

中國醫藥大學中西醫結合研究所碩士論文

編號：GIIM-99-9654

指導教授：陳汶吉 教授

論文題目

轉移性大腸直腸癌症患者化療後胃腸道副作用使用中藥

香砂六君子湯輔助療法之療效和安全性評估

The efficacy and safety of Chinese medicine--- *xiang sha liu jun zi tang* in the treatment of the gastro-intestinal side effect of chemotherapy for metastatic colorectal cancer

研究生：邱建銘

中華民國一百年七月二十六日

## 目錄

(一) 摘要	
◆ 中文摘要	1
(二) 本文	
第一章 前言	3
第二章 文獻探討	4
第三章 材料與方法	8
第四章 結果	16
第五章 討論	40
第六章 結論	42
第七章 參考文獻	43
(三) 附錄	
◆ CTCAE 等級評估表	46
◆ EORTC QLQ-C30 量表	48
◆ EORTC QLQ-CR38 量表	50
◆ 英文摘要	53
(四) 圖次	
圖 1 試驗流程圖	12
表 1 試驗流程表	12
表 2. 納入試驗人數表	16
表 3. 受試者基本資料表	17
表 4. 實驗組和對照組在治療前 (V2) 生活品質量表比較表	18
表 5. 實驗組和對照組治療前 (V2) 在實驗診斷學(Lab data)的比較表	20
表 6 兩組通用化學治療毒性評分表的比較表 (V3-V7 取最大值)	21
表 7. 服藥二週後 (V3) EORTC QLQ-C30 癌症生活品質問卷表兩組比較表	23
表 8. 服藥四週後 (V4) EORTC QLQ-C30 癌症生活品質問卷表兩組比較表	25

表 9. 服藥六週後 (V5) EORTC QLQ-C30 癌症生活品質問卷表 兩組比較表.....	27
表 10. 服藥二週後 (V3) EORTC QLQ-C38 大腸直腸癌癌症生活 品質問卷表兩組比較表.....	29
表 11. 服藥四週後(V4)EORTC QLQ-C38 大腸直腸癌癌症生活品 質問卷表兩組比較表.....	31
表 12. 服藥六週後 (V5) EORTC QLQ-C38 大腸直腸癌癌症生活 品質問卷表兩組比較表.....	33
表 13. 服藥兩週後(V3) 血液檢查與生命徵象兩組比較表.....	35
表 14. 服藥四週後(V4) 血液檢查與生命徵象兩組比較表.....	36
表 15. 服藥六週後(V5) 血液檢查與生命徵象兩組比較表.....	37
表 16 本臨床試驗所有嚴重不良反應(SAE)報告表.....	38
表 17 不良反應兩組比較表.....	39



## 摘要

**背景：**Irinotecan 與 Oxaliplatin 為轉移性大腸直腸癌第一線用藥，分別合併 5-Fluorouracil 使用可大幅度提高患者存活率到二十個月，而 Irinotecan 與 Oxaliplatin 臨床上使用大部分患者會出現腹瀉、噁心嘔吐、白血球低下等副作用，西藥的化療前給藥對副作用的幫助有限，病患常常會因為嚴重副作用而拒絕治療；香砂六君子湯為中醫治療此類腸胃道症狀良好的方劑，且藥性溫和，本實驗選擇香砂六君子湯為實驗用藥，針對化療後胃腸道副作用做療效和安全性評估。

**病人與研究方法：**本研究採中西醫結合治療，研究設計採用多中心隨機雙盲試驗，納入慈濟醫院台中分院、台北分院以及花蓮總院大腸直腸癌第三期與第四期的接受 FOLFIRI (Irinotecan + 5-FU) 與 FOLFOX (Oxaliplatin + 5-FU) 化療患者接受試驗，受試者分成兩組分別接受香砂六君子湯以及安慰劑八週的治療，而試驗組和對照組使用相同的化療前給藥，研究期間，兩週一次以 Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 3.0 (CTCAE) 為評估副作用標準並觀察其理學檢查及抽血檢查變化，同時以大腸直腸癌生活品質問卷評估，以病人自覺報告結果觀察其生活品質是否改善，以評估香砂六君子湯是否可以改善大腸直腸癌化學治療的副作用。

**結果：**慈濟醫院台中分院、台北分院以及花蓮總院大腸直腸癌第三期與第四期的化療患者，共 67 人納入試驗，受試者基本資料，兩組年齡比、男女比、血液檢驗、生活品質量表、第三期與第四期相比和 FOLFIRI 與 FOLFOX 相比並無統計上的相異；在以 CTCAE 評估用藥後其症狀層級，兩組用藥之後並無統計學上的顯著差異；在服用藥物兩週後，腹瀉在實驗組上有改善，而對照組則沒有改善，兩組之間 p 值接近 0.05，顯示香砂六君子湯使用初期對化療所引起的腹瀉有改善的作用。在服用藥物四週後，生活品質量表的整體健康狀況 (Global health status / QoL) 方面，對照組有惡化的變化，在統計學上有顯著差異，而實驗組則沒有明

顯變化，而兩組之間在統計學上有顯著差異；便秘、疲倦、疼痛、失眠、呼吸困難與腸胃症狀在實驗組上有改善，而對照組則沒有改善，兩組之間有統計學上的差異；RBC、hematocrit 對照組均有減少，然而實驗組卻沒有統計學上的差異。香砂六君子湯沒有 CBC、肝功能和腎功能方面的不良反應；同時所有的不良反應都屬化療本身的副作用與癌症本身的病程，均與中藥和安慰劑無關，試驗組與對照組發生不良反應的比例並無統計上的差異。

**結論：**本試驗為多中心雙盲隨機臨床試驗，雖然香砂六君子湯無法在化學治療毒性評分表(CTCAE)上在統計上證實有效，但在生活品質問卷中，香砂六君子湯在整體健康狀況、腸胃症狀、便秘、腹瀉、情緒功能、疲倦、疼痛、失眠、呼吸困難與貧血的改善與安慰劑相比在統計學上有顯著差異，同時也證實其為一相當安全的方劑。



## 第一章 前言

Irinotecan與Oxaliplatin為轉移性大腸直腸癌第一線用藥，合併5-Fluorouracil(5-FU)使用可大幅度提高患者存活率到二十個月，而Irinotecan與Oxaliplatin臨床上使用大部分患者會出現腹瀉、噁心嘔吐、白血球低下等副作用<sup>1</sup>，西藥的化療前給藥對副作用的幫助有限，病患常常會因為嚴重副作用而拒絕治療；香砂六君子湯為中醫治療此類腸胃道症狀良好的方劑，且藥性溫和。本研究採中西醫結合治療，研究設計採用多中心隨機雙盲試驗，受試者分別接受香砂六君子湯以及安慰劑八週的治療，而試驗組和對照組使用相同的化療前給藥，研究期間，兩週一次以Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 3.0 (CTCAE)為評估副作用標準並觀察其理學檢查及抽血檢查變化，同時以大腸直腸癌生活品質問卷評估，以病人自覺報告結果觀察其生活品質是否改善，以評估香砂六君子湯是否可以改善大腸直腸癌化學治療的副作用。

## 第二章 文獻探討

### 1. 台灣大腸直腸癌的盛行率

自民國 71 年起，癌症即成為台灣 10 大死因之首。民國 96 年台灣共有 40,306 人死於惡性腫瘤，占有所有死亡人數的 28.92%，自民國 95 年起大腸直腸癌的盛行率即占癌症的第一位；民國 96 年，結腸、直腸、乙狀結腸連結部及肛門惡性腫瘤發生個案數占全部惡性腫瘤發生個案數的 13.87%，當年因此惡性腫瘤死亡人數占全部惡性腫瘤死亡人數的 11.09%。發生率的排名於男性為第 2 位、女性為第 2 位；死亡率的排名於男性為第 3 位、女性為第 3 位。民國 96 年初次診斷為結腸、直腸、乙狀結腸連結部及肛門惡性腫瘤者共計 10,511 人，占消化器官及腹膜個案數的 36.59%，故大腸直腸癌的防治在台灣是非常重要的課題；民國 96 年因為結腸、直腸、乙狀結腸連結部及肛門惡性腫瘤者轉移而死亡者共計 4,470 人，亦即罹患大腸直腸癌的病患會有將近半數會因為轉移而需要化學治療<sup>2</sup>，故大腸直腸癌的預防與治療在台灣是非常重要的課題。

### 2. 轉移性大腸直腸癌的化學治療

轉移性的大腸直腸癌，自 1950 年代起都只有 5-FU 單一藥劑，而平均存活期都不到一年<sup>3</sup>，而美國 FDA 食品藥物管理局自 1996 年核可 Irinotecan (Camptosar)，2001 年核可 Capecitabine (Xeloda)，2002 年核可 Oxaliplatin (Eloxatin)，2004 年核可兩種標靶藥物 Cetuximab (Erbix) 和 Bevacizumab (Avastin)<sup>4</sup>，又配合各種藥物的合併使用演變出多種打法，如 FOLFIRI 和 FOLFOX 等，自 2004 年後的大型臨床實驗，平均存活期都可超過 20 個月<sup>5</sup>；FOLFIRI 是 Irinotecan 加上 5-FU，FOLFOX 是 Oxaliplatin 加上 5-FU，而標靶藥物必須配合 5-FU、Irinotecan 和 Oxaliplatin 合用療效才會顯現<sup>6,7</sup>。

### 3. 常用大腸直腸癌化學治療藥物的副作用

轉移性大腸直腸癌注射化學治療的病患，臨床所見的副作用皆為5-FU、Irinotecan和Oxaliplatin三者的副作用，5-FU主要的副作用為：嗜中性白血球低下(Neutrocytopenia)、口腔潰瘍(Stomatitis and mucositis)、腹瀉、噁心、嘔吐、手足症(Hand-foot syndrome)及心臟毒性等<sup>8</sup>；Irinotecan主要的副作用為：腹瀉、骨髓抑制(bone marrow depression)、噁心、嘔吐、掉髮等<sup>9</sup>；Oxaliplatin主要的副作用為：神經毒性、腹瀉、噁心、嘔吐、骨髓抑制、過敏反應等。<sup>10, 11</sup>

