

行政院衛生署中醫藥委員會 99 年度
研究計畫成果報告

SMD-2 合併手術後放射線及化學治療頭頸部癌病患對血中微量元素 Cu/Zn 及 Cu/Se 之比值與生活品質與中醫體質之隨機取樣二期臨床試驗評估以及 SMD-2 對舌癌、口腔癌之細胞株及小鼠免疫之機轉探討

Phase II Randomized Clinical Trial:valuation of the effect of SMD-2 on the human blood trace elements (Cu/Zn and Cu/Se), quality of life and body constitution in head & neck cancer patients receiving the radiotherapy & chemotherapy and In vitro/in vivo mechanisms of SMD-2 on SCC-4 & Cal-27 cell-line and mice's immune modulation

執行機構：中國醫藥大學

計畫主持人：蘇珊玉

研究人員：賴東淵、鍾景光、郭憲文、陳志毅、
蔡銘修、梁基安、楊世能、王耀慶、
花俊宏、廖裕民、謝清昀、孫茂峰、
楊中賢、傅秀雯、吳錦景、鐘茂旗、
吳依倩、葛正航、廖祥琳

執行期限：99 年 11 月 18 日至 100 年 11 月 20 日

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

目 錄

中文摘要	4
英文摘要	6
壹、前言	8
貳、材料與方法	15
參、結果	25
肆、討論	45
伍、結論	49
陸、參考資料	50
誌謝	53

圖、表目錄

表 一、SMD-2 顆粒粉末之重金屬及微量元素含量	21
表 二、受試者標準及數目	22
表 三、退出人數及原因 Total Dropout : 44%(33 人)	23
表 四、42 例患者的癌症種類	24
表 五、癌症分期人數表	24
表 六、實驗組與對照組前測生活品質分析	26
表 七、實驗組與對照組中測生活品質分析	27
表 八、實驗組與對照組後測生活品質分析	27
表 九、實驗組前中後測生活品質評估(N=22)	28
表 十、對照組前中後測生活品質評估(N=20)	28
表 十一、實驗組與對照組前、中、後測血中微量元素濃度差異之比較分析(N=42)	31
表 十二、實驗組與對照組前中後測血中微量元素濃度變化分析(N=42)	32
表 十三、實驗組與對照組前測-中測、中測-後測血中微量元素濃度差異之比較 分析	33
表 十四、實驗組與對照組前中後測血中微量元素濃度差值之比較分析(N=42)	34
表 十五、多變項線性迴歸分析調整組別、年齡、前測血中微量元素濃度後實驗 組與對照組濃度之比較(N=42)	35
表 十六、退出與完成計畫之癌症病患前測血中微量元素濃度比較(N=70)	36
表 十七、實驗組退出與完成之癌症病患前測微量元素濃度比較(N=37)	36
表 十八、對照組退出與完成計畫之癌症病患前測微量元素濃度比較(N=33)	36
表 十九、沙參麥冬湯治療頭頸部癌患者體質變化(實驗組與對照組比較)	40
表 二十、沙參麥冬湯治療頭頸部癌患者體質變化(實驗組)	40
表 二十一、沙參麥冬湯治療頭頸部癌患者體質變化(對照組)	40
表 二十二、實驗組與對照組治療前、中、後在血液各項指標之比較	44

圖 一、實驗組與對照組整體生活品質前中後測之變化圖	29
圖 二、實驗組與對照組 Cu 的濃度前中後測之變化圖	37
圖 三、實驗組與對照組 Zn 的濃度前中後測之變化圖	37
圖 四、實驗組與對照組 Se 的濃度前中後測之變化圖	38
圖 五、實驗組與對照組 Cu/Zn 比值前中後測之變化圖	38
圖 六、實驗組與對照組 Cu/Se 比值前中後測之變化圖	39
圖 七、陽虛體質變化實驗組與對照組比較	41
圖 八、陰虛體質變化實驗組與對照組比較	41
圖 九、痰瘀體質變化實驗組與對照組比較	42
圖 十、整體體質變化實驗組與對照組比較	42

**SMD-2 合併手術後放射線及化學治療頭頸部癌病患
對血中微量元素 Cu/Zn 及 Cu/Se 之比值與生活品質與
中醫體質之隨機取樣二期臨床試驗評估以及 SMD-2
對舌癌、口腔癌之細胞株及小鼠免疫之機轉探討**

蘇珊玉

中國醫藥大學

摘要

研究目的

本研究 SMD-2 對放射線及化學治療頭頸部癌病患，以隨機分配方式，比較研究實驗組與對照組癌症病患兩年內之中醫體質特性變化，並比較介入前、後實驗組與對照組癌症病患血液中元素比值（Cu/Zn 與 Cu/Se）與生活品質之差異；同時，也評估兩組在服藥後之其安全性與副作用。為了闡明 SMD-2 在人體內的療效機轉，因此，本研究計畫將在第二年進一步探討 SMD-2 對舌癌、口腔癌之細胞株及小鼠免疫之機轉。

研究方法

自民國 99 年 11 月 18 日至 100 年 11 月 20 日止，頭頸部癌患者共收錄 70 例，已完成全部療程並可分析者 42 例，實驗組 22 人及對照 20 人組，年齡 30-86 歲，平均年齡 53.75 歲，中位年齡 52.75 歲；服用 SMD-2 平均週數為 20 週，放射線照射平均劑量為 5440 Gy，化學治療平均週數為 8 週。

1.在整體生活品質方面，頭頸部癌對照組患者由 9.15 ± 1.75 增至 9.60 ± 2.30 ($p=0.476$)；實驗由 8.27 ± 2.74 增至 10.82 ± 1.89 ($p=0.019$)。進一步分析生活品質核心指標，發現頭頸部癌中

實驗之身體功能、角色功能、情緒功能、社會功能以及疲勞、疼痛、噁心嘔吐、食慾不振、便秘、呼吸困難等症狀均有明顯的進步。2. 在血中微量元素方面，頭頸部癌實驗組患者之，Zn 由 678.59 ± 169.05 提高至 748.41 ± 142.11 ($p = 0.001$)，Cu/Zn 由 1.70 ± 0.33 減少至 1.39 ± 0.21 ($p < 0.001$)，Cu/Se 由 9.69 ± 1.50 減少至 9.12 ± 1.67 ($p = 0.011$)。而對照組患者之 Cu 由 1008.5 ± 264.73 提高至 1081.90 ± 295.57 ($p = 0.029$)，Zn 由 797.70 ± 206.03 減少至 748.75 ± 208.70 ($p = 0.003$)，Se 由 116.10 ± 18.13 減少至 105.89 ± 17.09 ($p < 0.001$)，Cu/Zn 由 1.33 ± 0.43 提高至 1.53 ± 0.53 ($p < 0.001$)，Cu/Se 由 8.88 ± 2.64 提高至 10.45 ± 3.18 ($p < 0.001$)。頭頸部癌患者血液中微量元素濃度前、中、後測之相關性：中測-前測比值 Cu/Zn $p < 0.001$ ，Cu/Se $p = 0.003$ ；後測-前測比值 Cu/Zn $p < 0.001$ ，Cu/Se $p < 0.001$ 。

討論

SMD-2 對接受放射線及化學治療的頭頸部癌病人，可降低血液中 Cu/Zn 及 Cu/Se 之比值，明顯改善生活品質如身體功能、角色功能、情緒功能、社會功能以及疲勞、疼痛、噁心嘔吐、食慾不振、便秘、呼吸困難、食慾不振、整體生活品質，

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

Phase II Randomized Clinical Trial: Evaluation of the effect of SMD-2 on the human blood trace elements (Cu/Zn and Cu/Se), quality of life and body constitution in head & neck cancer patients receiving the radiotherapy & chemotherapy and In vitro/in vivo mechanisms of SMD-2 on SCC-4 & Cal-27 cell-line and mice's immune modulation

Shan - Yu Su

China Medical University

ABSTRACT

Aim

The present phase II RCT clinical study is to evaluate the effects of SMD-2 in the head & neck cancer patients receiving the radiotherapy and chemotherapy, especially examine their characteristic of TCM constitution, prosecute the TCM differentiation of syndrome, and analyze the distribution of TCM syndrome differentiation in cancer patients between SMD-2 group and control group for two years. Survival and mortality will also be evaluate at the same time. In addition, we are going to assess the clinical evaluation among the ratio of trace elements Cu/Zn and Cu/Se in blood during treatment, and to estimate the quality of life (EORTC: QLQ-C30) and body constitution (BCQ) during the period of radiotherapy and chemotherapy on the basis of Chinese Medicine Theory. To prove the efficacy of SMD-2 in human body, we have further in vitro/in vivo experiment to evaluate the mechanisms of SMD-2 on SCC-4 & Cal-27 cell-line and mice's immune modulation during the second year.

Method

From 18st November 2010 through 20st November 2011, there were 70 patients entered to our clinical trial. 42 cases have completed course and were analyzed

included 22 cases of SMD-2 group and 20 cases of control group. The mean age was 53.75. The median age was 52.75. The average treatment-duration of SMD-2 was 20 weeks. The average radiation-dose was 5440 cGy. The average treatment-cycle of chemotherapy was 20 weeks.

Results

The EORTC QLQ showed 9.15 ± 1.79 increased to 9.60 ± 2.30 ($p = 0.476$) in control group, and 8.27 ± 2.74 increased to 10.82 ± 1.89 ($p = 0.019$) in SMD-2 group, respectively. Further analysis, health function, emotion, social capability, fatigue, soreness, dyspnea, poor appetite, nausea, constipation and global outcome in SMD-2 group were much improved in quality of life. On the other hand, the analysis of trace elements in SMD-2 group, Zn showed 678.59 ± 169.05 increased to 748.41 ± 142.11 ($p = 0.001$), Se showed 116.24 ± 15.64 down to 114.05 ± 14.28 ($p = 0.422$), Cu/Zn showed 1.70 ± 0.33 down to 1.39 ± 0.21 ($p < 0.001$), Cu/Se showed 9.69 ± 1.50 down to 9.12 ± 1.67 ($p = 0.011$). Whereas in control group, Cu showed 1008.50 ± 264.73 increased to 1081.90 ± 295.57 ($p = 0.029$) Zn showed 797.70 ± 206.03 down to 748.75 ± 208.70 ($p = 0.003$), Se showed 116.10 ± 18.13 down to 105.89 ± 17.09 ($p < 0.001$), Cu/Zn showed 1.33 ± 0.43 increased to 1.53 ± 0.53 ($p < 0.001$), Cu/Se showed 8.88 ± 2.64 increased to 10.45 ± 3.18 ($p < 0.001$).

Discussion

The SMD-2 significantly degraded the Cu/Zn & Cu/Se ratios of human blood trace elements and improved the quality of life in cancer patients during the treatment of radiotherapy. The corelationship among trace elements, quality of life and changes of traditional Chinese medical systems in cancer patients showed positive relationship.

