX4 治療轉移性大腸直腸癌病患之第二期臨床研究  
計畫書：20090814 V4.0  
受試者同意書：2009/09/01 V4.0  
個案報告表：2009/08/14 V4.0  
主持人手冊：2008/11/13 V1.0

彰化基督教醫院人體試驗委員會已審核上述文件，並於西元 2009 年 09 月 05 日核發研究許可。該項許可的有效期到西元 2010 年 09 月 04 日為止。彰化基督教醫院人體試驗委員會並保留監督該項研究的權利。


嚴重不良事件通報、後續定期追蹤之程序及應注意事項，請參閱背面。

Protocol Number: IRB serial number:090704 / applicant's serial number:MB104CLCT01  
Principle Investigator(s): Hung-chang Chen  
Protocol Title: A Phase II Trial of MB-6 plus FOLFOX4 for Metastatic Colorectal Cancer.  
Protocol: V4.0, Aug 14, 2009  
Informed Consent Form: V4.0, Sep 01, 2009  
Case Report Form: V4.0, Aug 14, 2009  
Investigator's Brochure: 1.0, Nov 13, 2008

The Institutional Review Board of the Changhua Christian Hospital has reviewed the above documents and approved the study on Sep 05, 2009. This approval is valid till Sep 04, 2010. The Institutional Review Board of the Changhua Christian Hospital reserves the right to monitor the study. See the reverse of this form for the procedures for reporting serious adverse events and for periodic follow-up, and for other important notes.

彰化基督教醫院  
第一人體試驗委員會  
主任委員：孫茂勝

Sincerely Yours  
Maw-Soon Soon, M.D.  
Chairman  
Institutional Review Board Committee A,  
Changhua Christian Hospital, Taiwan

  
Maw-Soon Soon Sep/5/09  
(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.

附錄二 彰化基督教醫院臨床試驗受試者同意書



財團法人彰化基督教醫院  
人體試驗委員會  
同意書核准日期：DEC 28 2009

臨床試驗受試者同意書

我們邀請您參加本人體試驗，此份同意書提供您本研究相關資訊，  
計畫主持人或研究人員將為您詳細說明並回答相關問題。

受試者姓名		出生日期	年 月 日
病歷號碼		性別	
聯絡電話			
通訊地址			
<input checked="" type="checkbox"/> 藥品		<input type="checkbox"/> 其它：	
計畫編號	MB104CLCT01	IRB 編號	090704
計畫名稱	以 MB-6 合併 FOLFOX4 治療轉移性大腸直腸癌病患之第二期臨床研究		
研究執行期限	約 1 年 6 月		
委託單位/藥廠	中天生物科技股份有限公司	執行單位	大腸直腸科
計畫主持人	陳宏彰	機構名稱	彰化基督教醫院
		部門/職稱	大腸直腸肛門科/主任
		電話/分機	04-7238595*1940
		手機	0922571060
協/共同主持人	林倉祺	機構名稱	彰化基督教醫院
		部門/職稱	大腸直腸肛門科/醫師
		電話/分機	04-7238595*1940
		手機	0919023344



個案管理師	鐘金鳳	機構名稱	彰化基督教醫院
		部門/職稱	臨床試驗中心
		電話/分機	04-7238595*1940
		手機	0960-655-437
二十四小時 緊急聯絡人	鐘金鳳	機構名稱	彰化基督教醫院
		部門/職稱	臨床試驗中心/研究護士
		電話/分機	04-7238595*1940
		手機	0960655437
<p><b>1 研究背景簡介</b></p> <p>MB-6 內含黃豆發酵萃取物、綠茶、樟芝、螺旋藻、葡萄籽及薑黃等萃取物，外觀為充填褐色粉末(320mg)之膠囊；於 2005 年起在台灣以「六味複方精華」為保健商品名稱上市。雖然 MB-6 尚在試驗階段，且確切的藥理機轉還不是很清楚；但是針對大腸直腸癌動物試驗結果顯示，MB-6 併用化療藥物比較單獨使用化療藥物，顯示出較佳的抑制腫瘤生長及延長試驗動物存活期之效果。</p> <p>MB-6 於 2008/11/04 通過 FDA(美國食品藥物管理局)安全性審查許可 (IND No.103675)，並於 2009/01/12 獲衛生署核准，准予進行新藥第二期人體臨床試驗(衛署藥字第 0980303460 號)。</p>			
<p><b>2 試驗目的</b></p> <p>評估 MB-6 合併 FOLFOX4 用於治療轉移性大腸直腸癌的初步療效及安全性。</p> <p>註：FOLFOX4 為治療大腸直腸癌標準療法之一，係由 5-FU(氟尿嘧啶)、oxaliplatin(雙胺環己烷草酸鉑)與 leucovorin(亞葉酸鈣)所組成</p>			