2005年Colucci等作者在Journal of Clinical Oncology發表一篇隨機臨床試驗比較 FOLFIRI 和 FOLFOX4 用在轉移性大腸直腸癌的一個多中心研究，所有病人之前都未接受過化學治療，FOLFIRI組有164人，FOLFOX組有172人，整體反應率(Overall response rate) FOLFIRI組有31%，FOLFOX組有34%( $P=.60$ )，中位腫瘤進展時間(median time to progression)兩者都是7個月，整體平均存活期(Overall survival)相近(OS; 14 v 15 months)，而在藥物毒性方面，除了FOLFOX組神經毒性顯著增加外(FOLFIRI 5% v FOLFOX 45%)，其餘在化學治療的藥物毒性方面FOLFIRI和FOLFOX兩組都無顯著差異；其毒性以Common Terminology Criteria of Adverse Event Version 3.0區別如下：白血球低下，FOLFIRI組Grade 1-2為37%，Grade 3-4為3%，FOLFOX組Grade 1-2為38%，Grade 3-4為3%；噁心/嘔吐，FOLFIRI組Grade 1-2為67%，Grade 3-4為4%，FOLFOX組Grade 1-2為56%，Grade 3-4為3%；腹瀉，FOLFIRI組Grade 1-2為止%，Grade 3-4為10%，FOLFOX組Grade 1-2為41%，Grade 3-4為5%；口腔潰瘍，FOLFIRI組Grade 1-2為34%，Grade 3-4為1%，FOLFOX組Grade 1-2為29%，Grade 3-4為1%；即使使用了止吐劑或腸胃藥，FOLFIRI或是FOLFOX也都常常會因為腸胃道的副作用影響生活品質，甚至中斷治療<sup>12</sup>。

### 4. 癌症的中西醫結合治療

替代輔助醫療(CAM, Complementary and alternative medicine)用在癌症患者上的數量有持續增加的趨勢，M. D. Anderson癌症中心在1997到1998年間做過一份調查，發現該中心的門診癌症病患，有83.3%至少使用過一種替代輔助醫療，而有62.6%的病患使用過草藥，而使用替代輔助醫療的目的包含有免疫調整(immunomodulation)、延長存活期、改善生活品質以及降低治療引發的副作用。<sup>13</sup>

中醫是一種在世界上相當受歡迎的替代輔助醫療<sup>14</sup>，在中國以及亞洲地區人民普遍認為中醫可以降低癌症醫療所引發的副作用(cancer therapy-induced toxicity)，但是到目前為止，發表的科學的證據十分有限<sup>15</sup>。

日本自1950年代開始以漢方合併西醫治療，2008年日本醫師Takegawa在Journal of Medical Investigation發表一篇Retrospective study，該醫院自1978年到1998年間有178個病人因子宮頸癌接受化學合併放射治療，同時接受長期漢方治療(最高超過二十年)，與同時期231個病人因子宮頸癌接受化學合併放射治療，未接受漢方治療的兩組來做比較，兩組年齡、癌症分期與治療相仿；第二期的病人，五年、十年與十五年的存活期，實驗組與對照組分別為：78.9%、61.8%、41.8%與66.7%、42.8%、23.3% (p=0.0063)，第三期的病人，五年、十年與十五年的存活期，實驗組與對照組分別為：62.3%、49.1%、41.2%與41.0%、28.2%、12.9% (p=0.0004)，第四期的病人，五年、十年與十五年的存活期，實驗組與對照組分別為：53.1%、36.5%、16.7%與20.3%、11.9%、2.0% (p=0.0001)，研究顯示長期使用漢方的實驗組可以延長病人的存活期<sup>16</sup>。

香港中文大學Mok等在2007年在Annals of Oncology發表一篇雙盲隨機試驗，是作者認為中醫用在化療引發的副作用世界上第一篇的雙盲隨機試驗(double-blind placebo-controlled randomized trial)，實驗對象為早期乳癌或是大腸癌接受化學治療的病患，以Common Toxicity Criteria Version 2.0 (CTCAE)為化療副作用的評斷標準，實驗組與對照組預計各收六十人，經中醫診斷後，予以適當方劑或是安慰劑，安慰劑以不具有療效之植物、色素以及人工香料製成；實驗組進入統計55

人，對照組56人，兩組年齡、基本背景、癌症分期與治療相仿，實驗結果在第三與第四級的貧血、白血球低下、嗜中性白血球低下與血小板低下，實驗組與對照組分別為：5.4%、47.3%、52.7%、1.8%與1.8%、32.2%、44.7%、3.6%( $p=0.27$ 、 $0.37$ 、 $0.63$ 與 $0.13$ )；而在第二級的噁心，中醫組有明顯的差異，實驗組是14.6%，對照組是35.7%( $p=0.04$ )，作者結論是中醫治療組對血液毒性差異不大，但對噁心症狀有明顯改善<sup>17</sup>。

## 5. 中醫方劑的選擇

香砂六君子湯出自「太平惠民和劑局方」，本方以似六君子湯證，兼有痰氣與食宿者為目標；由人參、白朮、茯苓、木香、砂仁、炙甘草、陳皮、法半夏等八味藥組成，方中人參、茯苓、甘草、白朮即四君子湯，能強化腸胃機能，幫助消化吸收；陳皮、人參相伴，能增進食慾；半夏、白朮、茯苓相伴，能去胃腸內之停水；木香止腹痛止瀉；砂仁消脹解悶；具有健脾化濕、和胃暢中之功，臨床廣泛用於胃腸道疾病的治療，並能緩解鎮痛藥、抗癌藥等導致的腹脹、便秘等消化道功能障礙。藥理研究發現<sup>18</sup>，香砂六君子湯能抑制黏膜淤血、水腫等病理變化，減輕發炎細胞浸潤，減少上皮化生；能較好地拮抗胃黏膜的慢性損傷；促進胃液分泌，顯著提高胃液游離酸度的排出量；增加已減少的胃竇C細胞，改善胃腸道的內分泌功能，還能調節細胞免疫及體液免疫功能。香砂六君子湯能抑制胃酸及胃蛋白酶分泌<sup>19</sup>，有利於反流性胃炎的治療；可延緩胃酸自胃腔向黏膜內的彌散，從而保護胃黏膜，使其免受損傷。香砂六君子湯水煎液對胃黏膜出血有顯著的治療效果，對胃黏膜損傷有促進自癒的療效。該方劑不僅對免疫功能有增強作用，同時亦減輕噁心嘔吐、納差乏力等症狀，應用於食慾不振、慢性胃腸炎、胃下垂、胃弛緩、胃癌、胃潰瘍、慢性腹膜炎、病後食慾不振、及作老人虛弱者中風者養生藥<sup>20</sup>，與長期化療後常見的腸胃道副作用類似，故本實驗選擇香砂六君子湯為實驗用藥。

## 第三章 材料與方法

### 1、研究設計

本試驗之研究設計為平行設計，隨機分派(random assignment)為試驗組與對照組兩組，各組均為 50 人，並採用雙盲模式(double-blind)，試驗組為採用中醫輔助療法服用香砂六君子湯，對照組則以安慰劑控制(Parell, Randomized, Placebo controlled)，並為考慮癌症放療病人疾病嚴重程度與保護受試者權益，對照組除安慰劑外同時一樣加入化療前置藥物(Pre-medication)以保護病人安全。

### 2、受試者

#### 一、選擇標準：

本研究收納受試者(Subject)納入條件為大腸癌症病患經 FOLFIRI 或 FOLFOX 化療後產生副作用者，其副作用有腸胃道症狀者（曾出現厭食、便秘、脫水、腹瀉、噁心、嘔吐及口腔潰瘍症狀中其中一項且依照 Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 3.0 評估標準，副作用等級在 Grade 1 以上者），受試者年齡在 20-80 歲之間，男女不拘，活動能力 (WHO performance score)：0-3。

#### 二、排除標準：

排除條件為醫師判斷存活期(expected survival)小於 16 個星期者，GPT(glutamic pyruvic transaminase)、GOT(glutamic oxaloacetic transaminase)超過標準值 2 倍、 $WBC \leq 2000/mm^3$ 、serum creatinine

超過標準值 1.5 倍者，以及懷孕中婦女。

### 三、受試者數目：

根據文獻(Mori 2003)的研究結果中，癌症副作用的評估層級一共分成 5 級(grade0, grade1, grade2, grade3, grade4)，研究結果得知試驗組中副作用發生達 grade3 以上者占 0.067，對照組則占 0.3，該研究顯示兩者有顯著差異，故我們假設  $\alpha=0.05$   $\beta=0.2$  時，可推算出兩組等樣本數  $n_1=n_2$

$$n_1 = \frac{\left\{ Z_{1-\alpha/2} \sqrt{\bar{P}(1-\bar{P})(1+1)} + Z_{1-\beta} \sqrt{P_1(1+P_1) + P_2(1+P_2)} \right\}^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

$$\bar{P} = \frac{P_1 + P_2}{2} \quad \bar{P} = \frac{0.067 + 0.3}{2} \quad \bar{P} = 0.1835$$

$$n_1 = \frac{\left\{ Z_{0.975} \sqrt{0.1835(1-0.1835)(1+1)} + Z_{0.8} \sqrt{0.067(1-0.067) + 0.3(1-0.3)} \right\}^2}{(0.067 - 0.3)^2}$$

$n_1 = 42.076$ ，故  $n_1$  與  $n_2$  應須各有 43 個人，

本研究預計每組收案 50 位，故予許有  $7/50 * 100\% = 14\%$  drop out。

### 3、研究方法

受試者經初步篩選可能成為本試驗計劃之受試者後，將請受試者先簽署受試者同意書，經受試者同意後再進行各項和研究計畫相關之評估工作。研究團隊會針對個人病史部分在做詢問，並了解肝功能、腎功能等的檢驗數據，女性患者將了解是否有懷孕知情形，以判斷受試者是否完全符合收案條件，而且完全沒有排除條件之各項情形。

在第 2 次就診時，經計畫主持人檢視各項內容和數據，判斷受試者符合本研究計劃之收案條件後，將先進行理學檢查，肝功能、腎功能、腫瘤指數、血液常規、尿液常規等檢驗，抽血 5c.c.，並且會請受