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

壹、前言

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

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

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

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

『SMD-2』方劑現代文獻之臨床研究考據：鼻咽癌患者在放射治療中配合沙參麥冬湯有明顯減輕口腔、咽部黏膜反應的作用⁽¹⁰⁾；頭頸部腫瘤患者在放射線治療中所引起的口腔乾燥、咀嚼、吞嚥困難、影響病人的食慾，配合沙參麥冬湯有明顯減輕作用⁽¹¹⁾。至目前為止，臨床尚無提及放射線治療癌症病患（頭頸部癌和肺癌）尿中微量元素（Cu/Zn 及 Cu/Se）比值與生活品質之臨床評估。

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

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

證型變化展開其相關分析。

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

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

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

據動物實驗及流行病學調查表明，許多微量元素是潛在的致癌物質。例如，土壤或飲水中缺錳，可能是芬蘭某些地區癌症發病率高的原因。土壤內

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

根據文獻，子宮頸癌（II 期）患者在放射線治療前與治療後血清 Cu/Zn

比之比較結果表明，後者顯著低於前者 ($P < 0.001$)⁽³⁵⁾。另有研究指出，並無充足的證據指出微量元素硒對乳癌患者經化學或放射線治療後的副作用具有緩解作用；但是微量元素硒可以改善乳癌患者經手術、化學治療或放射線治療後的生活品質⁽³⁶⁾。

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

在民國 90 年 8 月至 91 年 7 月三黃瀉心湯對癌症放射療法的增敏作用之臨床評估、92 年 1 月至 93 年 12 月沙參麥冬湯對放射線治療中癌症病患之血中抗氧化及調節免疫功能之臨床評估，以及 98 年 1 月至 12 月 SMD-2 對放射線及化學治療頭頸部癌病患之尿中微量元素 Cu/Zn 及 Cu/Se 之比值與生活品質及中醫證型變化之評估，進行對癌症輔助性治療的臨床評估初步報告 (preliminary report)。由前導研究結果，放射治療癌症患者接受沙參麥冬湯輔助性治療，發現體重增加及 4 個指標 (食慾、口乾、體力與精神) 改

善，及三黃瀉心湯對癌症病人尿中微量元素（Cu/Zn 與 Cu/Se）比值與生活品質成反比，啟發我們進一步探討其作用機轉。

免疫療法在癌症治療方面逐漸重視，運用人體免疫細胞辨識異物的能力發動免疫反應，製造抗體及細胞激素對癌細胞進行直接的攻擊，達到痊癒的目的。人體體內免疫系統的淋巴細胞，如：自然殺手細胞（NK cells）與毒殺 T 細胞（CD8 T cells），能抵抗外來侵入的細菌和病毒，及具有攻擊體內的癌細胞的功能。自然殺手細胞可以分辨腫瘤細胞與正常細胞，直接攻擊被病毒感染的細胞與病變的癌細胞。假如能增加成人體內自然殺手細胞之數量及活性，便可增加入侵病菌之狙殺率。具有攻擊體內癌細胞功能的毒殺 T 細胞，經抗原抗體反應才能殺死癌細胞。毒殺 T 細胞的活化，包括樹突細胞直接刺激使毒殺 T 細胞分泌 IL-2 驅使自我增殖與分化，輔助 T 細胞經抗原呈獻細胞刺激自我增殖與分化，分泌 IL-2 驅使毒殺 T 細胞增殖與分化。被活化的毒殺 T 細胞辨認被細菌、病毒感染的細胞，並釋放細胞素（Cytotoxin），或大量表現 FasL 蛋白質，以達到毒殺目的。

一般民間服用中草藥都是期待這些物質在人體體內刺激免疫系統，製造更多的 T 細胞和自然殺手細胞來抵抗癌細胞，但這些物質有防癌功能卻沒有肯定而明顯的治癌效果。中草藥研究中發現，其中含高分子多醣體成分如靈芝、大蒜等，在離體試驗證實具有增加自然殺手細胞的增生與毒殺能力，且有效刺激活化 T 細胞，即引發免疫調節反應，促進自身免疫系統毒殺腫瘤細胞的活性。多醣體，亦能證實離體試驗中有效地抑制白血病細胞（癌化不成熟白血球細胞）的增殖，同時兼具調節成為分化成熟、具吞噬作用的白血球細胞。當正常免疫細胞接受茯苓多醣體的刺激，會分泌出多種細胞激素，使白血病的癌化細胞受到增殖抑制並分化為正常的白血球細胞。

當口腔癌患者在接受放射線治療後，常有口腔黏膜損傷、潰瘍、口乾舌燥，甚至無法進食等永久性的副作用，在治療後需每二至三分鐘要喝一次水滋潤口腔，也不能吃乾飯等固體食物，對患者來說，命是保住了，但是生命

品質卻嚴重受到影響。根據我們前導研究得知，在人體試驗發現 SMD-2 及三黃瀉心湯具有改善頭頸部癌病患接受放射線及化學治療的副作用，及提高其生活品質的作用。為了闡明 SMD-2 在人體內的療效機轉，因此，本研究在第二年將進一步探討 SMD-2 對舌癌、口腔癌之細胞株及小鼠免疫之機轉，以證實 SMD-2 其作用機制是否經由免疫功能調節。

貳、材料與方法

本研究為前瞻性臨床試驗，所用之 SMD-2 顆粒粉末科學中藥係委託 GMP 藥廠濃縮製造。同時亦委由私立中國醫藥大學公共衛生學系檢測 SMD-2 顆粒粉末之重金屬、微量元素及鉀離子含量，均在安全標準之下，見表一。

SMD-2，為出自於《溫病條辨》之傳統方劑 — 沙參麥冬湯。藥物組成為沙參、麥門冬、玉竹、桑葉、天花粉、白扁豆、甘草；係委託 GMP 藥廠濃縮粉末。

SMD-2 藥材基源如下：

- (a) 北沙參：為傘形科植物北沙參 *Glehnia littoralis* F.Schmidt ex Mig 的乾燥根。
- (b) 麥門冬：為百合科植物麥冬 *Ophiopogon japonicus* (Thumb.) Ker-Gawl 或沿階草 *Ophiopogon chekiangensis* 的塊根。
- (c) 玉竹：為百合科植物玉竹 *Polygonatum odoratum* (Mill) Druce 的根狀莖。
- (d) 桑葉：為桑科桑屬植物桑 *Morus alba* L.的葉。
- (e) 天花粉：為葫蘆科植物栝樓 *Trichosanthes kirilowii* Maxim.的乾燥根。
- (f) 白扁豆：為豆科植物扁豆 *Dolichos eablab* L.的成熟白色種子。
- (g) 甘草：為豆科甘草屬植物甘草 *Glycyrrhiza uralensis* Fisch 的根或根狀莖。

一、本研究評估包括：檢測患者血液中微量元素 Cu, Zn, Se、中醫診斷之評估以及 EORTC QLQ-C30 version 3 評估癌症病人生活品質。

二、研究方式：

採隨機分配單盲方式收案，收案患者均符合研究計畫內容，見表二。

- ① 第一年臨床研究，實驗組及對照組，分別各 20 例。
- ② 第二年臨床研究，實驗組及對照組，分別各 30 例。

三、中藥 SMD-2 之劑型與給予方式：

規格：每顆 500mg/Cap，共 252 顆/瓶，14 天量。

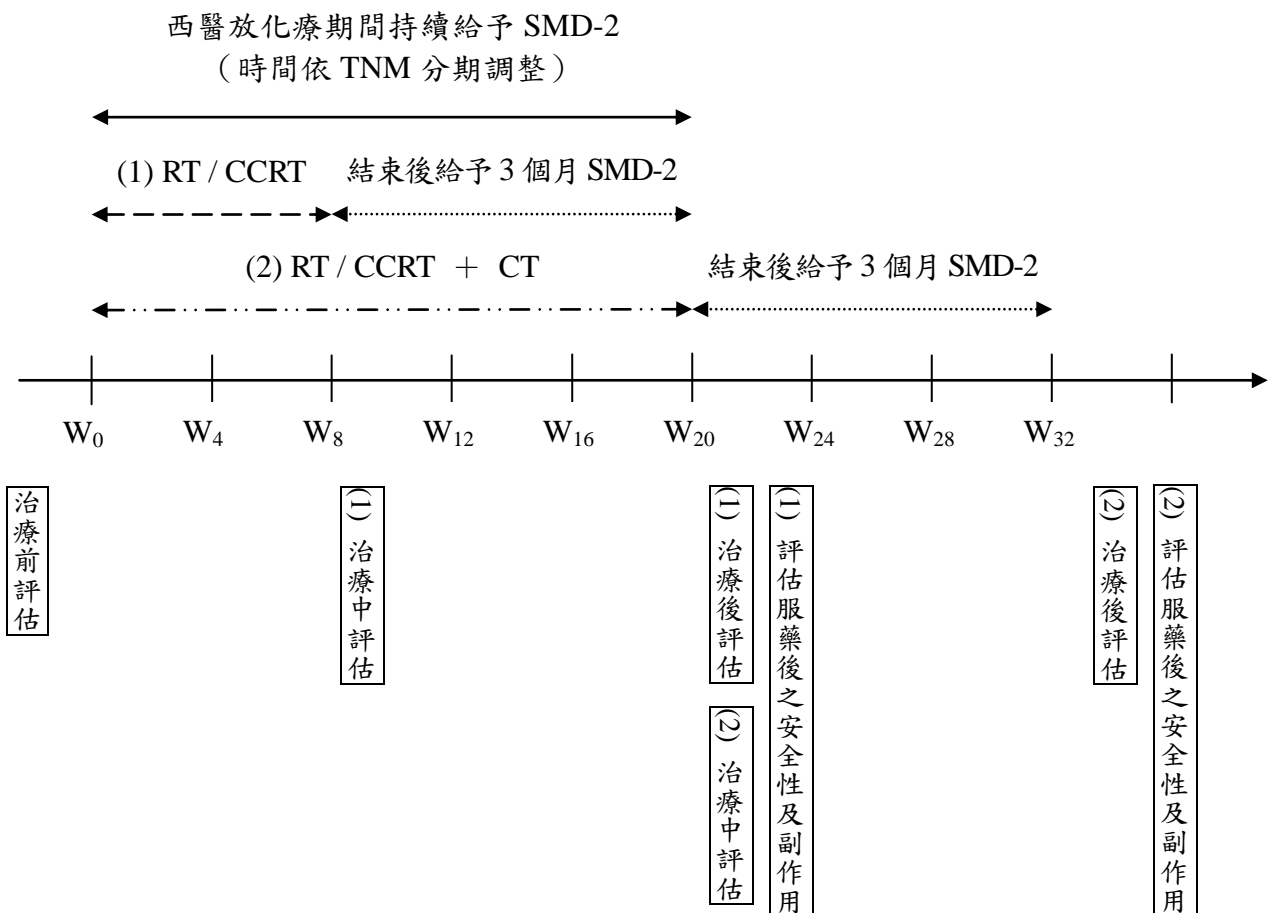
- ① 在西醫放化療治療期間，同時給予 SMD-2 每次 3gm，每日三回，

每週七天，給予時間依 TNM 分期調整（8~20 週不定）。

② 在放化療療程結束後，再給予 SMD-2，連續 3 個月。

四、項目及評估方法於放射線或化學治療前、中、後各進行一次(包括檢測患者血液、EORTC QLQ-C30)。

每位頭頸部癌患者在接受放射線或化學治療前先進行第一次的評估；在放射線或化學治療期間第 8 週，進行中期評估。放化療結束後，持續再給予中藥三個月後，進行後期評估，追蹤臨床症狀、實驗室檢查、生活品質量表以及藥物安全性及副作用。



病人將依不同腫瘤期別，隨機分派至二組：

Arm A：放療或化療 + SMD-2

Arm B：放療或化療 + Placebo.

五、治療前中後之評估

(一) 治療前西醫的評估：

1. 完整的病史包含病人的過去病史，是否由其他的慢性病，如糖尿病、腎臟病、肝炎、高血壓，及臨床理學檢查身體評估。包含臨床症狀、頭頸部腫瘤之部位、大小、組織學、鑑別性、TNM分期、淋巴有無轉移、器官有無轉移，並記錄在臨床試驗報告書上。
2. 全身的腫瘤轉移檢查包括(1)血球、血色素檢查、血液生化檢查(2)胸部X光(3)EB病毒抗原及抗體(4)肝炎病毒抗原及抗體(5)鼻咽、顱底及頸部的電腦斷層或核磁共振攝影(6)骨骼掃描(7)腹部超音波。

(二) 放療或化療前評估包括：

- (I) 癌症分期檢查：電腦斷層攝影、腫瘤指數、超音波及骨頭掃描。
- (II) 生化及血液檢查：例行檢查中藥對肝功能(GOT、GPT、AIK-P、Bilirubin)及腎肝能(BUN、Creatinine)影響，以及放射線對造血功能(CBC-7)影響。
- (III) 血液中Cu/Zn及Cu/Se比值的測定，以感應耦合電漿法(ICP-MS)分析血液中Cu、Zn及Se。
- (IV) 功能性的生活指數問卷表(EORTC QLQ-C30)[附件二]。
- (V) 中醫體質量表(Body Constitution Questionnaire, BCQ)[附件三]。

(三) 放療或化療中評估包括：

- (I) 檢查項目同「放化療前評估」。

(四) 放療或化療後評估包括：

- (I) 檢查項目同「放化療前評估」。
- (II) 評估兩組服藥後之安全性與副作用。

(五) 生活品質量表 EORTC QLQ-C30：

本研究生活品質評估是採用EORTC (The European Organization for Research and Treatment of Cancer) 所發展出來的EORTC QLQ-C30問卷。30題中有五個功能性題組：身體功能(physical functioning)(五題)、