### 3 受試者之篩選條件

#### 3.1 納入條件(符合下列條件者，適合參加本研究)

1. 經過組織學確認為大腸直腸癌及/或經臨床診斷為轉移。
2. 經過電腦斷層掃描或核磁共振至少有一處為可測量的病灶。
3. 年齡 $\geq 20$  歲。
4. 以 ECOG(美國東岸癌症臨床研究合作組織)評估行為能力狀況 $\leq 2$ 。
5. 適當骨髓功能：
  - 血紅素  $\geq 9.0$  g/dL
  - 嗜中性白血球絕對值 (ANC)  $\geq 1.5 \times 10^9/L$
  - 血小板  $\geq 100 \times 10^9/L$
6. 適當腎臟及肝臟功能：
  - 總血清膽紅素  $\leq 1.25$  倍正常值上限
  - 血清肌酸肝  $\leq 1.25$  倍正常值上限。
  - ALT 或 AST  $< 2.5$  倍正常值上限。
7. 有意願參與試驗並簽署受試者同意書。

#### 3.2 排除條件(若有下列情況者，不能參加本研究)

1. 懷孕或哺乳。
2. 有生育能力(男性或女性)但無意願使用適當避孕措施之病患。
3. 患者證實癌症轉移到中樞神經系統。
4. 現存之活動性感染需接受全身性抗生素治療, 抗黴菌及抗病毒治療。
5. 目前有慢性腹瀉病史。
6. 其它之重症或醫療狀況(如：心絞痛、心肌梗塞)。
7. 有第二個原發性末期之癌症病史，然經過適當治療之皮膚基底細胞癌或子宮頸原位癌除外。
8. 同時使用其他抗癌藥物治療。
9. 充血性心衰竭(紐約心臟協會功能性評估為第三或四級)，罹患癲癇或由醫師判斷不適合參與本試驗之其他病史。



10. 進入本試驗前四星期內，曾使用任何其他之試驗藥物。

#### 4 試驗方法、程序與相關檢驗

在您簽署完受試者同意書之後，研究醫師會安排您進行一連串的检查，包含身體檢查(評估項目含神經、肌肉骨骼等系統)、生命徵象(即呼吸、血壓、心跳及體溫)與體重、ECOG(美國東岸癌症臨床研究合作組織)<sup>#1</sup> 評估行為能力狀況、女性的驗孕測試、實驗室檢測(包含血液與生化檢查、免疫功能、腫瘤胚胎抗原指數，需要抽您共 20 cc 的血與收集一次完整的尿液)，以確定您加入本研究的適切性，另外研究醫師也會對您目前正在使用的藥物進行紀錄。

大約一星期左右，您會被安排進行第二次診察。如果研究醫師確認您符合加入本實驗，您則確定被納入本研究並以隨機分配(像是抽籤)的方式分派至 MB-6 組或安慰劑組。您將每天口服使用 MB-6 或安慰劑(320mg 內容物/膠囊，每次 6 個膠囊，每日 3 次，於 3 餐飯後使用)，共 16 星期之臨床治療期(每 2 星期返診一次)。

試驗期間除了 MB-6 或安慰劑外，會合併使用 FOLFOX4 療法 (每 2 星期重複 1 次; 第 1 天給予: 2 小時靜脈滴注 oxaliplatin(雙胺環己烷草酸鉑) 85 mg/m<sup>2</sup> 與 leucovorin(亞葉酸鈣) 200 mg/m<sup>2</sup>，隨後靜脈推注 400 mg/m<sup>2</sup> 5-FU(氟尿嘧啶)與 22 小時的持續靜脈滴注 600 mg/m<sup>2</sup>; 第 2 天給予: 2 小時靜脈滴注 leucovorin 200 mg/m<sup>2</sup>，隨後靜脈推注 400 mg/m<sup>2</sup> 5-FU 與 22 小時的持續靜脈滴注 600 mg/m<sup>2</sup>。為密切觀察您的情況，您的醫師將安排您住院注射 FOLFOX4。