試者自填腫瘤生活品質問卷表，並有研究護士協助相關檢查和檢驗之進行。在這個研究中將隨機雙盲分成試驗組和對照組兩組進行，分配到試驗組者，將給予本研究要試驗的香砂六君子湯(CCPCT001 試驗藥物)；分配到對照組者，將給予和試驗藥物從外觀上無法辨識的安慰劑，因為考慮到中藥的特殊氣味，安慰劑是內含十分之一劑量的香砂六君子湯。

本研究試驗組與對照組兩組皆採化療標準常規治療，試驗組為採用中醫輔助療法服用香砂六君子湯，對照組則給予安慰劑，化療有可能為 FOLFIRI 或 FOLFOX，化療標準常規如下：

## 1. FOLFIRI (Irinotecan + 5-FU)

除了 Campto (Irinotecan) 與 5-FU 用量依照病人狀況(體重、體表面積)標準配給外，其餘化療藥物劑量均相同。

Dosage and Scheduling(每兩週進行 1 個療程，每次共需 2 天)

(1) 化學治療開始前 30 分鐘，開始給予：

Dexamethasone (8mg/2ml/amp) 2amp IV over 5 minutes

Diphenhydramine (30mg/1ml/amp) 1amp IV over 5 minutes

Ondansetron (8mg/4ml/amp) 1amp IV over 5 minutes

(2) 化學治療開始

atropine 0.5mg in N/S 50c.c IV infusion for 5 min

Irinotecan (180mg/m<sup>2</sup>) in D5W 250c.c IV infusion for 90 min

Leucovorin (200mg/m<sup>2</sup>) in N/S 250c.c IV infusion for 2 hours

給予 5-FU (400mg/m<sup>2</sup>) in N/S 50c.c IV infusion for 10 min

最後給予 5-FU (2400mg/m<sup>2</sup>) in N/S 500c.c IV infusion with pump for 46 hours

(3) 化學治療開始，同時開立

Prednisolone, Gascon, Domperidone (DMP) 三餐飯後各一顆，共服用三天。

## 2. FOLFOX (Oxaliplatin + 5-FU)

除了 Oxaliplatin 與 5-FU 用量依照病人狀況(體重、體表面積)標準配給外，其餘化療藥物劑量均相同。

Dosage and Scheduling(每兩週進行 1 個療程，每次共需 2 天)

(1)化學治療開始前 30 分鐘，開始給予：

Dexamethasone (8mg/2ml/amp) 2amp IV over 5 minutes

Diphenhydramine (30mg/1ml/amp) 1amp IV over 5 minutes

Ondansetron (8mg/4ml/amp) 1amp IV over 5 minutes

(2)化學治療開始

Ativan 0.5mg in N/S 50c.c IV infusion for 5 min

Oxaliplatin (85mg/m<sup>2</sup>) in D5W 250c.c IV infusion for 2 hours

Leucovorin (200mg/m<sup>2</sup>) in N/S 250c.c IV infusion for 2 hours

給予 5-FU (400mg/m<sup>2</sup>) in N/S 50c.c IV infusion for 10 min

最後給予 5-FU (2400mg/m<sup>2</sup>) in N/S 500c.c IV infusion with pump for 46 hours

(3)化學治療開始，同時開立

Prednisolone, Gascon, Domperidone (DMP) 三餐飯後各一顆，共服用三天。

由醫療團隊與患者自覺報告評估服用香砂六君子湯其抑瀉作用和副作用。並定期紀錄其排便頻率及特徵，在排便時有無腹痛的現象以及疼痛的程度，是否有在夜間排便的狀況，以及有否出血性腹瀉的情形。

納入研究後化療第一次療程開始(V2)開始服用藥物，實驗組給予服用 GMP 藥廠製作之科學中藥粉劑--香砂六君子湯，每日三餐飯前服用，每次 3 公克，對照組比照實驗組給藥次數，給予安慰劑服用。

安慰劑內含 1/10 的香砂六君子湯劑量，使其也具有中藥的特殊氣

味；試驗用藥以 500 mg 之膠囊充填，並按每次用量以 6 顆膠囊以鋁箔包分裝。兩組均在 V1：D-3~-20、V2：D0、V3：D14、V4：D28、V5：D42、V6：D56 分六次評估，並於 V7：D70 服藥結束 2 週後行抽血追蹤，進行結案。

圖1. 試驗流程圖



表1. 試驗流程表

項目	V1 D-3~-20	V2 D0	V3 D14 (±4D)	V4 D28 (±4D)	V5 D42 (±4D)	V6 D56 (±4D)	V7 D70 (±4D)
簽署受試者同意書	✓						
理學檢查	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
抽血	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
CEA		✓		✓		✓	
GOT、GPT	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
血液常規檢查	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
納入研究		✓					
試驗用藥		✓	✓	✓	✓		
化療		✓	✓	✓	✓		
CTC 評估		✓	✓	✓	✓	✓	✓
填寫問卷		✓	✓	✓	✓	✓	✓
用藥追蹤		✓	✓	✓	✓	✓	
副作用追蹤		✓	✓	✓	✓	✓	✓
結案							✓

## 評估指標(Indicator):

1. CTCAE (Common Terminology Criteria of Adverse Events Version)評估用藥後其症狀層級(附錄第一部分)。
2. 癌症生活品質問卷表(EORTC QLQ-C30)(附錄第二部分)
3. 大腸直腸癌病人生活品質問卷表(EORTC QLQ-CR38) (附錄第三部分)
4. GOT、GPT、BUN、Creatinine、Glucose、Urine routine
5. WBC/DC
6. CEA

## 資料之蒐集處理及統計分析方法:

### 1. 資料蒐集及評估:

資料收集主要看服用藥物後的療效指標及次要研究指標，看其變化。在療效指標方面，則以 CTCAE 標準判定、理學檢查數值變化觀察；再次要研究指標則使用量表評估病人自覺狀況報告結果(patient reported outcome)，以評估兩組藥物使用之療效。

### 2. 抽血檢查:

在 V1~V7 一共七次，與以檢查並紀錄其 GOT、GPT、BUN、Creatinine、Urine routine、WBC 與 CEA 之狀況，並觀察其變化。

### 3. 病人自覺狀況報告結果:

使用 3 種問卷進行評估：1. 美國國家癌症研究所通用毒性評分表(Common Toxicity Criteria, Version 3.0)；2. 癌症病人生活品質問卷表(QLQ-C30)；3. 大腸直腸癌病人生活品質問卷表(QLQ-CR38)。

(1) 美國國家癌症研究所通用毒性評分表(Common Terminology Criteria of Adverse Events Version 3.0)：以美國國家癌症研究所(national cancer institute)所的癌症治療法評估計畫小組(Cancer Therapy Evaluation Program, CTEP)擬定，主要在評估藥物治療毒性層級，分為 5 個等級。

(2) EORTC QLQ-C30：為 European Organization for Research and

Treatment of Cancer (EORTC) 所發展出來的癌症病人生活品質問卷，此問卷乃針對所有癌症病人通用之核心問卷，即適用於所有癌症，。本問卷一共30題包含5個功能向度：身體、角色、情緒、認知、社會，一個綜合指標，這些向度以高分代表具有良好生活品質；3個症狀向度：疲倦、疼痛、噁心嘔吐，以及5個單一題目的向度，如呼吸困難、失眠等，還有一題評估財務困難，這些向度都是以高分代表問題的嚴重性。

(3)EORTC QLQ-CR38：與 QLQ-C30為同一系列問卷，QLQ-CR38乃 EORTC 團隊針對大腸直腸癌疾病所設計的生活品質問卷，針對疾病特色分成3個向度，一共38題。

#### 4、副作用處理

Irinotecan 的副作用，針對噁心嘔吐方面在化療前給藥常規都會給予 Ondansetron，Dexametasone，Diphenhydramine，針對擬副交感作用，常規會加給 Atropine，有腹瀉症狀會加給 Imodium，有便秘症狀會加給軟便劑，嚴重白血球低下時，會加給 G-CSF。

#### 5、受試者權益

本研究經費有編列受試者保險費，以保障參與研究之患者之權益。

如果發生任何身體的不適，患者均有通訊資料可立即通知計畫主持人，在診斷後將給予最適合的醫療照護，或者轉介給最合適的醫療團隊做最好的照護。若發生嚴重不良反應(SAE)時，將依照衛生署相關通報療程處理，並給予最適合的醫療照護。

#### 6、統計分析

因每位患者年齡、性別不同，並且在癌症化療後的狀況也不同，

為了解受試者的基本人口變項與化療後狀況是否會造成治療上的影響，我們也會記錄上述所需資料，並提供統計量，為了能夠知道兩組的效性是否有差異，我們使用 Wilcoxon rank sum test 評估兩組的 CTC grade index 是否有顯著差異，Fisher' s exact test 檢驗兩組是否有差別。



## 第四章 結果

本研究收納受試者納入條件為大腸直腸癌症第三期與第四期的病患經 FOLFIRI(Irinotecan + 5-FU)或FOLFOX(Oxaliplatin + 5-FU)化療後產生副作用者，本研究每組收案50位，預計收100位，收案不易，故整合統一慈濟醫院台中分院、台北分院以及花蓮總院大腸直腸癌症第三期與第四期的化療處方，成為多中心臨床試驗，共67人納入試驗，完全完成試驗有35人。

表 2. 納入試驗人數表

site	Screen failure	Drop out	完成	總人數
台中慈院	2	19	22	43
台北慈院	1	9	6	16
花蓮慈院	0	0	8	8
總計	3	28	36	67

退出試驗者共 28 人，其中 5 人因嚴重化療副作用如白血球低下、感染等退出試驗，其餘 23 人多因抱怨服用藥物過多(一日共 18 顆膠囊)或認為藥物沒有明顯效果而退出試驗；所有受試者退出試驗前所收集的資料都一樣納入統計。

## 一、受試者基本資料

表 3. 受試者基本資料表

	香砂六君子湯	對照組	全部	P 值
年齡	59.2±8.9	61.7±9.1	60.5±9.0	0.2569
性別				
女	13 (40.6%)	20 (62.5%)	33 (51.6%)	0.0800
男	19 (59.4%)	12 (37.5%)	31 (48.4%)	
化療藥物				
FOLFIRI	12 (52.2%)	10 (47.6%)	22 (50.0%)	0.7628
FOLFOX	11 (47.8%)	11 (52.4%)	22 (50.0%)	
Stage				
III	7 (22.6%)	9 (28.1%)	16 (25.4%)	0.6133
IV	24 (77.4%)	23 (71.9%)	47 (74.6%)	