角色功能 (role functioning) (二題)、情緒功能 (emotional functioning) (四題)、認知功能 (cognitive functioning) (二題)、社會功能 (social functioning) (二題)，一個整個生活品質 (global health status/quality of life) (二題)，以及癌症病人經常遇到的症狀或問題：疲倦 (三題)、疼痛 (二題)、噁心嘔吐 (二題)、呼吸困難、失眠、食慾不振、便秘、腹瀉，以及財務困難 (各一題)。其計算方式百分化後以一百分為滿分。功能項目與生活品質以高分、症狀或問題以低分代表生活品質較佳。

(六) 中醫體質量表 (Body Constitution Questionnaire, BCQ)

本量表內容分為四大類，包括：陽氣虛 (19題)、陰血虛 (19題)、痰濕以及瘀滯 (16題)。其計算方式為每題五分，以高分代表體質狀況不佳。

(七) 評估放療或化療與SMD-2之安全性

收集實驗組與對照組患者在研究期間，發生任何與疾病無關之AE (adverse effects) 或SAE (severe adverse effects) 均通報IRB，並說明其原因。研究終止時，則計算兩組治療時發生副作用之比例。

六、療效評估

[1] ECOG、生活品質量表 (EORTC QLQ-C30)、中醫體質量表 (BCQ) 之評估

[2] 血液中 Cu/Zn 及 Cu/Se 比值之測定

[3] 安全性及副作用之評估

七、實驗樣本數 (sample size) 估計：

依先前的 pilot study 資料顯示，我們初步估計基準反應機率 (baseline response probability) 為 70%，及預計本計劃有 90% 的正確性 (90% probability of correct selection)，所需樣本數為 62 人，加上扣除可能中止研究 30% 的病人，預估本計劃總樣本數約為 100 人。

八、統計分析方法

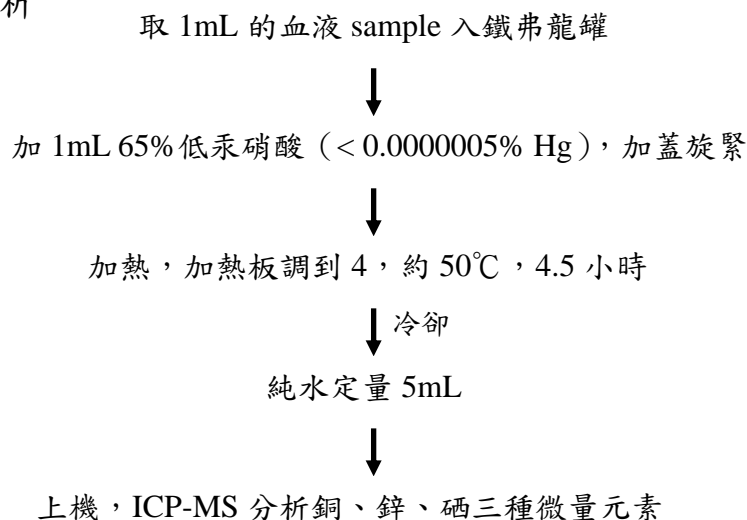
- (1) 血球數目、體重，用 pair t-test 檢測有無顯著性差異。
- (2) 以百分比描述中醫證型分布，平均值與標準差描述微量元素、放射反應率、生活品質分布情形。
- (3) 以 Pearson's 或 Spearman's 相關係數（將視變項是否成常態分布或中央極限定理是否成立）來評估微量元素與生活品質及各種療效指標間之相關。
- (4) 以共變數分析（ANCOVA）來檢定治療前、中、後與其生活品質之變化是否有顯著差異。
- (5) 評估有無各種證型之微量元素與生活品質及各種療效指標是否有顯著差異，將採 t 檢定或 Wilcoxon rank-sum 檢定（將視變項的分布情形）。

九、中止研究

- 〔1〕病情突然惡化，例如癌症轉移、重度感染等，必須改用其他療法者。
- 〔2〕放射治療期間病患因個人因素或其他不明原因，放棄或中斷放射治療。
- 〔3〕服用中藥導致身體不適無法忍受者，或其他嚴重副作用者。
- 〔4〕病患中斷服用中藥達一個月即進行結案。

十、微量元素之分析

生物檢體之分析



感應耦合

電漿法 (ICP)：主要的優點為可同時或快速逐一偵測多種元素，高靈敏度

與偵測極限較低，其缺點則易受其他元素及電漿氣體造成之背景輻射的影響。雖然 ICP 儀器有使用高解析度的光學系統及背景校正設計以減少此種干擾，但在分析微量元素時還是難以避免大量基質成份造成的干擾，此干擾原因主要來自不同的元素在電漿激發源中離子化時，形成具有相同的質量/電荷比的離子所致。此種干擾可使用數學校正或其他方法予以消除或克服。感應耦合電漿原子發射光譜法比火焰式原子吸收光譜法的偵測極限較低（相差約 4 倍）

自民國 99 年 11 月 18 日至 100 年 11 月 20 日止，共收錄 70 例，已完成全部療程並可分析者 42 例，分別為實驗組 22 例，對照組 20 例。年齡 30-84 歲，平均年齡 54.45 歲，中位年齡 52.75 歲。患者接受放射線照射的平均劑量為 5440 Gy，化學治療平均週數為 8 週，服用 SMD-2 平均週數為 20 週。退出研究人數及原因，Total Dropout：42.7%(32 人)，實驗組 Total Dropout：43.6% (17 人)，見表三。42 例患者的癌症種類，見表四。治療前之癌症期別為第一期 5 例，第二期 6 例，第三期 15 例，第四期 16 例，見表五。

表一、SMD-2 顆粒粉末之重金屬及微量元素含量

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

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

表 二、受試者標準及數目

★癌症病人之收案標準：

在中國醫藥大學附設醫院癌症中心腫瘤治療科門診選擇一百個病人。

- [1] 經說明後有能力簽署受試者同意書，或有合適的成年人代理簽署其受試者同意書（直系親屬或配偶），且願意全程參與本研究計畫，並接受各項評估之患者。
- [2] 曾接受手術，將使用化療或放療或者化療加放療之頭頸部癌新病例。
- [3] 經病理學、細胞學或影像學檢查確診為頭頸部癌之患者。
- [4] 病患病情穩定且 ECOG 體能狀態 ≤ 2 。
- [5] Liver Test data 血清 GOT 與 GPT 不高於標準 3 倍以上。
- [6] Liver Test data 血清 Bilirubin 不高於 3mg/dl。
- [7] Renal Test data 血清 BUN 不高於 40mg/dl，且 Cr 不高於 3mg/dl。
- [8] 血紅素 Hb 不低於 8mg/dl。
- [9] 血小板記數 Platelet count 不低於 75000/mm³。
- [10] 無嚴重併發症、無腦部腫瘤轉移，亦無精神疾病病史。
- [11] 病人神智足以溝通，有能力完成病人紀錄表者。
- [12] 主治醫師判斷病患存活期大於三個月者。

★病例排除之標準：

- [1] 不能簽署受試者同意書者。
- [2] 影響病情敘述的腦轉移或精神病患者。
- [3] ECOG 量表得分大於 2 者。
- [4] Liver Test data 血清 GOT 與 GPT 高於標準 3 倍以上。
- [5] Liver Test data 血清 Bilirubin 高於 3mg/dl。
- [6] Renal Test data 血清 BUN 高於 40mg/dl，且 Cr 高於 3mg/dl。
- [7] 血紅數 Hb 低於 8mg/dl。
- [8] 血小板記數 Platelet count 低於 75000/mm³。
- [9] 有放療、化療禁忌症，不能應用常規方案進行治療的患者。
- [10] 孕期或哺乳期婦女。
- [11] 嚴重的器官衰竭者。
- [12] 主治醫師判斷病患存活期小於三個月者。

表 三、退出人數及原因 Total Dropout : 44%(33 人)

	實驗組	對照組
	Total Dropout : 40.5% (15 人)	Total Dropout : 39.3% (13 人)
病情突然惡化，例如癌症轉移、重度感染等，必須改用其他療法者	2 人	3 人
放射治療期間病患因個人因素或其他不明原因，放棄或中斷放射治療。	11 人	9 人
服用中藥導致身體不適無法忍受者，或其他嚴重副作用者。	0 人	0 人
病患中斷服用中藥達一個月即進行結案	2 人	1 人

表 四、42 例患者的癌症種類

鼻腔惡性腫瘤	2 例	齒齦惡性腫瘤	2 例
鼻咽惡性腫瘤	10 例	頰黏膜惡性腫瘤	2 例
扁桃腺惡性腫瘤	1 例	唇, 唇紅緣惡性腫瘤	1 例
口部惡性腫瘤	2 例	食道惡性腫瘤	1 例
下咽惡性腫瘤	3 例	舌尖舌側緣惡性腫瘤	1 例
舌部惡性腫瘤	7 例	齒齦後區惡性腫瘤	1 例
喉部惡性腫瘤	4 例	聲門惡性腫瘤	1 例
舌基部惡性腫瘤	1 例	下咽梨狀竇惡性腫瘤	1 例
口咽扁桃腺惡性腫瘤	1 例	其他	1 例

表 五、癌症分期人數表

癌症分期人數	第一期	第二期	第三期	第四期
合計 42 例	5 例	6 例	15 例	16 例

參、結果

一、EORTC QLQ-C30 生活品質評估

本研究所使用 EORTC-QLQC30 生活品質量表，是常用於癌症患者之臨床療效評估之工具，除了整體生活品質項目之總分越高者，其生活品質亦越佳，其他生活品質項目則反之，分數越高者，表示其生活品質亦越差。

42 例頭頸部癌患者中整體生活品質實驗組由 8.27 ± 2.74 增 10.82 ± 1.89 ($p=0.019$)，見表九；對照組由 9.15 ± 1.79 增至 9.60 ± 2.30 ($p=0.476$)，見表十。進一步分析生活品質核心指標，發現頭頸部癌其中在身體功能、角色功能、情緒功能、社會功能、疲倦、疼痛、噁心嘔吐、呼吸困難、食慾不振、便秘與整體生活品質在不同治療階段皆有顯著性症狀改善。此結果說明 SMD-2 對接受放化療的癌症病人，可提高生活品質。

實驗組與對照組患者在前測生活品質評估之比較，結果得知除在整體生活品質之得分有顯著之差異，對照組顯著性高於實驗組患者，表示在前測時，實驗組患者之整體生活品質低於於對照組患者，但在評估其它生活品質之得分，則未有顯著之差異，見表六。

實驗組與對照組患者在中測生活品質評估之比較，結果得知在疼痛、食慾不振之症狀得分，實驗組分數有顯著性高於對照組患者，顯示實驗組疼痛、食慾不振之生活品質較差，另外，實驗組噁心嘔吐症狀分數有性高於對照組患者，其生活品質也較差，其 $p=0.057$ 。其它各項生活品質之得分則均無顯著之差異，見表七。

實驗組與對照組患者在後測生活品質評估之比較，結果得知實驗組在身體功能、疲倦、噁心嘔吐、呼吸困難之得分較低、在整體生活品質得分較高，顯示實驗組有顯著性高於對照組患者症狀改善較明顯，實驗組在失眠症狀也低於對照組患者，其 $p=0.080$ ，症狀改善較明顯。在其它生活品質之得分則兩組均無顯著之差異，見表八。

比較實驗組前、中、後測生活品質之差異，其中在身體功能、角色功能、

情緒功能、社會功能、疲倦、疼痛、噁心嘔吐、呼吸困難、食慾不振、便秘與整體生活品質在不同治療階段皆有顯著性症狀改善，其中在後測症狀改善較明顯，但在認知功能、失眠、腹瀉與財務困難之生活品質評估並無顯著之差異，但在後測生活品質症狀改善得分均有下降之趨勢，顯示實驗組患者在後測治療階段，皆有顯著性症狀改善，其生活品質也有明顯之提高，見表九。

比較對照組在前、中、後測生活品質之差異，其中只有在身體功能與情緒功能之生活品質在不同治療階段有顯著性之差異，其中在各階段生活品質評估並未有明顯症狀改善，也未隨治療前後有較明顯之差異，顯示對照組患者在前、後測治療階段，皆沒有顯著性症狀改善，其生活品質也沒有明顯之改善，見表十。