本試驗預計招收約 75 位受試者(其中 60 位為可評估受試者)，每位受試者都有 1/2 的機會接受 MB-6，1/2 的機會接受安慰劑治療。所謂「安慰劑」膠囊是僅含賦形劑，但卻不含有效成份的膠囊。由於採用雙盲的方式，不管是您或是研究醫師都不知道您在本試驗中正使用哪一種藥。不論您分配到使用 MB-6 或安慰劑膠囊，您都會得到一樣的醫療照護以及保險保障。在加入本研究的 16 星期治療期間內，您必須在第 2 次到第 10 次診療時進行每 2 星期的回診，相關流程請見表一。

在治療期間內你所需要進行的檢查程序如下：

第 3、7、9 次診察，需要進行身體檢查、生命徵象(即呼吸、血壓、心跳及體溫)與體重、血液(包含紅血球計數、白血球計數、血小板計數、血紅素、血球容積比)與生化檢查(包含肝功能指數、總膽紅素、肌酸酐)的評估追蹤，約抽 8-10 c.c. 血液。

第 4、6、8 次的診察，需要進行身體檢查、生命徵象與體重、血液與生化檢查、免疫功能、腫瘤胚胎抗原指數的評估追蹤。免疫功能檢查為評估組織發炎相關的生化檢查包含介白素-2 及 10、干擾素-Gamma、腫瘤壞死因子- $\alpha$ 、血清癌胚抗原)，約抽 20 c.c.血液。

第 6 次診察會進行腫瘤評估，腫瘤評估方式為斷層掃描或核磁共振攝影。

第 10 次的診察，需要進行身體檢查、生命徵象與體重、血液與生化檢查、免疫功能、腫瘤胚胎抗原指數、腫瘤評估的評估追蹤，約抽 20 c.c.血液。

若您提前退出本試驗，將由您的研究醫師決定是否執行第 6 次或第 10 次腫瘤評估。

研究進行期間，您的檢體都將交由財團法人彰化基督教醫院進行處理及保存，檢體將不會被提供用於本試驗之外的其他研究用途。同時，於研究結束或中途退出研究之後，您剩餘的檢體將交由財團法人彰化基督教醫院進行銷毀。另，試驗結束後，將不持續提供試驗藥物

註 1: ECOG 說明:

ECOG 值說明	
0	日常活動正常，可以從事所有活動而無限制。
1	無法從事費力的活動，但可下床，且可從事一般的輕工作。
2	臥床時間<50%，偶而需協助才可下床，亦可自我照顧，但無法從事一般工作，醒時有>50%的時間是站的。
3	臥床時間>50%，可從事有限的自我照顧，醒時有>50%的時間是臥床或坐在椅子上。
4	完全臥床，無法自我照顧，亦無法下床或坐在椅子上。



表一：試驗流程簡表

Period	篩選期	治療期		
回診次數 (Visit)	1	2	3, 4, 5, 6, 7, 8, 9	10/試驗結束
天數 (± 3)	-7~0	0	14, 28, 42, 56, 70, 84, 98	112
		FOLFOX4 週期		
		週期 1	週期 2~8	
		第一天	第一天	
簽署受試者同意書	X			
病史評估	X			
身體功能評估	X		X	X
生命徵象與體重	X		X	X
篩選條件評估	X			
注射 FOLFOX4 <sup>註2</sup>		X	X	
ECOG 評估行為能力	X			
女性懷孕測試	X			
血液與生化檢查	X		X	X
免疫功能檢查	X		第回診 4, 6, 8 次	X
腫瘤胚胎抗原指數	X		第回診 4, 6, 8 次	X
腫瘤評估追蹤 (CT/MRI)	X		第 6 次回診	X