受試者基本資料，兩組年齡比、男女比、第三期與第四期相比和 FOLFIRI 與 FOLFOX 相比並無統計上的相異(比較試驗組別與化療藥物、分期之間的相關性是利用卡方檢定)。

## 二、實驗前實驗組和對照組療效評估方法基本資料分析

表 4. 實驗組和對照組在治療前 (V2) 生活品質量表比較表

	香砂六君子湯 (n=32)	對照組 (n=32)	<i>P</i> value <sup>&amp;</sup>	<i>P</i> value <sup>§</sup>
<b>EORTC QLQ-C30</b>				
<b>Functioning scales</b>				
Global health status / QoL	60.68±18.24	53.39±23.17	0.1669	0.2309
Physical Functioning	87.71±13.87	80.83±14.64	0.0584	0.0408
Role Functioning	88.54±20.93	84.90±18.14	0.4593	0.2577
Emotional Functioning	85.68±16.43	84.64±17.34	0.8060	0.7416
Cognitive Functioning	82.29±16.36	79.17±16.93	0.4556	0.4533
Social Functioning	81.25±21.48	82.29±16.36	0.8280	0.8530
<b>Symptom scales</b>				
Fatigue	26.04±20.08	30.21±15.77	0.3595	0.1597
Nausea / Vomiting	13.54±15.52	13.54±16.09	1.0000	0.9480
Pain	9.38±15.23	21.88±20.49	0.0074	0.0074
Dyspnoea	5.21±12.30	14.58±18.81	0.0220	0.0254
Insomnia	21.88±23.36	22.92±24.59	0.8626	0.9175
Appetite loss	17.71±18.90	27.08±21.48	0.0686	0.0795
Constipation	14.58±22.30	15.63±18.90	0.8409	0.6392
Diarrhea	18.75±23.85	14.58±20.63	0.4577	0.5226
Financial Problems	18.75±20.63	17.71±20.71	0.8409	0.8264
(n = 32) and case patients with colorectal cancer (n = 32) at baseline				
<b>EORTC QLQ-CR38</b>				
<b>Functioning scales</b>				
Boby image	86.46±15.65	85.76±16.51	0.8635	0.9135
Future perspective	66.67±26.77	72.92±27.35	0.3592	0.3251

Sexual functioning	10.42±15.12	8.33±13.39	0.5616	0.6551
Sexual enjoyment	25.93±22.22	22.22±16.67	0.6944	0.7970
<b>Symptom scales</b>				
Micturition problems	15.28±13.46	14.93±15.10	0.9229	0.7594
Chemotherapy side effect	23.61±13.16	23.96±16.72	0.9268	0.7129
Symptoms in the area of the gastro-intestinal tract	15.00±11.73	13.33±13.65	0.6023	0.3470
Defaecation problems	10.62±12.14	9.01±9.10	0.5823	0.9014
Stoma-related problems	25.40±14.34	21.43±11.98	0.6610	0.9141
Weight loss	18.75±23.85	17.71±22.38	0.8576	0.9216

independent test ; Wilcoxon rank sum test

實驗組和對照組在還沒有接受治療前 (V2)，在 EORTC QLQ-C30 生活品質量表與 EORTC QLQ-CR38 大腸直腸生活品質量表上，大部分均無差異；除了在 EORTC QLQ-C30 生活品質量表上，在生理功能方面，實驗組 (87.71±13.87) 高於對照組 (80.83±14.64)，以 Wilcoxon rank sum test 方法檢測，在統計學上有顯差異；在症狀方面，疼痛和呼吸困難兩者，對照組高於實驗組，在統計學上有顯著差異。

表 5. 實驗組和對照組治療前 (V2) 在實驗診斷學(Lab data)的比較表

	香砂六君子湯		對照組		<i>P</i> value <sup>&amp;</sup>	<i>P</i> value <sup>§</sup>
	n	mean±SD	n	mean±SD		
RBC	26	3.95±0.61	26	4.16±0.57	0.2185	0.4050
WBC	32	5.30±2.10	32	5.20±1.87	0.8380	0.9518
platelet	32	225.80±97.26	32	245.60±80.03	0.3778	0.2069
hemoglobin	32	11.81±1.54	32	11.63±2.29	0.7162	0.8037
hematocrit	26	29.99±15.44	26	33.17±10.36	0.3876	0.8048
BUN	31	14.65±4.77	26	13.83±4.47	0.5086	0.4128
Creatinine	31	0.79±0.28	30	0.73±0.18	0.3665	0.5361
AST	30	27.90±11.79	30	28.67±11.02	0.7956	0.7447
ALT	30	27.77±13.77	30	30.30±18.51	0.5499	0.8941
CEA	28	323.90±1052.60	28	92.42±238.80	0.2654	0.7618

(n = 32) and case patients with colorectal cancer at baseline independent test Wilcoxon rank sum test

在安全性評估方面，在全血檢驗(CBC)、腎功能和肝功能血液檢驗等，實驗前之對照組和實驗組兩組之間無統計學上顯著差異。

### 三、美國國家癌症研究所通用化學治療毒性評分表(CTCAE) 兩組的比較

表 6. 兩組通用化學治療毒性評分表的比較表 (V3-V7 取最大值)

	香砂六君子湯		對照組		p value*	p value
	n	%	n	%		
厭食					1.0000	0.9699
Grade 0: No	7	21.88	8	25.00		
Grade 1: mild AE	13	40.63	11	34.38		
Grade 2: moderate AE	6	18.75	7	21.88		
Grade 3: severe AE	6	18.75	6	18.75		
便秘					0.3596	0.2479
Grade 0: No	21	65.63	19	59.38		
Grade 1: mild AE	4	12.50	1	3.13		
Grade 2: moderate AE	7	21.88	10	31.25		
Grade 3: severe AE	0	0.00	2	6.25		
脫水					0.3364	1.0000
Grade 0: No	32	100.00	31	96.88		
Grade 1: mild AE	0	0.00	1	3.13		
Grade 2: moderate AE	0	0.00	0	0.00		
Grade 3: severe AE	0	0.00	0	0.00		
腹瀉					0.8462	0.8762
Grade 0: No	15	46.88	13	40.63		
Grade 1: mild AE	10	31.25	13	40.63		
Grade 2: moderate AE	5	15.63	5	15.63		
Grade 3: severe AE	2	6.25	1	3.13		

噁心					0.2611	0.4942
Grade 0: No	10	31.25	15	46.88		
Grade 1: mild AE	16	50.00	12	37.50		
Grade 2: moderate AE	5	15.63	5	15.63		
Grade 3: severe AE	1	3.13	0	0.00		
嘔吐					0.5926	0.9212
Grade 0: No	21	65.63	23	71.88		
Grade 1: mild AE	7	21.88	7	21.88		
Grade 2: moderate AE	3	9.38	2	6.25		
Grade 3: severe AE	1	3.13	0	0.00		
口腔潰瘍					0.6171	0.5513
Grade 0: No	17	53.13	19	59.38		
Grade 1: mild AE	11	34.38	6	18.75		
Grade 2: moderate AE	3	9.38	5	15.63		
Grade 3: severe AE	1	3.13	2	6.25		
Adverse effect						1.0000
0	18	56.25	17	53.13		
1	14	43.75	15	46.88		

Abbreviate: Grade 0: No; Grade 1: mild AE; Grade 2: moderate AE; Grade 3: severe AE.

\*p value for Wilcoxon rank sum test; # p value for fisher exact.

在以 CTCAE (Common Terminology Criteria of Adverse Events Version) 評估用藥後其症狀層級，兩組用藥之後(V3-V7 間取最大的 grade 值) 並無統計學上的顯著差異。

#### 四、癌症生活品質問卷表兩組比較

##### (1)QLQ-C30 癌症生活品質問卷表

表 7. 服藥二週後 (V3) EORTC QLQ-C30 癌症生活品質問卷表兩組比較表

	香砂六君子湯	對照組		
the difference of V3 - V2	mean±SD	mean±SD	<i>P</i> value <sup>&amp;</sup>	<i>P</i> value <sup>\$</sup>
<b>EORTC QLQ-C30</b>				
<b>Functioning scales</b>				
Global health status / QoL	-0.26±13.96	3.13±14.47	0.3446	0.1993
Physical Functioning	28.91±14.89‡	28.28±22.34‡	0.8957	0.8609
Role Functioning	-1.56±14.27	2.08±10.15	0.2434	0.2814
Emotional Functioning	3.65±12.86	-0.52±10.36	0.1585	0.1467
Cognitive Functioning	2.08±15.12	4.69±19.51	0.5527	0.7220
Social Functioning	5.21±16.09	2.08±15.70	0.4346	0.7873
<b>Symptom scales</b>				
Fatigue	-2.43±16.63	-0.69±17.38	0.6845	0.7666
Nausea / Vomiting	-2.60±18.51	-0.52±17.70	0.6470	0.4229
Pain	-1.04±16.36	-1.04±18.90	1.0000	0.4966
Dyspnoea	-1.04±15.80	0.00±20.74	0.8220	0.8346
Insomnia	-7.29±23.55	-4.17±16.40	0.5403	0.5591
Appetite loss	-4.17±18.45	-5.21±22.58	0.8405	0.9173
Constipation	-1.04±24.66	0.00±22.40	0.8602	0.9682
Diarrhea	-6.25±21.48	6.25±29.86	0.0592	0.0664
Financial Problems	-6.25±19.74	-0.52±16.11	0.2082	0.2216

---

---

§: 變化量為治療後 2 週減去治療前的問卷分數差異\* : P<0.05 # : P<0.01 ‡  
P<.0001 for paired t test;independent t test;Wilcoxon rank sum test

V3 在服用藥物兩週後，兩者在生理功能(Physical Functioning)上均明顯增加，且有統計學上差異(以 paired t 檢驗)，可能有安慰劑效果。實驗組和對照組兩組間在生理功能之變化，在統計學上沒有顯著差異；腹瀉(Diarrhea)在實驗組上有改善，而對照組則沒有改善，兩組之間 p 值接近 0.05，顯示香砂六君子湯使用初期對化療所引起的腹瀉有改善的作用。