表 六、實驗組與對照組前測生活品質分析

	實驗組(n=22)	對照組(n=20)	<i>p</i>
身體功能	7.77±1.95	8.50±2.61	0.645
角色功能	4.36±1.99	4.15±1.76	0.798
情緒功能	7.32±3.12	6.85±1.98	0.939
認知功能	3.32±1.21	3.40±1.31	0.874
社會功能	4.00±1.92	4.10±1.89	0.816
疲倦	5.91±2.02	6.20±2.17	0.818
疼痛	2.82±0.91	2.85±0.93	0.925
噁心嘔吐	2.55±1.14	2.30±0.80	0.496
呼吸困難	1.55±0.67	1.55±0.61	0.887
失眠	1.68±0.95	1.75±0.97	0.683
食慾不振	1.73±1.03	1.50±0.83	0.542
便秘	1.59±0.85	1.20±0.41	0.106
腹瀉	1.27±0.70	1.25±0.64	0.831
財務困難	1.73±0.94	1.70±0.87	0.978
總體分數平均	1.66±3.44	1.69±0.37	0.791
整體生活品質	8.27±2.75	9.15±1.79	0.123

表七、實驗組與對照組前中測生活品質分析

	實驗組 (n=22)	對照組 (n=20)	<i>p</i>
身體功能	9.00±2.66	8.55±2.46	0.611
角色功能	4.36±1.52	3.85±1.57	0.325
情緒功能	7.68±2.30	6.75±2.43	0.197
認知功能	3.23±0.92	3.30±1.26	0.958
社會功能	4.14±1.49	3.85±1.39	0.469
疲倦	6.64±2.28	6.00±2.34	0.354
疼痛	3.64±1.05	3.20±1.54	0.035
噁心嘔吐	3.00±1.02	2.45±0.89	0.057
呼吸困難	1.45±0.51	1.55±0.76	0.931
失眠	1.82±1.01	1.80±1.01	0.912
食慾不振	2.09±0.81	1.40±0.75	0.004
便秘	1.50±0.67	1.25±0.55	0.158
腹瀉	1.36±0.58	1.15±0.37	0.190
財務困難	1.73±0.55	1.85±0.88	0.856
總體分數平均	1.84±0.41	1.68±0.44	0.154
整體生活品質	8.86±2.25	9.25±1.99	0.686

表八、實驗組與對照組前後測生活品質

	實驗組(n=22)	對照組(n=20)	<i>p</i>
身體功能	6.27±1.27	7.90±3.02	0.094
角色功能	2.91±0.86	3.15±1.30	0.706
情緒功能	6.00±1.63	6.65±2.43	0.502
認知功能	3.05±0.79	3.30±1.03	0.368
社會功能	3.32±1.04	3.70±1.75	0.674
疲倦	4.36±1.18	5.65±2.13	0.039
疼痛	2.73±0.77	3.05±1.23	0.571
噁心嘔吐	2.05±0.21	2.70±1.13	0.011
呼吸困難	1.14±0.35	1.50±0.61	0.024
失眠	1.41±0.59	1.80±0.83	0.119
食慾不振	1.23±0.43	1.50±0.69	0.180
便秘	1.09±0.29	1.20±0.41	0.319
腹瀉	1.09±0.29	1.30±0.57	0.161
財務困難	1.50±0.51	1.90±0.97	0.225
總體平均分數	1.36±0.22	1.62±0.50	0.154
整體生活品質	10.82±1.89	9.60±2.30	0.078

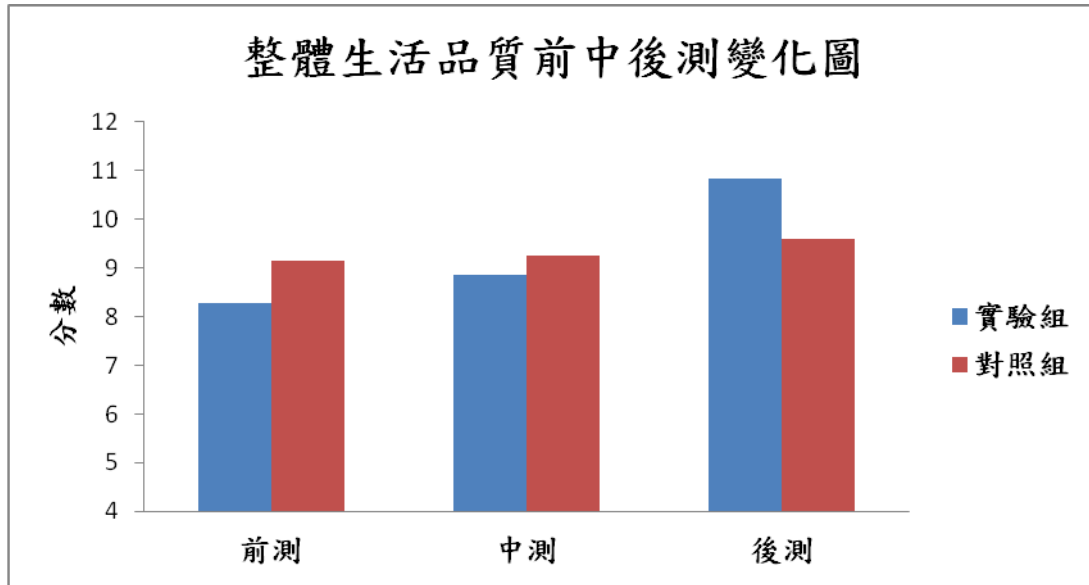
表 九、實驗組前中後測生活品質評估(N=22)

	前測	中測	後測	p
身體功能	7.77±1.95	9.00±2.66	6.27±1.27	0.001
角色功能	4.36±1.99	4.36±1.53	2.91±0.87	<0.001
情緒功能	7.32±3.12	7.68±2.30	6.00±1.63	0.024
認知功能	3.32±1.21	3.23±0.92	3.05±0.79	0.861
社會功能	4.00±1.93	4.14±1.49	3.32±1.04	0.488
疲倦	5.91±2.02	6.64±2.24	4.36±1.18	0.001
疼痛	2.82±0.91	3.64±1.05	2.73±0.77	0.006
噁心嘔吐	2.55±1.14	3.00±1.02	2.05±2.13	0.002
呼吸困難	1.55±0.67	1.45±0.51	1.14±0.35	0.017
失眠	1.64±0.95	1.82±1.01	1.41±0.59	0.651
食慾不振	1.73±1.03	2.09±8.11	1.23±0.43	0.004
便秘	1.59±0.85	1.50±0.67	1.09±0.29	0.018
腹瀉	1.27±1.36	1.36±0.58	1.09±0.29	0.121
財務困難	1.73±0.94	1.73±0.55	1.50±0.51	0.465
總體平均分數	1.66±0.34	1.84±0.41	1.36±0.22	0.001
整體生活品質	8.27±2.74	8.86±2.25	10.82±1.89	0.019

表 十對照組前中後測生活品質評估(N=20)

	前測	中測	後測	p
身體功能	8.50±2.61	8.50±2.46	7.90±3.02	0.129
角色功能	4.15±1.76	3.85±1.57	3.15±1.31	0.032
情緒功能	6.85±1.98	6.75±2.42	6.65±2.43	0.538
認知功能	3.40±1.31	3.30±1.26	3.30±1.03	0.930
社會功能	4.10±1.89	3.85±1.39	3.70±1.75	0.500
疲倦	6.20±2.17	6.00±2.34	5.65±2.13	0.348
疼痛	2.85±0.93	3.20±1.54	3.05±1.23	0.465
噁心嘔吐	2.30±0.80	2.45±0.89	2.70±1.13	0.432
呼吸困難	1.55±0.61	1.55±0.76	1.50±0.61	0.924
失眠	1.75±0.97	1.80±1.01	1.80±0.83	0.794
食慾不振	1.50±0.83	1.40±0.75	1.50±0.69	0.674
便秘	1.20±0.41	1.25±0.55	1.20±0.41	>0.999
腹瀉	1.25±0.64	1.15±0.37	1.30±0.57	0.595
財務困難	1.70±0.87	1.85±0.88	1.90±0.97	0.358
總體平均分數	1.69±0.37	1.68±0.44	1.62±0.50	0.143
整體生活品質	9.15±1.79	9.25±2.00	9.60±2.30	0.476

圖 一、實驗組與對照組整體生活品質前中後測之變化圖



二、血液微量元素 Zn/Cu 及 Se/Cu 比值

在血中微量元素方面，頭頸部癌實驗組患者之，實驗組與對照組前、中、後測血中微量元素濃度差異之比較，在前測時血中微量元素只有 Cu/Zn 比值有顯著性之差異，其它在中測與後測血中微量元素濃度與比值皆無顯著性之差異，見表十一。實驗組與對照組前、中、後測血中微量元素濃度差異之比較，在實驗組患者，前測、中測與後測比較時，血中微量元素有 Cu、Zn 與 Cu/Zn 與 Cu/Se 皆有顯著性之差異，其中在 Cu 血中微量元素濃度有遞減之趨勢，但在 Zn 血中微量元素濃度有遞增之趨勢，在 Cu/Zn 與 Cu/Se 隨治療前後皆有顯著性遞減之趨勢，不過在 Se 微量元素濃度，在前測與後測皆無顯著性之差異。在對照組患者，前、後測時血中微量元素有 Cu、Zn、Se 與 Cu/Zn 與 Cu/Se 皆有顯著性之差異。其中在 Cu 血中微量元素濃度有遞增之趨勢，在 Zn 與 Se 血中微量元素濃度則有遞減之趨勢，而 Cu/Zn 與 Cu/Se 隨治療前後測皆有顯著性遞增之趨勢表，見表十二。實驗組與對照組前測-中測、中測-後測血中微量元素濃度差異之比較，在實驗組前測-中測血中微量元素濃度之比較，得知有 Zn 與 Cu/Zn 有顯著性之差異，中測-後測血中微量元素濃度之比較，得知有 Cu 與 Cu/Zn、Cu/Se 比值有顯著性之差異，其他血中微量元素濃度並無顯著之顯著性。在對照組患者，在前測-中測血中微量元素濃

度，血液 Zn 濃度與 Cu/Zn、Cu/Se 比值皆顯著性之差異，其中在 Zn 血中微量元素濃度有遞減之趨勢，在 Cu/Zn 與 Cu/Se 血中微量元素濃度則有遞增之趨勢。在中測-後測，血中微量元素濃度差異；除 Se 與 Cu/Se 比值，其它微量元素濃度與比值皆無顯著性差異。其中，微量元素 Se 則有遞減之趨勢，Cu/Se 血中微量元素比值有遞增之趨勢，見表十三。實驗組與對照組前、中、後測血中微量元素濃度差值(difference)之比較分析，實驗組與對照組血中微量元素濃度在中測-前測差異之比較，得知 Cu 元素濃度與 Cu/Zn 比值有顯著性之差異。其中，在實驗組患者其血中 Zn 元素濃度有增加趨勢，在 Cu/Zn 血中比值則有遞減之趨勢。在後測-前測血中微量元素濃度之比較，得知實驗組與對照組在所有血中微量元素濃度與比值皆有顯著之顯著性，其中實驗組患者血中微量 Zn 濃度則有遞增之趨勢，Cu/Zn 與 Cu/Se 比值則有遞減之趨勢；但在對照組血中 Zn 與 Se 微量元素濃度則有遞減之趨勢，在血中 Cu/Zn 濃度 Cu/Se 比值則有增加趨勢。在血中微量元素濃度後測-中測差值(difference)之比較，除血中 Zn 微量元素外，兩組皆有顯著性之差異，其中在實驗組患者血中 Cu 微量元素有遞減之趨勢，在血中 Zn 微量元素濃度有遞增之趨勢。實驗組在血中 Cu/Zn 與 Cu/Se 元素比值皆較有遞減之趨勢。但在對照組患者，血中 Cu/Zn 與 Cu/Se 元素比值皆有遞增，見表十四。多變項線性迴歸分析，調整組別、年齡、前測血中微量濃度後，實驗組與對照組濃度之比較，以對照組當作基準值(referent)，結果顯示調整組別、年齡、前測血中微量濃度後，實驗組在中測血中微量元素濃度與比值，實驗組患者血中微量 Zn 濃度較對照組有增加之趨勢，血中微量 Se 濃度也較對照組為高，但無顯著之顯著性。在後測，調整組別、年齡、前測血中微量濃度後，在實驗組較對照組患者血中微量 Zn 與 Se 濃度則有遞增之趨勢，血中 Cu 微量元素濃度則有遞減之趨勢，在血中 Cu/Zn 與 Cu/Se 比值則有遞減之趨勢，見表十五。退出與完成計畫之癌症病患前測血中微量元素濃度比較(N=70)，結果顯示完成組 42 人與退出組 28 人間，在血中微量元素濃度與比值，只有血液 Se 濃度有顯著性之差異，其中退出組較完成組血中微量 Se 濃度為高，其他血中 Cu 與