註 2 於試驗期間您將口服使用 MB-6 或安慰劑，同時，第 2 次到第 8 次回診時，需住院注射 FOLFOX4。

## 5. 可能產生之副作用、發生率及處理方法

**FOLFOX4**：化學治療常見各級(第一至第四級)副作用包括周邊神經感覺異常(18.2%)、腹瀉(12%)、噁心(6%)、口腔黏膜炎(5.8%)、白血球數目下降(這可能使您易受感染)(4%)、或嘔吐(3%)等。

**MB-6**：根據先前 MB-6 的長期人體使用經驗顯示，並未觀察到不良事件反應。然基於安全考量，當有任何異常發生時(例如肝功能異常)，試驗醫師將依其臨床經驗判斷，暫停給予試驗藥物或請您退出試驗。

本研究為首次將該試驗藥物使用於人體，因此潛在副作用目前未知，但將於本臨床研究中進行嚴密的監測。故建議您發生以上或任何其他異常狀況請告知您的醫師。

同時，您在參與本臨床試驗的期間，研究醫師將為您提供完整的醫療照護。

## 6 其他替代療法及說明

- 6.1 若您決定不參加本臨床試驗，你還是可以選擇繼續接受標準治療或其他藥物（例如：標靶治療藥物），或加入其他臨床研究來進行治療，您可以和研究醫師進行討論後，再選擇最適合您的治療方式。

## 7 試驗預期效益

- 7.1 我們預期 MB-6 可能有提升 FOLFOX4 化學療法之療效，且應可降低因化學療法導致的不良反應。

## 8 試驗進行中受試者之禁忌、限制與應配合之事項

- 8.1 若您在參加研究期間有服用或使用任何其他藥物(與研究醫師所開給您的不同)，都請您告知研究醫師。在任何的實驗性治療中都有可能對您或您的胎兒造成風險，所以，您不可於研究期間與研究結束後 3 個月內懷孕，或使性伴侶懷孕。希望於研究期間懷孕、受孕或讓性伴侶懷孕者，皆不可參與本研究。若您具有生育能力且目前有性行為（男性與女性），則必須於研究期間與研究結束後 3 個月內使用可靠的避孕方法，包括口服避孕藥、注射型避孕劑（Depo-Provera）、植入型避孕劑（Norplant）、子宮內避孕器（IUD）、雙重屏障方法（保險套與／或含殺精劑的子宮帽）或禁慾。請詢問醫生您要使用哪種避孕方法，以及需要使用多久。若是您在研究過程中懷孕，請立即通知您的研究醫師。
- 8.2 第 3、7、9 次診察將會進行血液與生化檢查，需要抽您 8-10 CC 血液，第 4、6、8、10 次的診察，需要抽您約 20 C.C 血液，進行血液與生化檢查、免疫功能、腫瘤胚胎抗原指數的評估追蹤。

## 9 機密性

- 9.1 經由簽署本受試者同意書，您即同意您的原始醫療記錄可直接受監測者、稽核者、人體試驗委員會及主管機關檢閱，以確保臨床試驗過程與數據符合相關法律及法規要求，您的身分將受到保密。



- 9.2 彰化基督教醫院與中天生物科技股份有限公司將依法把任何可辨識您的身分之記錄與您的個人隱私資料視為機密來處理，不會公開。如果發表試驗結果，您的身分仍將保密。

## 10 補助、所需費用、損害賠償與保險

- 10.1 經費負擔：參與本臨床試驗所額外衍生之費用，將由中天生物科技股份有限公司負擔。另於每次回診時，給予車馬費新台幣 500 元
- 10.2 如依本研究所訂臨床試驗計畫，因而發生不良反應或傷害，由中天生物科技股份有限公司依法負損害賠償責任。但本受試者同意書上所記載之不良反應，或這些不良反應所造成之預期傷害，將不予賠償或補償。
- 10.3 如依本研究所訂臨床試驗計畫，因發生不良反應造成損害，本醫院願意提供專業醫療照顧及醫療諮詢。您不必負擔治療不良反應或損害之必要醫療費用。
- 10.4 除前二項補償及醫療照顧外，本研究不提供其他形式之補償。若您不願意接受這樣的風險，請勿參加試驗。
- 10.5 您不會因為簽署本同意書，而喪失在法律上的任何權利。
- 10.6 本研究有投保責任保險。

## 11 受試者權利

- 11.1 試驗過程中，與您的健康或是疾病有關，可能影響您繼續接受臨床試驗意願的任何重大發現，都將即時提供給您。
- 11.2 為進行試驗工作，您必須接受陳宏彰醫師的照顧。如果您現在或於試驗期間有任何問題或狀況，請不必客氣，可與彰化基督教醫院外科部大腸直腸科陳宏彰醫師聯絡(24 小時聯繫電話：0922-571060)。
- 11.3 如果您在試驗過程中對試驗性質產生疑問，對您的權利有意見或懷疑因參與研究而受傷害時，可與財團法人彰化基督教醫院人體試驗委員會：施桂雲幹事聯絡，請求諮詢電話：04-7238595 分機 4077，e-mail：d9065@cch.org.tw，地址：500 彰化市南校街 135 號。