表 8. 服藥四週後 (V4) EORTC QLQ-C30 癌症生活品質問卷表兩組比較表

	香砂六君子湯	對照組		
the difference of V4 - V2	mean±SD	mean±SD	<i>P</i> value <sup>&amp;</sup>	<i>P</i> value <sup>§</sup>
<b>EORTC QLQ-C30</b>				
<b>Functioning scales</b>				
Global health status / QoL	3.65±16.86	-12.24±32.22*	0.0172	0.0862
Physical Functioning	25.78±16.63‡	26.61±24.19‡	0.8730	0.8349
Role Functioning	-8.33±22.80*	-7.81±19.39*	0.9219	0.5906
Emotional Functioning	4.69±15.40	-3.12±16.73	0.0565	0.0920
Cognitive Functioning	5.21±15.52	-1.04±22.38	0.1996	0.5188
Social Functioning	-3.65±21.05	-4.17±20.74	0.9209	0.7873
<b>Symptom scales</b>				
Fatigue	-4.51±17.59	-2.08±13.95	0.5425	0.7043
Nausea / Vomiting	-0.52±16.11	-3.65±17.83	0.4647	0.9617
Pain	0.00±15.55	-1.04±20.27	0.8184	0.2120
Dyspnoea	-1.04±15.80	8.33±23.95	0.0701	0.8252
Insomnia	-1.04±21.56	2.08±25.31	0.5969	0.9944
Appetite loss	1.04±27.41	-5.21±24.11	0.3366	0.1118
Constipation	-10.42±21.48*	5.21±24.11	0.0081	0.1442
Diarrhea	3.13±32.08	8.33±23.95	0.4646	0.7878
Financial Problems	1.04±19.83	5.21±22.58	0.4358	0.6906

§: 變化量為治療後 4 週減去治療前的問卷分數差異\*: P<0.05 #: P<0.01 ‡:

P<.0001 for paired t test; independent t test ;Wilcoxon rank sum test

V4 在服用藥物四週後，整體健康狀況(Global health status / QoL)方面，對照組有惡化的變化（以 paired t 檢驗），在統計學上有顯著差異，而實驗組則沒有明顯變化，而兩組之間在統計學上有顯著差異，顯示香砂六君子湯對化療之身體不良影響有保護作用。

兩組在生理功能(Physical Functioning)上均明顯增加，且有統計學上差異（以 paired t 檢驗），可能和同時均有西藥使用有關（，或者有安慰劑效果）。實驗組和對照組兩組間在生理功能之變化，在統計學上沒有顯著差異。

兩組在角色功能(Role Functioning)上均明顯降低，且有統計學上差異（以 paired t 檢驗），而實驗組和對照組兩組間在統計學上則沒有顯著差異。

便秘(Constipation)在實驗組上有改善，而對照組則沒有改善，兩組之間有統計學上的差異，顯示香砂六君子湯對化療所引起的便秘有改善的作用。



表 9. 服藥六週後 (V5) EORTC QLQ-C30 癌症生活品質問卷表兩組比較表

the difference of V5 - V2	香砂六君子湯	對照組	<i>P</i> value <sup>&amp;</sup>	<i>P</i> value <sup>§</sup>
	mean±SD	mean±SD		
<b>EORTC QLQ-C30</b>				
<b>Functioning scales</b>				
Global health status / QoL	0.00±22.90	-25.00±41.10#	0.0042	0.0269
Physical Functioning	26.61±16.13‡	17.14±31.19#	0.1335	0.1155
Role Functioning	-10.42±21.48*	-15.36±21.70#	0.3629	0.1202
Emotional Functioning	-2.86±17.79	-12.24±22.10#	0.0663	0.0828
Cognitive Functioning	2.60±15.90	-2.08±24.23	0.3643	0.8016
Social Functioning	-5.21±21.77	-7.81±21.16*	0.6292	0.9454
<b>Symptom scales</b>				
Fatigue	0.35±19.85	13.89±28.64*	0.0322	0.0146
Nausea / Vomiting	-0.52±16.11	0.78±18.13	0.7624	1.0000
Pain	-2.60±16.73	13.80±28.37#	0.0069	0.0251
Dyspnoea	-4.17±11.20*	15.10±24.81#	0.0002	<.0001
Insomnia	2.08±25.31	18.75±35.86#	0.0356	0.0010
Appetite loss	2.08±25.31	2.60±27.80	0.9378	0.7474
Constipation	-4.17±23.57	5.21±24.11	0.1208	0.4673
Diarrhea	2.08±26.69	8.33±23.95	0.3280	0.3811
Financial Problems	6.25±17.84	6.25±26.01	1.0000	0.9833

§: 變化量為治療後 6 週減去治療前的問卷分數差異

\*:  $P < 0.05$  #:  $P < 0.01$  ‡:  $P < 0.0001$  for paired t test; independent t test; Wilcoxon rank sum test

V5 在服用藥物六週後，整體健康狀況(Global health status / QoL) 方面，對照組有惡化的變化 (以 paired t 檢驗)，在統計學上有顯著差

異，而實驗組則沒有明顯變化，而兩組之間在統計學上有顯著差異，顯示香砂六君子湯對化療之身體不良影響有保護作用。

兩者在生理功能(Physical Functioning)上均明顯增加，且有統計學上差異(以paired t檢驗)，可能和同時均有西藥使用有關(，或者有安慰劑效果)。實驗組和對照組兩組間在生理功能之變化，在統計學上沒有顯著差異。

兩者在角色功能(Role Functioning)上均明顯降低，且有統計學上差異(以paired t檢驗)，而實驗組和對照組兩組間在統計學上則沒有顯著差異。

情緒功能(Emotional Functioning)方面，對照組有惡化的變化(以paired t檢驗)，在統計學上有顯著差異，而實驗組則沒有明顯變化，而兩組之間在統計學上有顯著差異。

疲倦(Fatigue)、疼痛(Pain)、失眠(Insomnia)方面，對照組有惡化的變化(以paired t檢驗)，在統計學上有顯著差異，而實驗組則沒有明顯變化，而兩組之間在統計學上有顯著差異，顯示香砂六君子湯對化療之疲倦、疼痛、失眠上有改善作用。

呼吸困難(Dyspnoea)方面，對照組有惡化的變化(以paired t檢驗)，而在實驗組則有明顯改善，兩者在統計學上均有顯著差異，而兩組之間在統計學上有顯著差異，顯示香砂六君子湯對化療之可以改善呼吸困難的作用。

## (2)QLQ-C38 大腸直腸癌癌症生活品質問卷表

表 10. 服藥二週後 (V3) EORTC QLQ-C38 大腸直腸癌癌症生活品質問卷表兩組比較表

	香砂六君子湯	對照組		
the difference of V3 - V2	mean±SD	mean±SD	<i>P</i> value <sup>&amp;</sup>	<i>P</i> value <sup>§</sup>
<b>EORTC QLQ-CR38</b>				
<b>Functioning scales</b>				
Boby image	4.51±12.58	3.82±16.12	0.8482	0.7571
Future perspective	5.21±20.93	7.29±23.55	0.7096	0.8158
Sexual functioning	-1.56±6.50	-2.08±7.02	0.7592	0.6651
Sexual enjoyment	0.00±0.00	-11.11±17.21	0.1747	0.1111
<b>Symptom scales</b>				
Micturition problems	-1.04±10.69	-3.47±11.79	0.3909	0.7723
Chemotherapy side effect	-5.73±11.42#	-5.21±11.97*	0.8592	0.7611
Symptoms in the area of the gastro-intestinal tract	-3.96±9.25*	-1.35±10.84	0.3053	0.1047
Male sexual problems	-5.21±17.97	0.00±7.45	0.3114	0.4972
Defaecation problems	-0.99±6.73	1.70±5.83	0.1283	0.2080
Stoma-related problems	0.00±3.37	-7.94±9.91	0.1378	0.1529
Weight loss	-7.29±18.42*	-8.33±20.74*	0.8325	0.7757

§: 變化量為治療後 2 週減去治療前的問卷分數差異; \*:  $P < 0.05$  #:  $P < 0.01$  ‡:

$P < .0001$  for paired t test; independent t test ;Wilcoxon rank sum test

V3 在症狀方面，西藥副作用方面，實驗組和對照組兩者均有改善，且有統計學上差異（以 paired t 檢驗）而兩組之間變化比較，則在統計學上沒有顯著差異。

在腸胃症狀方面，實驗組有改善，並在統計學上有顯著差異，而對照組沒有統計學上的差異，雖然兩組間沒有統計學上的差異，但是可以看出香砂六君子湯對腸胃道症狀有改善的趨勢。

兩組在體重上均有減少，而體重減輕在兩組間沒有統計學上的顯著差異。



表 11. 服藥四週後(V4)EORTC QLQ-C38 大腸直腸癌癌症生活品質問卷表兩組比較表

	香砂六君子湯	對照組		
the difference of V4 - V2	mean±SD	mean±SD	<i>P</i> value <sup>&amp;</sup>	<i>P</i> value <sup>§</sup>
<b>EORTC QLQ-CR38</b>				
<b>Functioning scales</b>				
Boby image	1.04±15.55	-6.25±19.54	0.1037	0.2197
Future perspective	6.25±23.09	0.00±26.77	0.3212	0.5454
Sexual functioning	-3.65±10.99	-3.13±9.87	0.8425	0.9685
Sexual enjoyment	-5.56±13.61	-6.67±14.91	0.9000	1.0000
<b>Symptom scales</b>				
Micturition problems	0.00±12.30	1.04±14.49	0.7576	0.7548
Chemotherapy side effect	-2.78±15.96	0.35±19.24	0.4822	0.5037
Symptoms in the area of the gastro-intestinal tract	-1.25±10.57	9.17±16.48#	0.0040	0.0109
Male sexual problems	-5.56±25.95	-5.56±14.43	1.0000	0.7913
Defaecation problems	-2.76±6.61	-1.96±6.08	0.7103	0.5280
Stoma-related problems	4.76±24.97	-4.76±	.	1.0000
Weight loss	-10.42±24.59*	1.04±21.56	0.0519	0.4911

§: 變化量為治療後 4 週減去治療前的問卷分數差異

\*:  $P < 0.05$  #:  $P < 0.01$  ‡:  $P < 0.0001$  for paired t test

independent t test ;Wilcoxon rank sum test

V4 在症狀方面，化療副作用(Chemotherapy side effect)方面，實驗組有改善，但是在對照組卻有加重的情形，且有統計學上差異（以 paired t 檢驗）而兩組之間變化比較，則在統計學上沒有顯著差異；雖然兩者沒有顯著上的差異，但可以看到持續的化療西藥副作用加重，而