Zn 微量元素濃度，Cu/Zn 與 Cu/Se 則均無顯著之差異，見表十六。實驗組退出與完成之癌症病患前測血中微量元素濃度比較，結果顯示完成組 22 人與退出組 15 人間，只有血液中 Se 濃度有顯著性之差異，其中退出者較完成組血中 Se 濃度為高，其他血中 Cu 與 Zn 微量元素濃度，Cu/Zn 與 Cu/Se 則均無顯著之差異表，見表十七。對照組退出與完成之癌症病患前測血中微量元素濃度比較，結果顯完成組 20 人與退出組 13 人間，在血中微量元素濃度與比值兩組均無顯著之差異，見表十八。

表 十一、實驗組與對照組前、中、後測血中微量元素濃度差異之比較分析 (N=42)

($\mu\text{g/L}$)	實驗組(n=22)	對照組(n=20)	<i>p</i>
前測			
Cu	1125.04 \pm 227.30	1008.50 \pm 264.73	0.188
Zn	678.59 \pm 169.05	797.70 \pm 206.03	0.188
Se	116.24 \pm 15.63	116.10 \pm 18.13	0.734
Cu/Zn	1.70 \pm 0.33	1.63 \pm 0.43	0.892
Cu/Se	9.69 \pm 1.50	8.88 \pm 2.64	0.268
中測			
Cu	1092.64 \pm 224.29	1060.45 \pm 301.30	0.450
Zn	740.68 \pm 171.61	763.75 \pm 212.68	0.880
Se	116.18 \pm 16.12	112.91 \pm 16.49	0.597
Cu/Zn	1.51 \pm 0.29	1.46 \pm 0.47	0.392
Cu/Se	9.45 \pm 1.67	9.55 \pm 2.83	0.821
後測			
Cu	1034.41 \pm 207.00	1081.90 \pm 295.57	0.497
Zn	748.41 \pm 142.11	748.75 \pm 208.70	0.546
Se	114.05 \pm 14.28	105.89 \pm 17.09	0.110
Cu/Zn	1.39 \pm 0.21	1.53 \pm 0.53	0.840
Cu/Se	9.12 \pm 1.67	10.45 \pm 3.18	0.279

表 十二實驗組與對照組前中後測血中微量元素濃度變化分析(N=42)

($\mu\text{g/L}$)	前測	中測	後測	<i>p</i>
實驗組 (n=22)				
Cu	1125.04 \pm 227.30	1092.64 \pm 224.29	1034.41 \pm 207.00	<0.001
Zn	678.59 \pm 169.05	740.68 \pm 171.61	748.41 \pm 142.11	0.001
Se	116.24 \pm 15.63	116.18 \pm 16.12	114.05 \pm 14.28	0.422
Cu/Zn	1.70 \pm 0.33	1.51 \pm 0.29	1.39 \pm 0.21	<0.001
Cu/Se	9.69 \pm 1.50	9.45 \pm 1.67	9.12 \pm 1.67	0.011
對照組 (n=20)				
Cu	1008.50 \pm 264.73	1060.45 \pm 301.30	1081.90 \pm 295.57	0.029
Zn	797.70 \pm 206.03	763.75 \pm 212.68	748.75 \pm 208.70	0.003
Se	116.10 \pm 18.13	112.91 \pm 16.49	105.89 \pm 17.09	<0.001
Cu/Zn	1.63 \pm 0.43	1.46 \pm 0.47	1.53 \pm 0.53	<0.001
Cu/Se	8.88 \pm 2.64	9.55 \pm 2.83	10.45 \pm 3.18	<0.001

表 十三、實驗組與對照組前測-中測、中測-後測血中微量元素濃度差異之比較分析

($\mu\text{g/L}$)	前測	中測	後測	p_1	p_2
實驗組					
(N=22)					
Cu	1125.04±227.30	1092.64±224.29	1034.41±207.00	0.115	0.001
Zn	678.59±169.05	740.68±171.61	748.41±142.11	0.001	0.407
Se	116.24±15.63	116.18±16.12	114.05±14.28	0.783	0.131
Cu/Zn	1.70±0.33	1.51±0.29	1.39±0.21	0.001	0.001
Cu/Se	9.69±1.50	9.45±1.67	9.12±1.67	0.168	0.024
對照組					
(N=20)					
Cu	1008.50±264.73	1060.45±301.30	1081.90±295.57	0.052	0.469
Zn	797.70±206.03	763.75±212.68	748.75±208.70	0.005	0.145
Se	116.10±18.13	112.91±16.49	105.89±17.09	0.086	0.001
Cu/Zn	1.63±0.43	1.46±0.47	1.53±0.53	0.009	0.082
Cu/Se	8.88±2.64	9.55±2.83	10.45±3.18	0.007	0.012

p_1 : 前測—中測

p_2 : 中測—後測

表 十四、實驗組與對照組前中後測血中微量元素濃度差值之比較分析(N=42)

($\mu\text{g/L}$)	實驗組(n=22)	對照組(n=20)	<i>p</i>
中測-前測			
Cu	-32.41±88.80	51.95±113.68	0.015
Zn	62.09±70.38	-33.95±57.93	<0.001
Se	-0.06±7.06	-3.19±7.26	0.102
Cu/Zn	-0.19±0.18	0.14±0.24	<0.001
Cu/Se	-0.24±0.76	0.66±0.99	0.003
後測-前測			
Cu	-90.64±59.95	73.40±119.22	<0.001
Zn	69.82±84.80	-48.95±69.36	<0.001
Se	-2.20±5.33	-10.22±9.45	0.001
Cu/Zn	-0.31±0.18	0.20±0.22	<0.001
Cu/Se	-0.57±0.67	1.56±1.26	<0.001
後測-中測			
Cu	-58.23±81.44	21.45±124.89	0.009
Zn	7.73±48.59	-15.00±47.47	0.110
Se	-2.13±5.17	-7.02±6.63	0.012
Cu/Zn	-0.12±0.17	0.07±0.25	0.001
Cu/Se	-0.33±0.69	0.90±1.50	0.002

表 十五、多變項線性迴歸分析調整組別、年齡、前測血中微量元素濃度後實驗組與對照組濃度之比較(N=42)

($\mu\text{g/L}$)	對照組 ^a	實驗組 ^a B(SE)	<i>p</i>
中測			
Cu	Referent	-80.82(32.10)	0.012
Zn	Referent	85.75(20.04)	<0.001
Se	Referent	2.81(2.08)	0.177
Cu/Zn	Referent	-0.25(0.07)	<0.001
Cu/Se	Referent	-0.84(0.27)	0.002
後測			
Cu	Referent	-155.32(29.15)	<0.001
Zn	Referent	98.81(23.42)	<0.001
Se	Referent	7.92(2.15)	<0.001
Cu/Zn	Referent	-0.45(0.07)	<0.001
Cu/Se	Referent	-2.15(0.30)	<0.001

a,調整組別、年齡、前測濃度

表 十六、退出與完成計畫之癌症病患前測血中微量元素濃度比較(N=70)

($\mu\text{g/L}$)	完成組(n=42)	退出組(n=28)	<i>p</i>
Cu	1069.54±249.82	1165.89±233.05	0.139
Zn	735.31±194.76	719.57±155.64	0.769
Se	116.17±16.66	125.69±17.41	0.017
Cu/Zn	1.52±0.42	1.71±0.68	0.487
Cu/Se	9.31±2.31	9.26±2.84	0.839

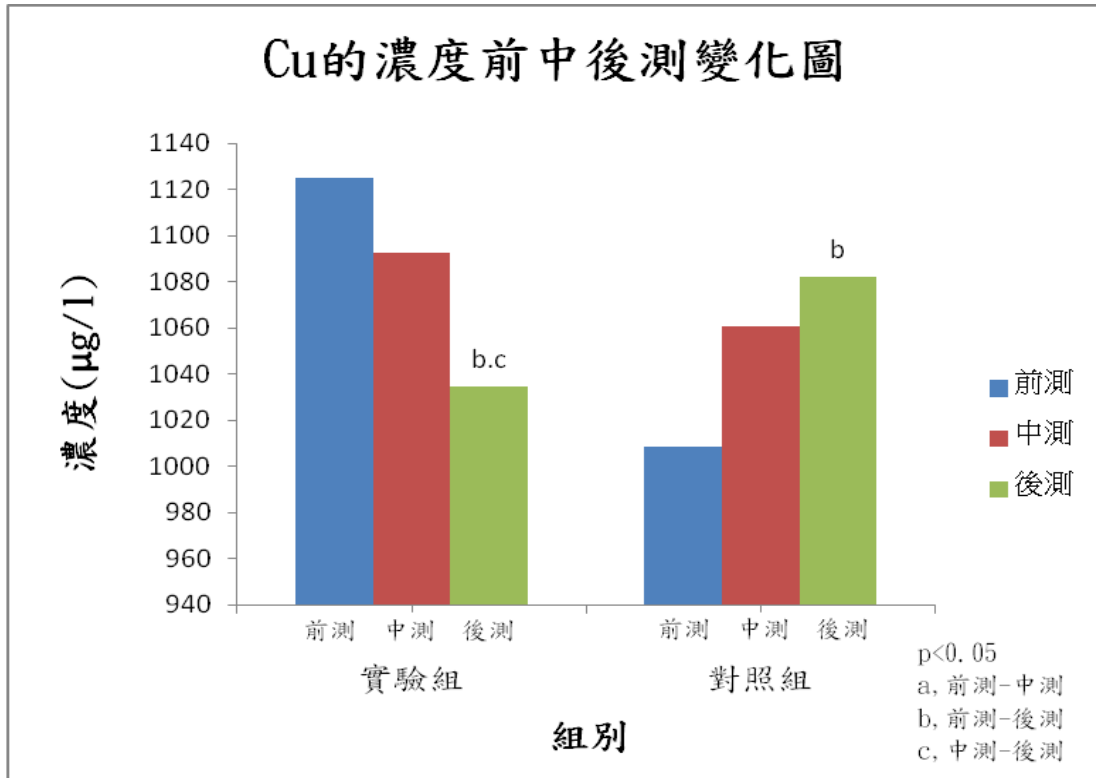
表 十七、實驗組退出與完成之癌症病患前測微量元素濃度比較(N=37)

($\mu\text{g/L}$)	完成組(n=22)	退出組(n=15)	<i>p</i>
Cu	1125.04±227.30	1143.93±242.42	0.988
Zn	678.59±169.05	700.87±162.21	0.867
Se	116.24±15.63	128.36±11.91	0.015
Cu/Zn	1.70±0.33	1.75±0.82	0.225
Cu/Se	9.69±1.50	8.58±2.88	0.086

表 十八、對照組退出與完成計畫之癌症病患前測微量元素濃度比較(N=33)

($\mu\text{g/L}$)	完成組(n=20)	退出組(n=13)	<i>p</i>
Cu	1008.50±264.73	1191.23±228.79	0.068
Zn	797.70±206.03	741.15±151.22	0.573
Se	116.10±18.13	122.61±22.30	0.334
Cu/Zn	1.33±0.43	1.66±0.52	0.052
Cu/Se	8.88±2.64	10.04±2.70	0.334