## 12 試驗之退出與中止

您可自由決定是否參加本試驗；試驗過程中也可隨時撤銷同意，退出試驗，不需任何理由，且不會引起任何不愉快或影響其日後醫師對您的醫療照顧。試驗主持人或中天生物科技股份有限公司亦可能於必要時中止該試驗之進行，當試驗中止或終止時，試驗主持人將立即通知您並確保您有適當之治療及追蹤。

### 13 簽名

#### 13.1 解釋同意書人（於本計畫中擔任：主持人 協/共同主持人 研究人員）

本人已詳細解釋本計畫中上述研究方法的性質與目的，及可能產生的危險與利益，並已回答受試者之疑問。

解釋同意書人簽名： \_\_\_\_\_ 簽名日期： \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

#### 13.2 受試者

經由說明後，本人已詳細瞭解上述研究方法及可能產生的危險與利益，有關本試驗計畫的疑問，亦獲得詳細解釋。本人同意並自願參與本研究，且將持有同意書副本。

受試者簽名： \_\_\_\_\_ 簽名日期： \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

#### 13.3 有同意權人

如您不是受試者或其法定代理人，但因事實需要，本同意書由您代簽，請註明原因。

代簽原因：

有同意權人正楷姓名： \_\_\_\_\_ 與受試者關係： \_\_\_\_\_

有同意權人簽名： \_\_\_\_\_ 簽名日期： \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

身份證字號： \_\_\_\_\_ 聯絡電話： \_\_\_\_\_

通訊地址：

註：受試者雖非無行為能力或限制行為能力者，但因無意識或精神錯亂無法自行為之時，由有同意權之人為之，如配偶及同居之親屬。

#### 13.4 見證人

受試者、法定代理人或有同意權之人皆無法閱讀時，應由見證人在場參與所有有關受試者同意書之討論。

見證人正楷姓名：

身份證字號：

聯絡電話：

通訊地址：

簽名：

簽名日期： 年 月 日

計畫主持人簽名：

簽名日期： 年 月 日

本同意書一式二份，雙方完成簽署後，各執一份留存。



# 行政院衛生署 書函

機關地址：10341 台北市大同區塔城街36號  
傳 真：(02)25233303  
聯絡人及電話：李佳慧(02)85906666轉6984  
電子郵件信箱：paanoze@doh.gov.tw



台北市南港區圓區街3號14樓之1

受文者：中天生物科技股份有限公司

發文日期：中華民國98年12月15日  
發文字號：衛署藥字第0980344935號  
速別：普通件  
密等及解密條件或保密期限：普通  
附件：

主旨：有關中國醫藥大學附設醫院陳自諒醫師、彰化基督教醫院陳宏彰醫師及林口長庚醫院楊再勝醫師等共同主持之「MB-6 (黃豆發酵萃取物、綠茶萃取物、樟芝、螺旋藻、葡萄籽萃取物、薑黃素萃取物) Capsules 320 mg」供查驗登記用藥品臨床試驗計畫 (計畫編號：MB104CLCT01) 之修正計畫書及受試者同意書乙案，詳如說明段，請 查照。

說明：

- 一、復 貴公司98年10月22日中 (總) 第113號及98年12月8日98中 (總) 字第127號函。
- 二、本計畫業經本署98年1月12日衛署藥字第0980303460號函核准執行，並經本署98年10月28日衛署藥字第0980330593號函同意變更在案。
- 三、本署同意修正後之計畫書版本日期為VERSION DATE：20091016 V5.0。
- 四、有關經本署核准執行之藥品臨床試驗計畫，其後續受試者同意書修正案審查事宜，請依本署97年2月21日衛署藥字第0970300666號公告辦理。

編校人員：潘寶琴

第1頁 共2頁

收文專用章	日期: 98年12月18日
	文號: M981218001
	管理 部 承辦單位
	新葯臨床 研究部



- 五、請依本署95年7月7日衛署藥字第0950325965號公告及95年10月5日衛署藥字第0950339498號函，有關「台灣藥品臨床試驗資訊網」之相關規定，上網修正公開之資訊事宜。
- 六、本試驗主持人應任用合格之試驗相關人員，確保其對本計畫有充分之瞭解，被授權之責任與工作並應留下書面紀錄。試驗相關人員之任用需經人體試驗委員會同意，始得參與本試驗。
- 七、本試驗變更應經醫院之人體試驗委員會同意後始准執行，如醫院人體試驗委員會核准之計畫與本署核准內容不儘相同，本試驗應申請計畫變更並經核准後始可執行，或依本署核准之版本執行。
- 八、人體試驗委員會對人體臨床試驗之設計與執行，應進行必要之查核與監督，以確保臨床試驗之品質及安全；並依據「藥品優良臨床試驗準則」之規定，善盡保護受試者之責任。