香砂六君子湯之使用，卻可以改善西藥副作用方面，可見香砂六君子湯有改善化療副作用的趨勢。

在腸胃症狀(Symptoms in the area of the gastro-intestinal tract)方面，對照組有惡化的變化，並在統計學上有顯著差異，而對照組雖然服藥前後沒有統計學上的差異，然而兩組間在統計學上有顯著差異，因此香砂六君子湯對腸胃道症狀對化療在腸胃症狀的改善上有療效。

兩組在體重上均有減少(Weight loss)，而體重減輕在兩組間沒有統計學上的顯著差異。



表 12. 服藥六週後 (V5) EORTC QLQ-C38 大腸直腸癌癌症生活品質問卷表兩組比較表

	香砂六君子湯	對照組		
the difference of V5 - V2	mean±SD	mean±SD	<i>P</i> value <sup>&amp;</sup>	<i>P</i> value <sup>§</sup>
<b>EORTC QLQ-CR38</b>				
<b>Functioning scales</b>				
Boby image	-7.99±17.90*	-2.95±21.63	0.3144	0.3252
Future perspective	3.13±24.48	1.04±28.69	0.7557	0.8040
Sexual functioning	-4.17±9.47*	-4.69±11.39*	0.8429	0.9333
Sexual enjoyment	0.00±0.00	-13.33±18.26	0.1778	0.1344
<b>Symptom scales</b>				
Micturition problems	2.08±13.66	5.21±16.93	0.4196	0.7447
Chemotherapy side effect	1.74±16.96	3.99±22.46	0.6516	0.4193
Symptoms in the area of the gastro-intestinal tract	-3.96±12.08	8.23±14.86#	0.0006	0.0009
Male sexual problems	1.67±12.30	2.08±42.20	0.9791	0.3401
Defaecation problems	-5.06±10.64	-3.27±9.15	0.6146	0.4144
Stoma-related problems	-5.95±5.99	-4.76±	.	0.7168
Weight loss	2.08±26.69	3.13±21.35	0.8637	0.8076

§: 變化量為治療後 6 週減去治療前的問卷分數差異

\*:  $P < 0.05$  #:  $P < 0.01$  ‡:  $P < 0.0001$  for paired t test

independent t test ;Wilcoxon rank sum test

V5 在性功能(Sexual functioning)方面，兩組均有降低的現象，且有統計學上差異（以 paired t 檢驗），而兩組之間則在統計學上沒有顯著差異。

在腸胃症狀(Symptoms in the area of the gastro-intestinal

tract)方面，對照組有惡化的變化，並在統計學上有顯著差異，而對照組雖然服藥前後沒有統計學上的差異，然而兩組間在統計學上有顯著差異，因此香砂六君子湯對腸胃道症狀對化療在腸胃症狀的改善上有療效。

兩組在體重上均有減少(Weight loss)，而體重減輕在兩組間沒有統計學上的顯著差異。



## 五、血液檢查與生命徵象兩組比較

表 13. 服藥兩週後(V3) 血液檢查與生命徵象兩組比較表

the difference of V3 - V2	香砂六君子湯	對照組	<i>P</i> value <sup>§</sup>	<i>P</i> value <sup>§</sup>
	mean±SD	mean±SD		
RBC	-0.04±0.24	-0.15±0.29*	0.2031	0.3132
WBC	-0.17±1.30	0.38±2.11	0.2169	0.3982
platelet	4.57±44.04	-17.47±47.35	0.0670	0.0574
hemoglobin	-0.14±0.74	0.07±2.00	0.5865	1.0000
hematocrit	5.24±13.15	-1.26±2.23*	0.0321	0.1087
BUN	0.10±4.26	0.49±5.82	0.7748	0.8553
Creatinine	0.00±0.11	-0.00±0.15	0.9741	0.8541
AST	-1.34±6.15	3.72±24.75	0.2925	0.7201
ALT	-2.00±8.82	2.24±20.57	0.3139	0.346
Temperature	-0.05±0.41	-0.26±1.67	0.4884	0.6601
SBP	4.16±17.13	1.03±24.27	0.5597	0.9944
DBP	2.35±11.37	-0.81±12.99	0.3119	0.2232
Heart rate	0.35±11.97	-1.32±20.54	0.6961	0.9831

§: 變化量為治療後 2 週減去治療前的問卷分數差異; \*:  $P < 0.05$  #:  $P < 0.01$  ‡:  $P < .0001$  for paired t test; independent t test ; Wilcoxon rank sum test

服藥兩週後對照組的 RBC、hematocrit 均有減少，然而實驗組在 hematocrit 卻有增加，兩者在 hematocrit 上的比較有明顯差異，因此，香砂六君子湯在 hematocrit 方面有保護作用；同時香砂六君子湯沒有 CBC、肝功能和腎功能方面的不良反應。

表 14. 服藥四週後(V4) 血液檢查與生命徵象兩組比較表

the difference of V4 - V2	香砂六君子湯	對照組	P value <sup>&amp;</sup>	P value <sup>§</sup>
	mean±SD	mean±SD		
RBC	0.02±0.28	-0.07±0.23	0.3836	0.4088
WBC	0.14±2.35	0.54±2.31	0.5726	0.5409
platelet	-3.13±55.51	-2.00±55.36	0.9476	0.6955
hemoglobin	0.03±0.80	0.65±2.30	0.2724	0.6951
hematocrit	8.22±14.90*	3.15±12.57	0.3478	0.1371
BUN	1.23±5.54	2.14±6.51	0.6544	0.9870
Creatinine	0.60±2.68	-0.02±0.16	0.2805	0.0922
AST	5.29±15.65	4.00±13.93	0.7931	0.6372
ALT	3.91±17.24	6.41±20.65	0.6824	0.8647
Temperature	0.01±0.49	0.14±0.39	0.359	0.4397
SBP	6.21±14.50*	3.95±21.24	0.6809	0.3587
DBP	4.33±11.25	3.05±13.81	0.7392	0.7783
Heart rate	2.46±15.32	-0.21±11.21	0.5284	0.3847

§: 變化量為治療後 4 週減去治療前的問卷分數差異; \*: P<0.05 #: P<0.01 ‡: P<.0001 for paired t test independent t test ;Wilcoxon rank sum test

服藥四週後對照組在 RBC 減少、實驗組在 hematocrit 則有增加，雖然兩組在統計學上沒有的顯著差異，然而也表示香砂六君子湯在這兩方面有保護作用的趨勢。

香砂六君子湯沒有 CBC、肝功能和腎功能方面的不良反應。

表 15. 服藥六週後(V5) 血液檢查與生命徵象兩組比較表

the difference of V5 - V2	香砂六君子湯	對照組	Probt	ProbWil
	mean±SD	mean±SD		
RBC	0.05±0.42	-0.07±0.30	0.4101	0.4495
WBC	-0.41±1.25	0.33±2.58	0.2927	0.7032
platelet	-19.40±50.47	-16.35±66.04	0.8746	0.9392
hemoglobin	1.47±6.06	0.60±2.39	0.5626	0.9392
hematocrit	7.61±13.19*	2.94±12.91	0.3653	0.3170
BUN	0.71±5.54	-0.10±5.77	0.6942	0.7009
Creatinine	0.05±0.14	-0.03±0.15	0.1475	0.2087
AST	8.39±15.52*	2.40±8.53	0.1720	0.4255
ALT	8.11±20.24	2.73±9.66	0.3273	0.7444
Temperature	0.05±0.47	0.13±0.32	0.5569	0.3594
SBP	5.60±14.50	7.29±26.23	0.8145	0.9878
DBP	5.35±9.65*	6.24±15.63	0.8407	0.7836
Heart rate	-0.15±16.64	0.00±15.55	0.9777	0.5933

§: 變化量為治療後 6 週減去治療前的問卷分數差異

\*: P<0.05 #: P<0.01 ‡: P<.0001 for paired t test

independent t test ;Wilcoxon rank sum test

服藥六週後實驗組在 hematocrit 則有增加，雖然兩組在統計學上沒有的顯著差異，然而也表示香砂六君子湯在這兩方面有保護作用的趨勢。

香砂六君子湯沒有 CBC、肝功能和腎功能方面的不良反應。

## 六、不良反應(Adverse event)兩組比較

表 16 本臨床試驗所有嚴重不良反應(SAE)報告表

受試者 編號	發生日期 (西元年/月/日)	不良事件描述	處理方式
009	2008/09/25	嘔吐厲害全身虛弱	住院治療，藥物續用
008	2008/09/26	呼吸困難導致住院	住院治療，退出試驗
014	2009/02/12	因發燒掛急診	急診予以藥物治療
0007	2008/12/02	白血球低下	退出試驗
0007	2008/12/12	感染	退出試驗
022	2009/6/1	人工血管感染住院	住院治療，藥物續用
022	2009/7/13	人工血管感染住院	住院治療，藥物續用
020	2009/7/16	輕微發燒掛急診	急診予以藥物治療
027	2009/7/16	腹瀉住院治療	住院治療，藥物續用
037	2009/12/13	腹痛住院治療	急診予以藥物治療，藥物續用
037	2009/12/29	腹痛住院治療	急診予以藥物治療，藥物續用
038	2009/12/15	感染背痛住院	退出試驗
043	2010/02/22	骨折導致住院	退出試驗

所有的不良反應都屬化療本身的副作用與癌症本身的病程，均與中藥和安慰劑無關。

表 17 不良反應兩組比較表

		香砂六君子湯	對照組
V3	no AE	23(71.88)	24(75.00)
	AE	9(28.13)	8(25.00)
V4	no AE	27(84.38)	26(81.25)
	AE	5(15.63)	6(18.75)
V5	no AE	29(90.63)	30(93.75)
	AE	3(9.38)	2(6.25)