圖二、實驗組與對照組 Cu 的濃度前中後測之變化圖



圖三、實驗組與對照組 Zn 的濃度前中後測之變化圖

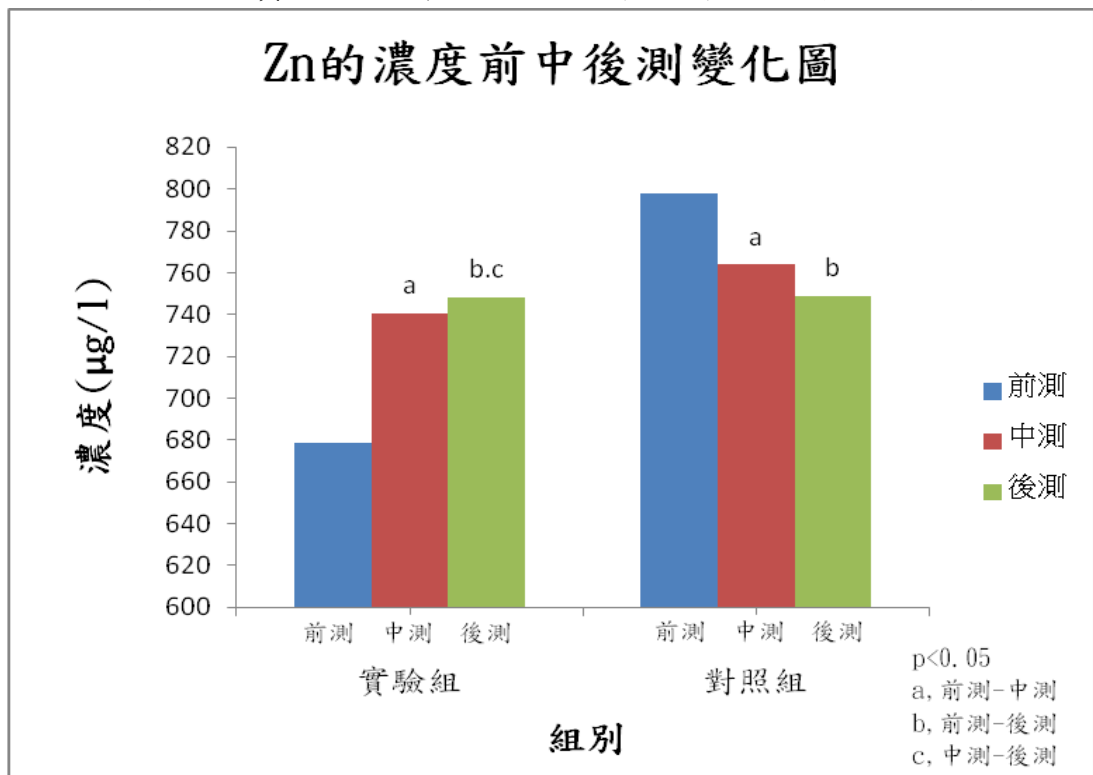


圖 四、實驗組與對照組 Se 的濃度前中後測之變化圖

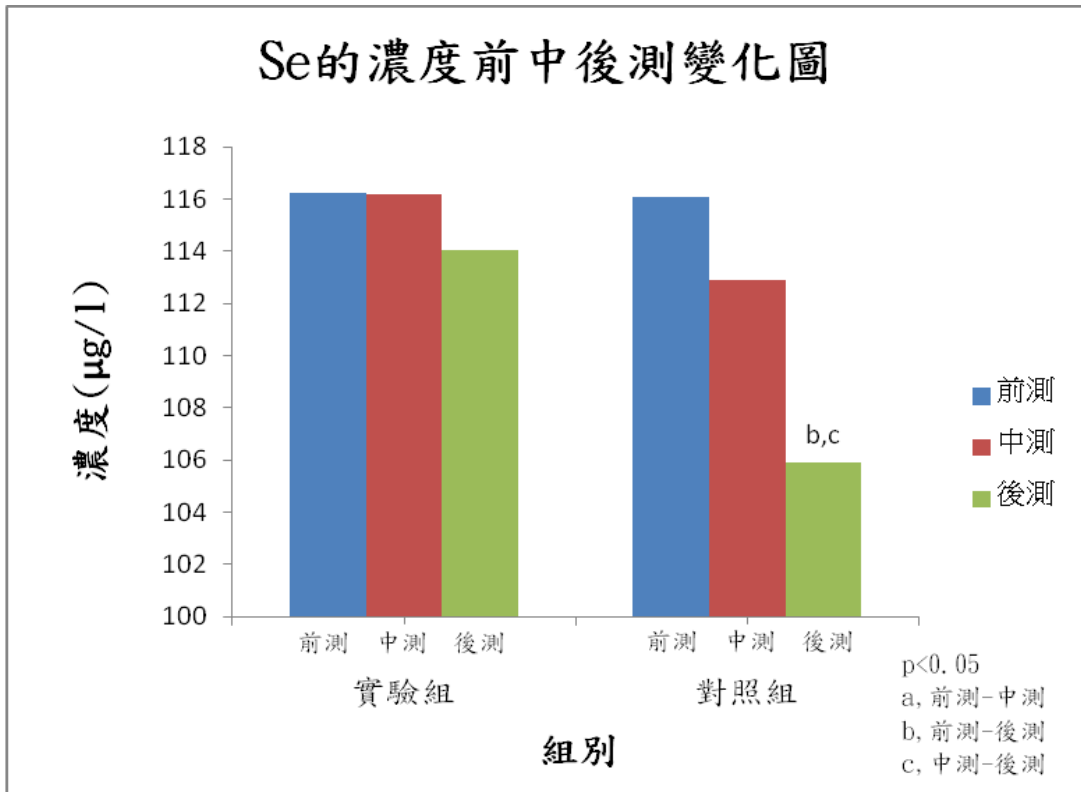
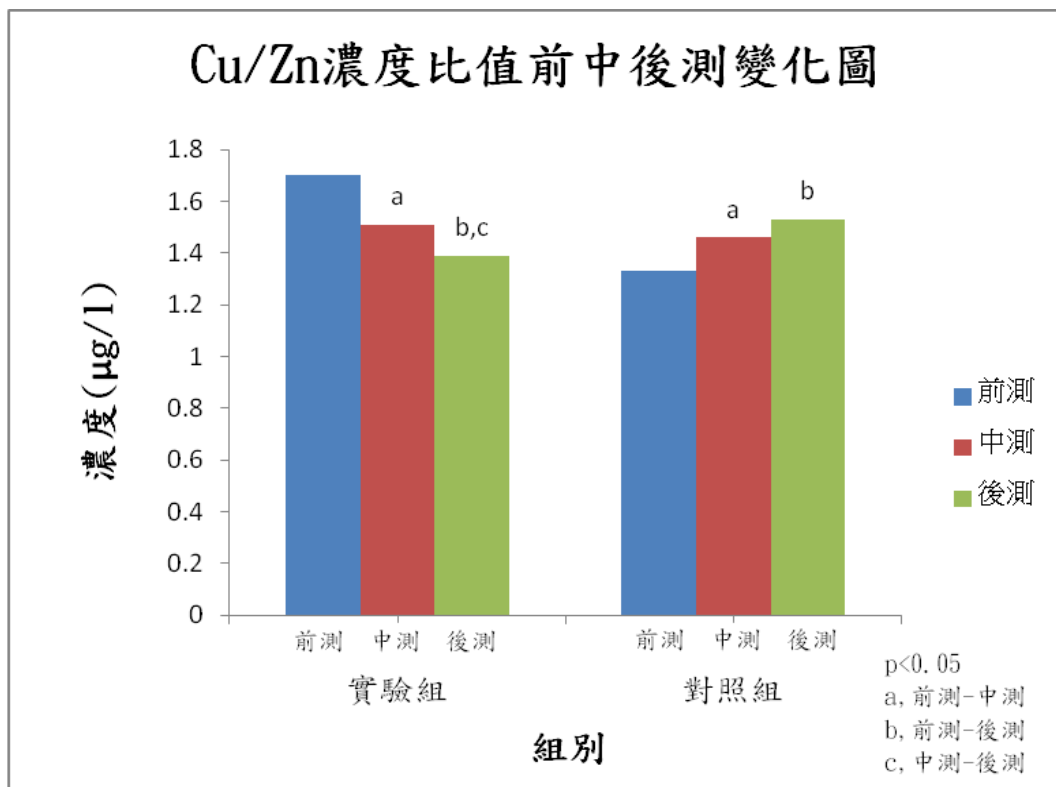
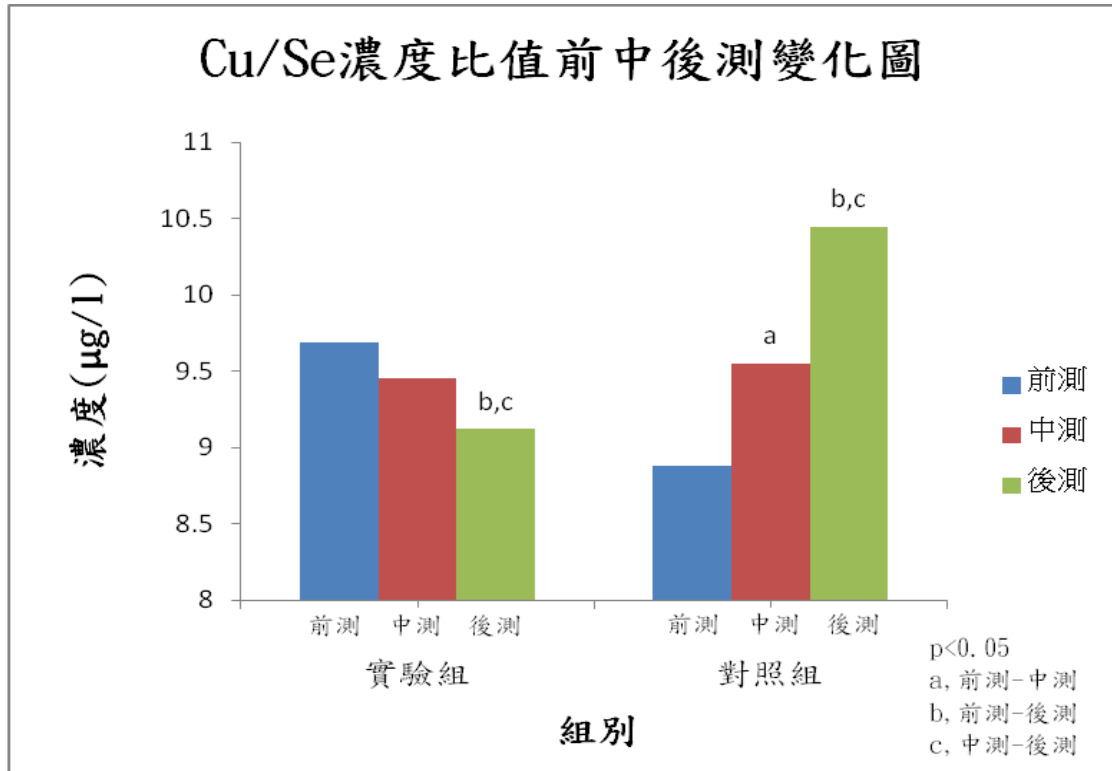


圖 五、實驗組與對照組 Cu/Zn 比值前中後測之變化圖



圖六、實驗組與對照組 Cu/Se 比值前中後測之變化圖



三、BCQ(Body Constitution Questionnaire)中醫體質量表整體分析

實驗組與對照組相比，陽虛、陰虛、痰瘀及整體體質在後測時分數明顯低於對照組(分數越低越好)，顯示對照組與實驗組比較陽虛、陰虛、痰瘀現象較嚴重，整體體質也較差，見表十九。而實驗組於中測時陽虛、陰虛、痰瘀及整體體質明顯較前後側差；而前測明顯得比後側差。顯示中測陽虛、陰虛、痰瘀現象最嚴重，整體體質也最差，前側次之，後側最好，見表二十。實驗組中測時陽虛、陰虛、痰瘀及整體體質明顯較後側差；但前中側及前後側相比無明顯差異。顯示中測陽虛、陰虛、痰瘀現象較後側嚴重，整體體質也較後側差，見表二十一。

表 十九、沙參麥冬湯治療頭頸部癌患者體質變化(實驗組與對照組比較)

		實驗組	對照組	P value
陽虛	前測	29.36±6.60	30.62±6.09	0.521
	中測	34.00±7.82	32.71±5.07	0.525
	後側	23.64±4.71	28.38±5.33	0.004*
陰虛	前測	30.41±5.87	32.14±7.07	0.386
	中測	34.67±6.99	32.38±5.78	0.257
	後側	26.14±3.38	30.05±6.13	0.013*
痰瘀	前測	26.00±4.67	26.48±6.52	0.786
	中測	29.64±5.83	29.48±4.92	0.923
	後側	22.50±2.99	25.24±5.32	0.047*
整體	前測	85.77±14.10	89.24±17.22	0.474
	中測	98.27±17.92	91.52±14.32	0.454
	後側	72.27±8.88	83.67±15.48	0.005*

表 二十、沙參麥冬湯治療頭頸部癌患者體質變化(實驗組)

	P1	P2	P3
陽虛	0.024*	0.002*	<0.001*
陰虛	0.025*	0.009*	<0.001*
痰瘀	0.003*	0.006*	<0.001*
整體	0.002*	0.001*	<0.001*

P1: 前-中 P2: 前-後 P3: 中-後

表 二十一、沙參麥冬湯治療頭頸部癌患者體質變化(對照組)