正本：中天生物科技股份有限公司

副本：中國醫藥大學附設醫院、財團法人彰化基督教醫院、長庚醫療財團法人林口長庚紀念醫院、財團法人醫藥品查驗中心

## 行政院衛生署

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
<b>Gastrointestinal</b>		
Diarrhea		
Nausea		
Vomiting		
Mucositis		
<b>Neuropathy</b>		
Peripheral Neuropathy		
Neuropathy: Motor and Sensory		
Nail disorder		
<b>Blood/Bone marrow</b>		
Leukopenia		
Neutropenia		
Thrombocytopenia		
Hemoglobin		
<b>Other Adverse Events</b>		
Allergic/hypersensitivity		
Skin reaction		
Acne-like rash		
Dyspnea		
<b>Date blood sample:</b> ____ / ____ / ____ (dd/mm/ yyyy ) WBC: ____ ×10 <sup>3</sup> /μL;      Neutrophils: ____ ×10 <sup>3</sup> /μL Hb: ____ g/dL;      Lymphocyte: ____ ×10 <sup>3</sup> /μL Platelet: ____ ×10 <sup>3</sup> /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 )		



Toxicity	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
<b>Gastrointestinal</b>				
Diarrhea	Increase <4 times/day over baseline or mild increase in ostomy output	Increase 4~6 times/day over baseline or moderate increase in ostomy output	Increase >7 times/day over baseline or severe increase in ostomy output	Life-threatening consequences
Nausea	Loss of appetite	Oral intake decreased without body weight loss or dehydration or malnutrition	Inadequate oral intake, need IV fluid and tube feedings or TPN	Life-threatening consequences
Vomiting	1 episode in 24 hrs	2~5 episodes in 24 hrs	≥ 6 episodes in 24 hrs IV fluids or TPN indicated	Life-threatening consequences
Mucositis	Erythema of mucosa Minimal symptoms and normal diet	Patchy ulcerations or pseudomembranes Symptomatic but can eat or swallow modified diet	Confluent ulcerations or Pseudomembranes, bleeding with trauma Unable to adequately oral intake	Tissue necrosis, spontaneous bleeding Life-threatening consequences
<b>Neuropathy</b>				
Hand-foot syndrome	Asymptomatic	Weakness interfering with function, sensory alteration or paresthesia, tingling	Weakness, sensory alteration, paresthesia interfering with ADL	Life-threatening consequences Disabling
Nail disorder	Discoloration	Pain in nailbed Partial or complete loss of nail	—	—

<b>Blood/Bone marrow</b>				
Leukopenia	<3.0 x	<3.0~2.0 x	<2.0~1.0 x	<1.0x
Neutropenia	<1500	<1500~1000	<1000~500	<500
Thrombocytopenia	<75000	<75000~50000	<50000~25000	<25000
Hemoglobin	<10.0/ g/dL	<10.0~8.0 / g/dL	<8.0~6.5 / g/dL	<6.5/ g/dL
<b>Other Adverse Events</b>				
Allergic/hypersensitivity	Transient flushing or rash Drug fever<38°C	Rash, flushing, urticaria, dyspnea Drug fever≥38°C	Symptomatic bronchospasm, parenteral medication indicated Allergy-related edema/angioedema hypotension	Anaphylaxis
Skin reaction	Faint erythema or dry desquamation	Moderate erythema; patchy moist desquamation	Moist desquamation Bleeding induced by trauma or abrasion	Skin necrosis or ulceration of dermis Spontaneous bleeding
Acne-like rash	Intervention not indicated	Intervention indicated	Associated with pain, disfigurement, ulceration or desquamation	—
Dyspnea	Dyspnea on exertion, but can walk 1 flight of stairs without stopping	Dyspnea on exertion, but unable to walk 1 flight of stairs without stopping	Dyspnea with ADL	Dyspnea at rest Intubation indicated