實驗組與對照組發生不良反應的比例並無統計上的差異。



## 第五章 討論

本研究收納受試者納入條件為大腸直腸癌症第三期與第四期的病患經 FOLFIRI(Irinotecan + 5-FU)或 FOLFOX(Oxaliplatin + 5-FU)化療後產生副作用者，原本預計純粹收案對象為在慈濟醫院台中分院接受 FOLFIRI 治療的患者，以降低使用不同藥物對實驗結果造成的影響，因本研究預計實驗組與對照組各收案 50 位，共預計收 100 位，後因收案不易，收案數量到半年時都未明顯增加，復考慮到 FOLFIRI 與 FOLFOX 的用藥劑量與方式在化療前止吐藥、5-FU 與 Leucovorin 完全相同，僅差在使用 Irinotecan 或 Oxaliplatin，而兩種藥物除 Oxaliplatin 有較特別的神經毒性之外，皆有相同的腹瀉、噁心、嘔吐、骨髓抑制等副作用<sup>9, 10</sup>，再者本實驗為隨機雙盲試驗，隨機分配後應可減少使用不同藥物在兩組所造成的差異，故將納入條件擴大到接受 FOLFOX 治療的患者；為了加快收案速度，我們整合統一了慈濟醫院台中分院、台北分院以及花蓮總院大腸直腸癌症第三期與第四期接受試驗的 FOLFIRI 與 FOLFOX 化療處方，成為多中心臨床試驗，共收案 67 人納入試驗，但還是超過了原本計畫的結案時間；這些經驗讓我們學到，臨床試驗的設計必須要考慮到有限的時間與經費以及收案的難易度。

在以化學治療毒性評分表(CTCAE)評估用藥後其症狀層級，兩組用藥之後(V2-V7 間取最大的 grade 值)並無統計學上的顯著差異；有可能是因患者的嚴重度多集中於輕度(Grade 1-2)，而同一個 grade 涵蓋範圍太大會導致區別性太小，再加上病人總數太少，以致無法算出統計上的差異。再者因基於保護受試者權益，患者如有產生厭食、便秘、脫水、腹瀉、噁心、嘔吐及口腔潰瘍等症狀，試驗進行期間都一樣會給予促進食慾、軟便、靜脈輸液、止瀉、止吐以及口腔潰瘍等相對應的治療，會導致實際發生的胃腸道副作用，評估時以客觀的 CTCAE 來看次數與嚴重度並沒有區別，但以患者主觀的生活品質評量，差異就容易顯現。

腹瀉與便秘在實驗組上有改善，而對照組則沒有改善，兩組之間有統計學上的差異，顯示香砂六君子湯對化療所引起的腹瀉與便秘有改善

的作用。這和化療藥物在中藥學的屬性上屬於苦寒藥物，而苦寒藥物容易耗傷正氣，造成脾胃虛弱，由於土壅木鬱，氣機失暢，因而造成排便失常。因此，補脾胃為主的香砂六君子湯，能夠補益脾胃，加強腸胃的生理功能，因此強化了排便的功能，而使得腹瀉與便秘的問題得以同時改善，這也是中醫比西醫更有優勢的地方。

中醫學認為，化療藥物在祛邪的同時最易傷及脾胃陽氣，脾主運化水濕，脾虛則運化無力，痰濕內生；胃主受納水穀，以通降為順，脾胃失和，則胃氣上逆。香砂六君子湯主治脾虛痰濕症。符合化療所導致的噁心、嘔吐、納差、腹脹、便秘、便溏、舌淡等一系列脾虛濕困、胃失和降的症狀<sup>21</sup>。因此以香砂六君子湯治療化療消化道反應，符合辨症施治原則。

現代藥理學研究亦證明：香砂六君子湯能抑制胃黏膜淤血、水腫，減輕發炎細胞浸潤，減少上皮化生；能拮抗胃黏膜的損傷；促進胃液分泌，顯著提高胃液游離酸度的排出量；增加已減少的胃竇G細胞，改善胃腸道的內分泌功能，促進胃排空，調節胃腸運動功能，增強小腸吸收<sup>22</sup>。

在臨床應用中，香砂六君子湯確能減輕化療消化道反應<sup>23</sup>，防治了化療的不良反應，能改善患者全身狀況，增強體質，有利於控制某些併發症，使患者對化療的耐受性增強，更利於完成化療周期，從而提高緩解率和生活品質，延長生存期。

## 第六章 結論

本試驗為多中心雙盲隨機臨床試驗，雖然香砂六君子湯無法在化學治療毒性評分表(CTCAE)上在統計上證實有效，但在生活品質問卷中，香砂六君子湯在整體健康狀況、腸胃症狀、便秘、腹瀉、情緒功能、疲倦、疼痛、失眠、呼吸困難與貧血的改善與安慰劑相比在統計學上有顯著差異，同時也證實其為一相當安全的方劑。



## 參考文獻

1. Tournigand C, André T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, Quinaux E, Couteau C, Buyse M, Ganem G, Landi B, Colin P, Louvet C, de Gramont A. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004;22:229-37.
2. 行政院衛生署國民健康局中華民國 96 年癌症登記報告 2004;22:229-237.
3. Best L, Simmonds P, Baughan C, Buchanan R, Davis C, Fentiman I, George S, Gosney M, Northover J, Williams C, Collaboration Colorectal Meta-analysis. Palliative chemotherapy for advanced or metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 2. Art. No.: CD001545. DOI: 10.1002/14651858.CD001545
4. US Food and Drug Administration (FDA) data accessed at [www.accessdata.fda.gov](http://www.accessdata.fda.gov).
5. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, Berlin J, Baron A, Griffing S, Holmgren E, Ferrara N, Fyfe G, Rogers B, Ross R, Kabbinavar F. Bevacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2004; 350:2335-2342
6. Fuchs C, Marshall J, Mitchell E, Wierzbicki R, Ganju V, Jeffery M, Schulz J, Richards D, Soufi-Mahjoubi R, Wang B, Barrueco J. Randomized, Controlled Trial of Irinotecan Plus Infusional, Bolus, or Oral Fluoropyrimidines in First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: Results From the BICC-C Study. *Journal of Clinical Oncology* 2007; 25: 4779-4786

7. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santor A, Bets D, Mueser M, Harstrick A, Verslype C, Chau I, Van Cutsem E. Cetuximab Monotherapy and Cetuximab plus Irinotecan in Irinotecan-Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2004; 351:337-345.
8. Giantonio B, Catalano P, Meropol N, O'Dwyer P, Mitchell E, Alberts S, Schwartz M, Benson A. Bevacizumab in Combination With Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin (FOLFOX4) for Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: Results From the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *Journal of Clinical Oncology* 2007; 25: 1539-1544.
9. Gramont A, Bosset J, Milan C, Rougier P, Bouche O, Etienne P, Morvan F, Louvet C, Guillot T, Francois E, Bedenne L. Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: a French intergroup study. *Journal of Clinical Oncology* 1997; 15: 808-815.
10. Meyerhardt J, Mayer R. Systemic Therapy for Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2005; 352:476-487.
11. Edward Chu M.D.: Physician's Cancer Chemotherapy Drug Manual 2006: 295-298.
12. Colucci G, Gebbia V, Paoletti G, Giuliani F, Caruso M, Gebbia N, Carteni G, Agostara B, Pezzella G, Manzione L, Borsellino N, Misino A, Romito S, Durini E, Cordio S, Di Seri M, Lopez M, Maiello E. Phase III Randomized Trial of FOLFIRI Versus FOLFOX4 in the Treatment of Advanced Colorectal Cancer: A Multicenter Study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23: 4866-4875.
13. Richardson M, Sanders T, Palmer L, Greisinger A, Singletary E. Complementary/Alternative Medicine Use in a Comprehensive Cancer

- Center and the Implications for Oncology. *Journal of Clinical Oncology* 2000; 18: 2505-2514.
14. Eisenberg D, Davis R, Ettner S, Appel S, Wilkey S, Rompay M, Kessler R. Trends in Alternative Medicine Use in the United States, 1990-1997: Results of a Follow-up National Survey. *JAMA* 1998;280:1569-1575.
  15. 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.
  16. Takegawa Y, Ikushima H, Ozaki K, Furutani S, Kawanaka T, Kudoh T, Harada M. Can Kampo therapy prolong the life of cancer patients. *Journal of Medical Investigation* 2008; 55: 99-105.
  17. Mok T, Yeo W, Johnson P, Hui P, Ho W, Lam K, Xu M, Chak K, Chan A, Wong H, Mo F, Zee B. A double-blind placebo-controlled randomized study of Chinese herbal medicine as complementary therapy for reduction of chemotherapy-induced toxicity. *Ann Oncol* 2007; 18: 768-774.
  18. 傅智敏, 朱曙為. 香砂六君子湯對大白鼠急性胃黏膜損傷的保護作用. *浙江中醫學院學報*, 2000; 24: 52.
  19. 文譯輝, 梁石, 梁析昭. 香砂六君子湯水煎液對急性胃黏膜損傷的治療作用. *廣東醫學*, 2007; 28: 30-32.
  20. 蔡焦生 張愛萍 宮臨征. 加味香砂六君子湯治療惡性腫瘤化療後胃腸道反應, *China's Naturopathy*, 2010; 18: 44-45.
  21. 楊樹明. 中藥防治化療毒副作反應 32 例, *河南中醫*, 2006; 26: 41-42.
  22. 易成, 潭杰明, 王辛. 香砂六君子加味對腫瘤患者食欲不振的改善效果, *中藥藥理與臨床*, 2003; 19: 46.
  23. 蘇旭春, 梁榜順, 鄔曉東, 程國華, 孔嘉欣, 劉曉燕. 特定炮制加味香砂六君子湯對化療患者胃腸激素的影響, *Journal of Chinese Medicinal Materials* 2009; 32: 1790-1792.