	P1	P2	P3
陽虛	0.152	0.079	<0.001*
陰虛	0.895	0.163	0.024*
痰瘀	0.058	0.411	<0.001*
整體	0.219	0.138	<0.001*

P1: 前-中 P2: 前-後 P3: 中-後

圖 七、實驗組與對照組陽虛體質前中後測之變化圖

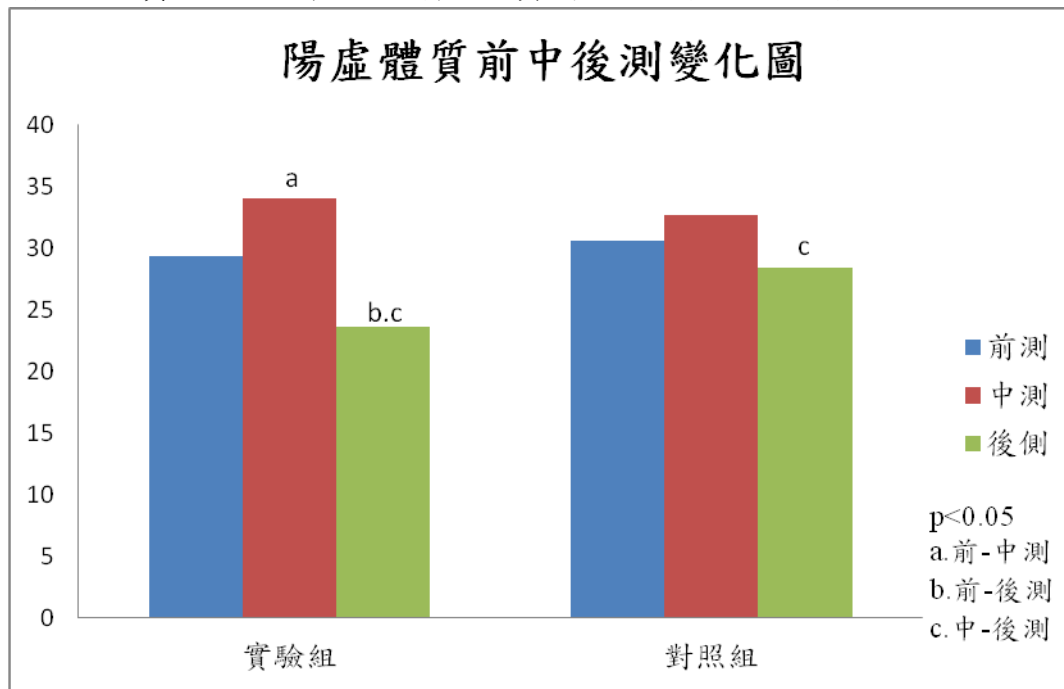


圖 八、實驗組與對照組陰虛體質前中後測之變化圖

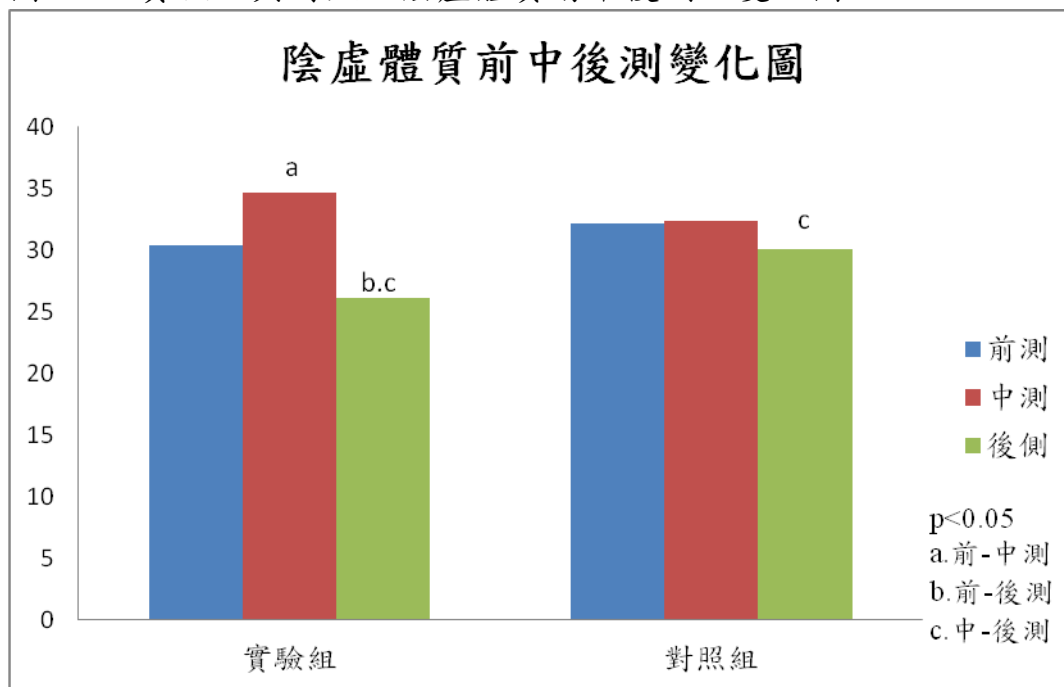


圖 九、實驗組與對照組痰瘀體質前中後測之變化圖

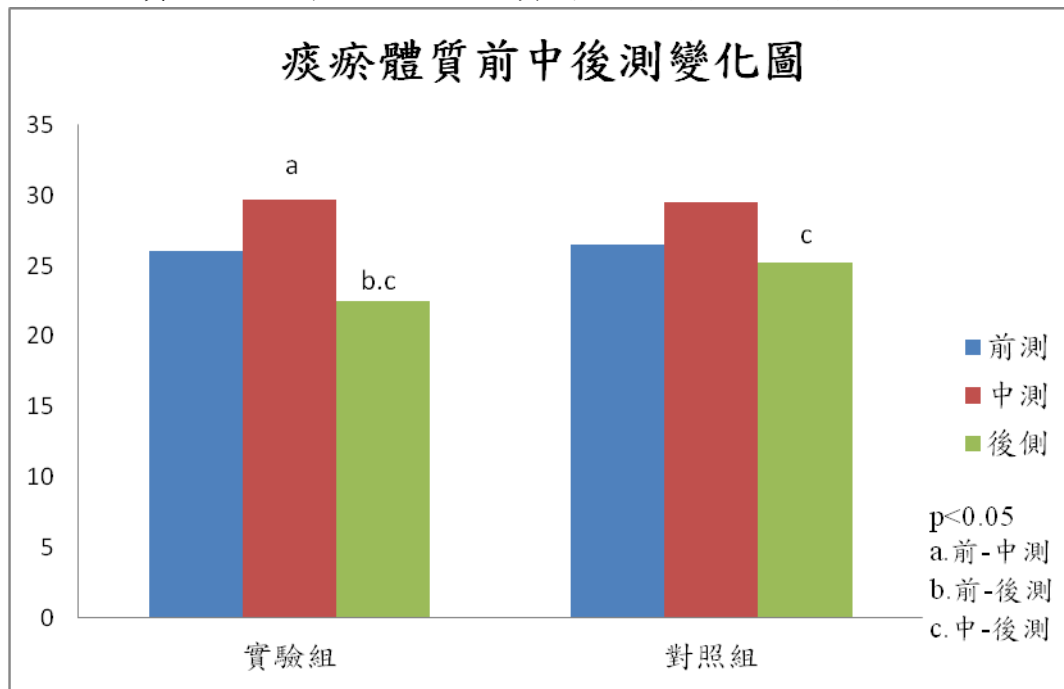
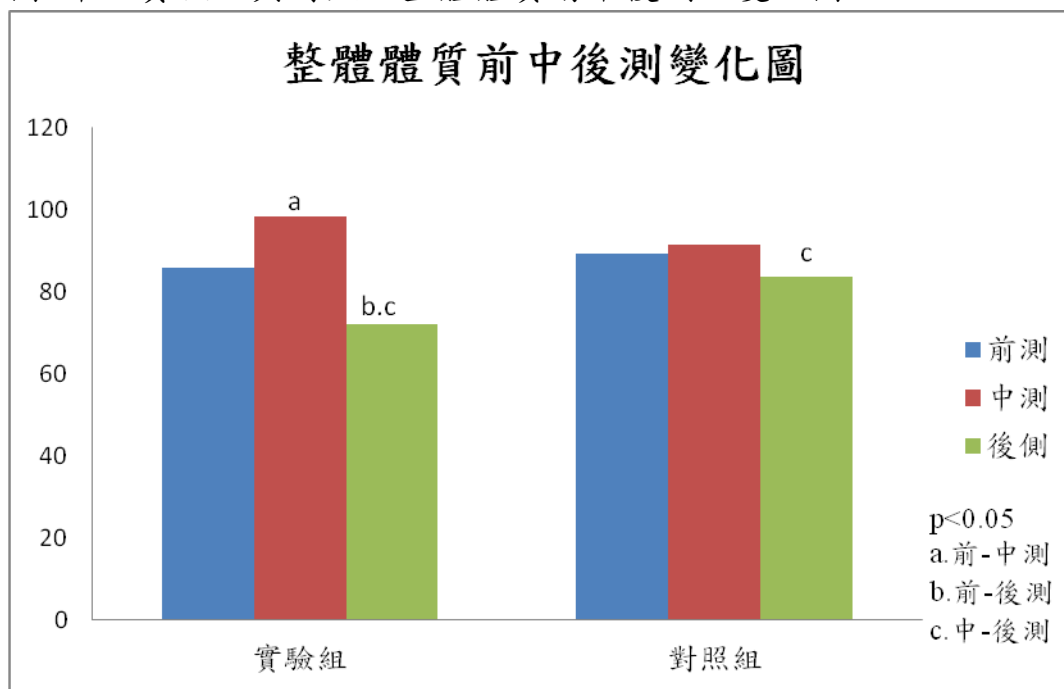


圖 十、實驗組與對照組整體體質前中後測之變化圖



四、血球數與體重之評估

實驗組與對照組患者治療過程在血液各項指標之差異，其中治療中與治療前有統計上之差異者有 HB、GPT 及體重，其中實驗組患者之體重有增加現象。在治療後與治療前之比較有統計上差異者為 Cr、K 濃度及體重，前兩者有下降趨勢，而後者則有增加現象。(見表二十二)

表 二十二、實驗組與對照組治療前、中、後在血液各項指標之比較

		實驗組	對照組	P value
Hb	前	13.55±2.04	12.38±2.43	0.080
	中	11.85±1.97	11.94±1.87	0.883
	後	12.37±1.44	11.32±1.81	0.127
WBC	前	7.72±2.85	10.90±6.21	0.063
	中	5.67±3.08	8.11±5.01	0.086
	後	5.65±2.18	6.43±3.01	0.480
N.Segment	前	71.32±11.36	79.64±11.11	0.042*
	中	74.17±9.82	77.64±8.77	0.307
	後	70.04±10.03	74.94±9.17	0.250
Lymphocyte	前	19.67±9.58	12.95±9.41	0.046*
	中	14.75±7.80	11.12±6.55	0.172
	後	19.00±10.95	14.08±5.79	0.230
Monocyte	前	7.17±2.47	8.21±4.26	0.376
	中	8.06±2.72	8.70±2.62	0.506
	後	8.81±2.45	9.10±3.56	0.821
Basophil	前	0.62±1.05	0.26±0.28	0.217
	中	0.30±0.24	0.16±0.12	0.048*
	後	0.42±0.22	0.96±1.98	0.444
Eosinophil	前	1.18±1.21	0.95±1.28	0.603
	中	2.14±2.46	1.98±5.06	0.904
	後	2.61±1.92	1.59±1.52	0.194
GOT	前	28.00±12.23	41.00±21.42	0.081
	中	25.5±11.71	47.00±22.29	0.048*
	後	24.67±10.26	48.57±34.07	0.464
GPT	前	31.14±20.74	37.67±20.89	0.434
	中	25.50±13.09	30.50±17.98	0.048*
	後	27.38±31.473	27.71±16.42	0.980
Creatinine	前	1.00±0.49	0.97±0.36	0.850
	中	1.07±0.37	1.09±0.43	0.915
	後	0.97±0.33	0.97±0.25	0.984
BUN	前	13.24±4.24	14.09±4.35	0.610
	中	18.05±10.88	15.36±7.20	0.503
	後	14.77±11.39	10.11±3.53	0.286
K	前	4.07±0.52	3.81±0.51	0.226
	中	4.23±0.36	4.12±0.42	0.557
	後	9.87±15.05	4.16±0.84	0.354
Body Weight	前	64.90±10.15	62.23±13.67	0.469
	中	60.54±10.01	60.85±11.15	0.926
	後	62.19±9.37	59.50±11.12	0.400