## 附錄五 SF-36 臺灣版身心健康狀況評估表

### SF-36

本調查目的在探討您對自己健康的看法。這些資訊將能幫助您記錄您的感受，以及您在執行日常生活的能力。

敬請回答下列各問題並圈選一適當答案。如您對某一問題的回答不能確定，還是請您盡可能選一個最適合的答案。在本部份所指過去一個月內，係指從今天往前算三十天內。

1. 一般來說，您認為您目前的健康狀況是 (請僅圈選一項答案)

- 極好的.....1  
 很好.....2  
 好.....3  
 普通.....4  
 不好.....5

2. 和一年前比較，您認為您目前的健康狀況是？ (請僅圈選一項答案)

- 比一年前好很多.....1  
 比一年前好一些.....2  
 和一年前差不多.....3  
 比一年前差一些.....4  
 比一年前差很多.....5

3. 下面是一些您日常可能從事的活動，請問您目前健康狀況會不會限制您從事這些活動？如果會，到底限制有多少？ (每行請僅圈選一項答案)

活 動	會， 受到很多限制	會， 受到一些限制	不會， 完全不受限制
a. 費力活動，例如跑步、提重物、 參與劇烈運動	1	2	3

b.中等程度活動，例如搬桌子、 拖地板、打保齡球、或打太極 拳	1	2	3
c.提起或攜帶食品雜貨	1	2	3
d.爬數層樓樓梯	1	2	3
e.爬一層樓樓梯	1	2	3
f.彎腰、跪下或蹲下	1	2	3
g.走路超過 1 公里	1	2	3
h.走過數個街口	1	2	3
i.走過一個街口	1	2	3
j.自己洗澡或穿衣	1	2	3

4.在過去一個月內，您是否曾因為身體健康問題，而在工作上或其他日常活動方面有下列任何的問題？（每行請僅圈選一項答案）

	是	否
a.做工作或其它活動的時間減少	1	2
b.完成的工作量比您想要完成的較少	1	2
c.可以做的工作或其他活動的種類受到限制	1	2
d.做工作或其他活動有困難（例如，須更吃力）	1	2

5.在過去一個月內，您是否曾因為情緒問題（例如，感覺沮喪或焦慮），而在工作上或其他日常活動方面有下列的問題？（每行請僅圈選一項答案）

	是	否
a.做工作或其它活動的時間減少	1	2
b.完成的工作量比您想要完成的較少	1	2
c.做工作或其它活動時不如以往小心	1	2

6. 在過去一個月內，您的身體健康或情緒問題，對您與家人或朋友、鄰居、社團間的平常活動的妨礙程度如何？（請僅圈選一項答案）

完全沒有妨礙.....	1
有一點妨礙.....	2
中度妨礙.....	3
相當多妨礙.....	4
妨礙到極點.....	5

7. 在過去一個月內，您身體疼痛程度有多嚴重？(請僅圈選一項答案)

完全不痛.....	1
非常輕微的痛.....	2
輕微的痛.....	3
中度的痛.....	4
嚴重的痛.....	5
非常嚴重的痛.....	6

8. 在過去一個月內，身體疼痛對您的日常工作(包括上班及家務)妨礙程度如何？(請僅圈選一項答案)

完全沒有妨礙.....	1
有一點妨礙.....	2
中度妨礙.....	3
相當多妨礙.....	4
妨礙到極點.....	5

9. 下列各項問題是關於過去一個月內您的感覺及您對周遭生活的感受，請針對每一問題選一最接近您感覺的答案。在過去一個月中有多少時候(每行請僅圈選一項答案)

	一直都是	大部分時間	經常	有時	很少	從不
a.您覺得充滿活力？	1	2	3	4	5	6
b.您是一個非常緊張的人？	1	2	3	4	5	6
c.您覺得非常沮喪，沒有任何事情	1	2	3	4	5	6

可以讓您高興起來？						
d.您覺得心情平靜？	1	2	3	4	5	6
e.您精力充沛？	1	2	3	4	5	6
f.您覺得悶悶不樂和憂鬱？	1	2	3	4	5	6
g.您覺得筋疲力竭？	1	2	3	4	5	6
h.您是一個快樂的人？	1	2	3	4	5	6
i.您覺得累？	1	2	3	4	5	6