## 附錄

第一部分：CTCAE 等級評估表

不良反應	等級 1	等級 2	等級 3	等級 4	等級 5
厭食	胃口減低但不改變飲食習慣	由口進食量改變但無體重減輕或營養失調之情形，必須由口補充營養。	導致體重減輕或營養失調，必須予以點滴、灌食或 TPN 補充營養。	生命受威脅。	死亡
便秘	偶爾或間斷性的症狀，偶爾需使用軟便劑、瀉藥、飲食改變或灌腸。	持續性的症狀，需常規性的使用瀉藥或灌腸。	症狀已經影響日常生活功能，頑固性的便秘必須以手挖取。	生命受威脅。	死亡
脫水	必須增加攝取水分，黏膜及皮膚乾燥。	必須注射點滴補充水分 < 24 小時。	必須注射點滴補充水分 ≥ 24 小時。	生命受威脅。	死亡
腹瀉	解便次數比平時一天不多於 4 次；人工肛門解便量比平時輕微增加。	解便次數比平時一天多 4-6 次，24 小時內需要點滴補充；人工肛門解便量比平時中度增加但不影響日常生活功能。	解便次數比平時一天多 7 次以上，大便無法克制，需住院補充點滴大於 24 小時；人工肛門解便量比平時嚴重增加且影響日常生活功能。	生命受威脅。	死亡
噁心	胃口減低但不	由口進食量減少	由口進食熱量或水	生命受	死亡

	改變飲食習慣	但無體重減輕、脫水或營養失調之情形，必須點滴補充 < 24 小時。	份攝取不夠，必須經由點滴補充、灌食或 TPN 治療 $\geq 24$ 小時。	威脅。	
嘔吐	24 小時內 1 次。	24 小時內 2-5 次，必須點滴補充 < 24 小時。	24 小時內 $\geq 6$ 次，必須點滴或 TPN 補充 < 24 小時。	生命受威脅。	死亡
口腔潰瘍	黏膜出現紅斑； 些微症狀出現，但不會影響功能。	出現潰瘍或單一顆粒的白點形成之偽膜；症狀出現並稍微影響吃東西及吞嚥，但症狀不干擾日常生活。	出現潰瘍或多個白點形成之偽膜；些微創傷合併出血；症狀出現且不能適當吃東西，或飲水，會影響日常生活。	生命受威脅。	死亡



## 第二部分：EORTC QLQ-C30

我們很希望瞭解有關您和您的健康狀況。請您親自回答以下所有的問題，圈選最合適於您的答案。如有不了解可詢問研究人員，您所提供的資料將完全保密。

	完全沒有	有一點	相當多	非常多
1. 您從事一些費力的活動，如攜帶重的購物袋或手提箱，是否有困難？	1	2	3	4
2. 您從事長距離步行，是否有困難？	1	2	3	4
3. 您在戶外從事短距離步行，是否有困難？	1	2	3	4
4. 您在白天是否需要待在床上或椅子上？	1	2	3	4
5. 您進食、穿衣、洗澡或上廁所需要別人幫助嗎？	1	2	3	4
<b>在過去一星期內（過去七天內）：</b>				
6. 您在從事工作或日常活動上是否受到限制？	1	2	3	4
7. 您在從事嗜好或休閒活動上是否受到限制？	1	2	3	4
8. 您呼吸會喘嗎？	1	2	3	4
9. 您曾感到疼痛嗎？	1	2	3	4
10. 您需要休息嗎？	1	2	3	4
11. 您睡眠曾有困難嗎？	1	2	3	4
12. 您曾感到虛弱嗎？	1	2	3	4
<b>在過去一星期內（過去七天內）</b>				
13. 您曾缺乏食慾嗎？	1	2	3	4
14. 您曾感到噁心嗎？	1	2	3	4
15. 您曾嘔吐嗎？	1	2	3	4
16. 您曾便秘嗎？	1	2	3	4

- |                                |   |   |   |   |
|--------------------------------|---|---|---|---|
| 17. 您曾腹瀉嗎？                     | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 18. 您疲倦嗎？                      | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 19. 疼痛干擾您的日常活動嗎？               | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 20. 您曾否難將注意力集中在一些事情上，如看報紙或看電視？ | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 21. 您覺得緊張嗎？                    | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 22. 您感到憂慮嗎？                    | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 23. 您覺得容易發怒嗎？                  | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 24. 您覺得情緒低落嗎？                  | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 25. 您曾感到記憶困難嗎？                 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 26. 您的身體狀況或醫療過程是否曾干擾您的家庭生活？    | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 27. 您的身體狀況或醫療過程是否曾干擾您的社交活動？    | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 28. 您的身體狀況或醫療過程是否曾造成您財務上的困難？   | 1 | 2 | 3 | 4 |

以下問題，請在 1 到 7 之間，圈選最適合您的答案

29. 您如何評定過去一星期內（過去七天內）您整體的健康？
- |     |   |   |   |   |   |    |
|-----|---|---|---|---|---|----|
| 1   | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7  |
| 非常差 |   |   |   |   |   | 極好 |
30. 您如何評定過去一星期內（過去七天內）您整體的生活品質？
- |     |   |   |   |   |   |    |
|-----|---|---|---|---|---|----|
| 1   | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7  |
| 非常差 |   |   |   |   |   | 極好 |

### 第三部份：EORTC QLQ-CR38

請您指出在過去一星期內(過去 7 天內)，您所經驗到這些症狀或問題的程度，請圈選最適合您的答案。

在過去一星期內 (過去七天內)	完全沒有	有一點	相當多	非常多
31. 您是否在白天時間有頻尿的現象?	1	2	3	4
32. 您是否在夜間有頻尿的現象?	1	2	3	4
33. 您在小便時是否會疼痛?	1	2	3	4
34. 您是否覺得腹脹?	1	2	3	4
35. 您會腹痛嗎?	1	2	3	4
36. 您臀部疼痛嗎?	1	2	3	4
37. 您是否因為放屁而感到困擾?	1	2	3	4
38. 您會打嗝嗎?	1	2	3	4
39. 您曾有體重減輕嗎?	1	2	3	4
40. 您覺得嘴巴乾乾的嗎?	1	2	3	4
41. 您的頭髮是否曾因為您的疾病或是治療而變少或變得缺乏生氣?	1	2	3	4
42. 您是否覺得飲食的味道和平常不一樣?	1	2	3	4
43. 您是否曾覺得因為您的疾病或是治療而使您身體外觀上比較沒有吸引力?	1	2	3	4
44. 您是否曾覺得因為您的疾病或是治療而使您較為缺乏男人味/女人味?	1	2	3	4
45. 您曾對自己的身體外觀不滿意嗎?	1	2	3	4
46. 您是否擔心未來的健康?	1	2	3	4
在過去四星期內	完全沒有	有一點	相當多	非常多
47. 您對「性」感到興趣的程度如何?	1	2	3	4
48. 您的性生活活躍的程度如何?	1	2	3	4

49. 如果曾有性生活者，才需回答此題：

您覺得性生活愉快的程度如何？

1	2	3	4
完全沒有	有一點	相當多	非常多

在過去一星期內（過去七天內）

限男性回答：

50. 您在達到或維持陰莖勃起上會有困難嗎？	1	2	3	4
51. 您有射精方面的問題嗎？	1	2	3	4

限有性生活的女性回答：

52. 性交過程中，您是否陰道乾澀？	1	2	3	4
53. 性交過程中，您是否感到疼痛？	1	2	3	4

54. 您有大腸造瘻(造瘻袋)嗎？(請圈選是或否)

是  否

在過去一星期內（過去七天內）

完全沒有	有一點	相當多	非常多
------	-----	-----	-----

限沒有大腸造瘻(造瘻袋)的病人回答：

55. 您白天時間是否常常排便？	1	2	3	4
56. 您夜間是否常常排便？	1	2	3	4
57. 您是否覺得便急但實際上解不出任何大便？	1	2	3	4
58. 您曾不自主的排出大便嗎？	1	2	3	4
59. 您曾有過大便帶血嗎？	1	2	3	4
60. 您排便曾有困難嗎？	1	2	3	4
61. 您排便曾會痛嗎？	1	2	3	4

限有大腸造瘻(造瘻袋)的病人回答：

62. 您害怕別人會聽到您的造瘻發出的聲音嗎？	1	2	3	4
63. 您害怕別人會聞到您大便的氣味嗎？	1	2	3	4

64. 您擔心造瘻袋可能會滲漏嗎?	1	2	3	4
65. 您在照顧您的造瘻方面是否有問題?	1	2	3	4
66. 您在造瘻附近的皮膚有刺激感嗎?	1	2	3	4
67. 您是否因您的造瘻感到不好意思?	1	2	3	4
68. 您是否因您的造瘻而感到身體較不完整?	1	2	3	4



# Abstract

## Introduction

Irinotecan and oxaliplatin is the first-line chemotherapy agent for metastatic colorectal cancer. 5-fluorouracil (FU) in combination with irinotecan and oxaliplatin can increase the medium survival of metastatic colorectal cancer patients to more than 20 months. The most frequent toxicity of irinotecan and oxaliplatin were diarrhea, nausea, vomiting and diarrhea. Chinese herbal medicine (CHM) is a common complementary therapy used by patients with cancer for reduction of chemotherapy-induced toxic effects. In this multi-center prospective randomized controlled trial, we evaluated the efficacy and safety of Chinese medicine---*xiang sha liu jun zi tang* in the treatment of the gastro-intestinal side effect of chemotherapy for metastatic colorectal cancer

## Patients and methods

Patients with stage 3 or 4 colorectal cancer who required chemotherapy were eligible for the study. Enrolled patients were randomly assigned to 2 groups. Patients received either *xiang sha liu jun zi tang* or placebo capsules with a corresponding serial number. The primary end points were gastro-intestinal toxicity according to the National Cancer Institute Common Toxicity Criteria Version 3.0(CTCAE). The secondary end points were hematologic toxicity and questionnaire EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ CR-38.

## Results

67 patients were accrued with 3 screen failure and 32 patients

in the *xiang sha liu jun zi tang* group and 32 patients in the placebo group . Patient characteristics of the two groups were similar. There were no significant differences in gastro-intestinal toxicities(CTCAE) between the *xiang sha liu jun zi tang* and placebo groups. Of the cancer patient questionnaire EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ CR-38, there were significant improvement of global health status, diarrhea, constipation, fatigue, pain, insomnia, dyspnea, anemia and gastro-intestinal symptoms. There were decrease of RBC and hematocrit in the placebo group but not in the *xiang sha liu jun zi tang* group. The adverse effects were all caused by the chemotherapeutic agent and none was related to *xiang sha liu jun zi tang*.

### **Conclusion**

The Chinese medicine *xiang sha liu jun zi tang* does not reduce the gastro-intestinal toxicity(CTCAE) associated with chemotherapy for metastatic colorectal cancer. *Xiang sha liu jun zi tang*, however, does have a significant impact on control of global health status, diarrhea, constipation, fatigue, pain, insomnia, dyspnea, anemia and gastro-intestinal symptoms. And it is also a safe regimen for the patients.