10. 在過去一個月內，您的身體健康或情緒問題有多少時候會妨礙您的社交活動（如拜訪親友等）？請僅圈選一項答案）

- 一直都會.....1
- 大部分時間會.....2
- 有時候會.....3
- 很少會.....4
- 從不會.....5

11. 下列各個陳述對您來說有多正確？(每行請僅圈選一項答案)

	完全正確	大部分正確	不知道	大部分不正確	完全不正確
a.我好像比別人較容易生病	1	2	3	4	5
b.和任何一個我認識的人來比，我和他們一樣健康。	1	2	3	4	5
c.我想我的健康會越來越壞	1	2	3	4	5
d.我的健康狀況好得很	1	2	3	4	5



英文摘要

**Topic :**

Randomized control double-blind trial on the alternative effects of Chinese herbal formula (MB-6) in metastatic colorectal cancer patients treated with chemotherapy

**Background:**

The prevalence of colorectal cancer is increasing yearly in Taiwan. It has been the first of cancer incidence and the third of cancer mortality rate according to the statistic of 2009 of bureau of national health insurance , department of health. The most effective treatment of colorectal cancer is surgical resection. For those patients with pathologic stage III, stage IV, and some high risk groups in stage II , adjuvant chemotherapy is indicated. But the selective specificity of chemotherapy is not high. It destroys not only the cancer cells but the normal cells at the same time. That causes lots of side effects. Those side effects include decreased human immune function , gastrointestinal discomfort and poor life quality.

To reduce those problems caused by chemotherapy , some Chinese herbal formulas were used to improve the human immune function by many researches and they do show some benefits. The purpose of our study is to evaluate the alternative treatment of the Chinese herbal formula in metastatic

colorectal cancer patients treated with chemotherapy. Hoping those patients can benefit from the complementary and alternative treatment and can decrease the side effects caused by chemotherapy.

**Methods :**

Metastatic colorectal cancer patients treated with chemotherapy were enrolled in this study,, and double-blindly randomized into two groups: Chinese herbal formula group and placebo group. Chinese herbal formula (MB-6) and placebo were taken during the chemotherapy period of time. Those patients were evaluated every two weeks, using the “Common Terminology Criteria for Adverse Events” which designed by National Cancer Institutes (NCI) for the toxicity evaluation and laboratory data( including: blood cell counts, liver function and renal function) were recorded. Metastatic lesions were measured by computer tomography. All data were recorded and analyzed.

**Results :**

In each group, 6 patients were randomly enrolled. But only 5 patients completed the study. For the evaluation of the toxicity of chemotherapy, the number of patients who suffered with the Grade 3~4 side effects decreased in both groups; however, those patients with Grade 1~2 side effects, the number only decreased in the Chinese herbal formula group, but the same

phenomenon was not found in placebo group. To evaluate the patient's life, the SF-36 questionnaire was used, the mental health score increased, and there was significant statistically difference( $p=0.011$ ), while the score in the Mental Component Scale was also increased ( $p=0.018$ ).

### **Conclusions :**

By using the Chinese herbal formula (MB-6) in metastatic colorectal cancer patients accepting chemotherapy, the toxicity of chemotherapy decreased, and the life quality of those patients were promoted. It shows that Chinese herbal formula (MB-6) offers an alternative way to alleviate the side effects of cancer treatment. However, due to the large varieties of chemotherapy agents and the accurate mechanism and effective ingredients are not totally clear. More clinical trials are necessary to confirm our theory.

Key words : Chinese herbal formula 、 MB-6 、 Metastatic colorectal cancer 、 Chemotherapy

個人簡歷

陳宏彰

生日： 西元 1967 年 02 月 14 日

學歷： 中國醫藥大學畢業(September 1986-June 1993)

中國醫藥大學中西醫研究所碩士班(September 2007-June 2011)

醫學訓練：

財團法人彰化基督教醫院 外科住院醫師 (July 1995- June 1999)

財團法人彰化基督教醫院 外科住院總醫師、

大腸直腸外科住院醫師、總醫師 (July 1999- June2000)

財團法人彰化基督教醫院 大腸直腸外科主治醫師 (July 2000-)

美國克里夫蘭醫學中心大腸直腸外科研究醫師 (July 2001- December  
2001)

現任：

中華民國大腸直腸外科醫學會會員

中華民國外科醫學會專科醫師

中華民國超音波醫學會會員

中華民國癌症醫學會會員

中華民國消化系外科醫學會會員

中華民國內視鏡外科專科醫師

彰化基督教醫院大腸直腸外科主任