肆、討論

本研究目的為比較頭頸部癌患者在服用 SMD-2 於放化療前後，對其血液中的銅、鋅、硒離子是否有顯著之影響。由過去相關文獻得知癌症與重金屬有顯著之關聯性。如研究顯示鋅硒離子在膀胱癌患者尿液中濃度較高，故推論鋅硒離子與膀胱癌細胞增生有相關[1]；鋅離子在喉癌患者中有顯著的降低，顯示鋅離子與喉癌有顯著的相關性[2]；血中銅鋅離子不平衡可能與食道發生腫瘤有相關性[3]；前列腺癌患者血中的鋅、硒離子濃度較低，顯示鋅、硒離子可能對前列腺癌的預防及治療有所幫助[4]。

另有研究指出利用微量元素與癌症的相關性作為癌症診斷及治療的指標之一，如研究發現肺部良性及惡性腫瘤的銅鋅離子比值有顯著性的差異，且會隨著肺癌的嚴重程度而有明顯的增加，因此可利用鋅銅離子比值來協助診斷肺癌[5]；銅鋅離子比值在肝癌患者中有顯著性的增加，並有 87.5% 的敏感度，對於肝癌的篩檢可能會有幫助[6]；血中銅離子的濃度在口腔癌前期及口腔癌有顯著的差異，硒離子在口腔癌中的濃度亦有顯著的降低，如此結果可作為癌症早期診斷及治療療效的參考指標[7]；對化療反應性較差的癌症患者，其血中銅離子明顯高於對化療反應較好的患者，故可利用銅離子作為化療效果預估的依據[8]。

而本臨床研究結果，頭頸部患者在接受放化療同時服用 SMD-2，並於放化療結束後持續服用 SMD-2 三個月，在調整組別、年齡、前測血中微量濃度後，在實驗組較對照組患者血中微量 Zn 與 Se 濃度則有遞增之趨勢，血中 Cu 微量元素濃度則有遞減之趨勢，在血中 Cu/Zn 與 Cu/Se 比值則有遞減之趨勢。

本實驗中所使用的功能性的生活指數問卷表(EORTC QLQ-C30)是歐洲癌症治療與研究組織所發展之問卷，用來測量癌症病人生活品質工具，問卷共有 30 題問答，分五個功能性題組，即身體功能(5 題)、角色功能(2 題)、情緒功能(4 題)、認知功能(2 題)及社會功能(2 題)等五項，

再加上整體生活品質(2題)及癌症病人常見的問題，包含疲倦(3題)、疼痛(2題)、噁心嘔吐(2題)、呼吸困難(1題)、食慾不振(1題)、便秘(1題)、腹瀉(1題)、財務困難(1題)。題目中除整體生活品質為序位性七選一的單選題外，其餘皆為序位性四選一之單選題。此量表之中文版已由台大公共衛生學院翻譯，並已完成本土信效度評估[9-10]。

本實驗使用 EORTC QLQ-C30 對頭頸部患者的生活品質於 SMD-2 療程的前、中、後進行評估，結果發現頭頸部癌患者實驗組與對照組相比身體功能、疲倦、噁心嘔吐、呼吸困難之得分較低、在整體生活品質得分較高，顯示實驗組有顯著性高於對照組患者症狀改善較明顯，代表服用 SMD-2 可有效改善接受放化療的頭頸部癌患者的生活品質。

本實驗中所使用的中醫體質量表，是由中國醫藥大學體質及證型研究室所發展的體質問卷表，可以問卷方式評估受測者之體質狀態，共可分為 3 型，陽氣虛體質(19 題)、陰血虛體質(19 題)及痰濕瘀滯體質(16 題)，共 44 題(同一問項可能重複出現在不同體質類型)，其計算方式為每題五分，高分代表體質狀況不佳，已有相當的信效度評估。

本實驗使用中醫體質量表對頭頸部患者於療程的前、中、後進行體質評估，結果顯示實驗組與對照組相比，陽氣虛、陰血虛、痰滯血瘀及整體體質在後側時分數明顯低於對照組，顯示 SMD-2 可有效改善接受放化療治療的頭頸部患者陽氣虛、陰血虛、痰滯血瘀的體質狀態。

中國醫學從 3500 年前的殷墟甲骨文中就發現有「瘤」的病名記載，《內經》以降的中醫著作中屢見有關腫瘤的論述，其命名不甚統一，如噎膈、癥瘕、積聚、腸蕈、乳岩等，均相當於現代醫學所認識的不同系統的惡性腫瘤，而「癌」的病名首見於宋代的《衛濟寶書》一書[11]。回顧相關文獻，總結歷代中醫典籍及醫家對癌症致病因素的看法，包括有外感六淫、七情內傷、飲食勞倦、臟腑虛損等，而惡性腫瘤的發生與其臨床的表現形式與「虛」、「痰」、「瘀」有密切關係[12-14]。

「虛」是腫瘤發生的基礎，《素問·評熱病論》：「邪之所湊，其氣必虛；正氣存內，邪不可干。[15]」《靈樞·百病始生篇》：「壯人無積，虛則有之。」說明了疾病的發生，本體正氣虛是一個重要的關鍵因素，因本身證氣的不足無法抵禦外邪，導致外邪入侵，疾病因此發生。故改善病人的「虛」，提升人體的正氣亦是治療癌症的重要治則，如清·程國彭在《醫學心悟·積聚》提出：「虛人患積者，必先補其虛，理其脾，增其飲食，然後用藥攻其積，斯為善治。[16]」。

「痰」與「瘀」為癌症的致病因子，亦是癌症的病理產物；元·朱丹溪云：「凡人身上、中、下有塊者，多是痰。[17]」高秉溝《瘍科心得集》指出：「癌瘤者，非陰陽正氣所結腫，乃五臟瘀血，濁氣痰滯而成。」清·王清任：「肚腹結塊，必有行之血。」清·徐靈胎：「噎膈之症必有瘀，頑痰逆氣，阻隔胃氣。[18]」皆說明了癌症的發生與「痰」「瘀」有著密切的關係；故利用中藥消除患者的「痰」與「瘀」，是中醫治療腫瘤的重要手段之一[19-21]。

放射線治療所使用的放射線，中醫認為是一種「熱毒」；因熱能化火，蘊結為毒，如直接傷及血絡，導致血行不暢，則出現血瘀現象；且熱能傷陰耗氣，導致陰虛血弱，正氣虧虛；故臨床上接受放射線治療之患者多見氣陰兩虛夾血瘀之證[22]。

根據本實驗使用中醫體質量表評估患者體質狀態，結果顯示 SMD-2 能有效減少患者的陽氣虛、陰血虛及痰滯血瘀症狀，如此中醫治療癌症的治則相符，改善病人的「虛」，增加自身對抗癌症的能力，並能減少癌症的致病因子及病理產物——「痰」與「瘀」；另因有放化療的因素存在，但放射線易患者導致氣陰兩虛夾血瘀的現象，但本實驗結果實驗組較對照組陰虛及痰瘀的得分有顯著的下降，代表 SMD-2 能有效改善放化療所造成的氣陰兩虛夾血瘀的現象，有發展成為協同治療頭頸部癌之治療藥物，另本實驗所使用的方劑組成以滋陰為主，但實驗結果顯示本方除可改善陰虛現象外，亦對陽虛及痰瘀有改善的作用，此

為本實驗的新發現，可做為將來臨床用藥之參考，擴大本方劑臨床上適用之範圍

綜上所述，SMD-2 確對接受放化療的頭頸部癌患者血中銅、鋅、硒離子有明顯的影響，有相關文獻指出銅離子可刺激內皮細胞增生與移行，並為腫瘤細胞進行血管增生的因素之一，故降低血中銅離子濃度抑制腫瘤血管增生亦為治療癌症的方法之一[23]，目前亦有相關研究利用銅鉗合劑來治療癌症患者，以減緩癌細胞的血管增生，進而治療癌症[24-26]；另硒離子具有清除自由基及抗氧化的作用，硒為體內許多抗氧化酵素(如 glutathione peroxidase)的成分，而此類藥物有抵抗過氧化物(H_2O_2)攻擊的能力，因此有抗癌的作用[27]，目前亦有研究人員進行服用硒化合物以預防或治療癌症的研究[28-30]；而鋅離子具有抗氧化、DNA 損傷修復、促進細胞凋零及增進免疫功能等作用[31, 32]，故如果體內鋅離子濃度提升，則可增進人體抗癌的能力，故目前有關鋅離子防癌及抗癌的相關實驗，亦有研究人員從事相關研究[33]。

本實驗中實驗組與對照組相比有銅離子有明顯的降低，鋅及硒離子有明顯之上升，而銅離子與腫瘤血管增生相關，鋅離子與增進免疫功能相關，硒離子有清除自由基及抗氧化的作用，依據中醫的理論，腫瘤血管增生應屬痰滯血瘀之範疇，提升免疫能力應與改善陽氣虛及陰血虛狀態有關，自由基則與氣虛、血虛及痰滯血虛皆有相關[34]，故銅離子下降應與痰滯血瘀狀況之改善有相關，鋅離子上升應與改善陽氣虛及陰血虛現象有關，硒離子上升應與改善陽氣虛、陰血虛及痰滯血瘀現象，與本實驗中利用中醫體質量表所得到結果不謀而合。

本實驗生活品質評估結果顯示實驗組身體功能、疲倦、噁心嘔吐、呼吸困難之得分較低、在整體生活品質得分較高。而依據中醫的理論，疲倦、身體功能為臟腑虛損氣血虧虛所導致，噁心嘔吐為氣血不和脾胃失調或肝胃不和所造成，呼吸困難為氣陰兩虛或氣血損傷所引起[35]，而本實驗使用中醫師質量表所測得知結果 SMD-2 可改善頭頸部

癌患者的陽氣虛、陰血虛及痰滯血瘀之現象，與生活品質表中測得如上述因臟腑虛損氣血虧虛所造成的現象，應服用 SMD-2 後可獲得改善，結果相互對應。

綜上所述，本臨床研究 SMD-2 治療頭頸部癌的效果以及提升血中微量元素，與相關文獻不謀而合，故本研究的機轉乃須進一步研究確認。

伍、結論

1. 本研究中，服用 SMD-2 的實驗組生活品質與服用安慰劑的對照組有統計上的差異。
2. 本研究中，服用 SMD-2 的實驗組血中的銅、鋅、硒離子濃度與服用安慰劑的對照組有統計上的差異。
3. 本臨床研究樣本數尚嫌不足，有待第二年連續型計畫補足研究樣本數，並探討其作用機轉。

陸、參考資料

1. Lin, C.-N., L.-H. Wang, and K.-H. Shen, *Determining urinary trace elements (Cu, Zn, Pb, As, and Se) in patients with bladder cancer*. Journal of Clinical Laboratory Analysis, 2009. 23(3): p. 192-195.
2. Kapil U, S.P., Bahadur S, Shukla NK, Dwivedi S, Pathak P, Singh R, *Association of Vitamin A, Vitamin C and Zinc with Laryngeal Cancer*. Indian Journal of Cancer, 2003. 40(2): p. 67-71.
3. Dar, N.A., et al., *Association Between Copper Excess, Zinc Deficiency, and TP53 Mutations in Esophageal Squamous Cell Carcinoma From Kashmir Valley, India—A High Risk Area*. Nutrition and Cancer, 2008. 60(5): p. 585-591.
4. Ozmen, H., et al., *Comparison of the concentration of trace metals (Ni, Zn, Co, Cu and Se), Fe, vitamins A, C and E, and lipid peroxidation in patients with prostate cancer*. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, 2006. 44(2): p. 175-179.
5. M. DiEZ, M., F. J. CERDAN, MD, M. ARROYO, MD, AND J. L. ALIBREA, MD, *Use of the copper zinc ratio in the diagnosis of lung cancer*. CANCER, 1989. 63(726-730).
6. Jorge L. Poo, R.R.-R., Ana C. Montemayor, Fernando Isoard, and Misael Uribe, *Diagnostic value of the copper zinc ratio in epatocellular carcinoma a case control study*. journal of Gastroenterology, 2003. 8:p. 45-51.
7. Sunali S Khanna, F.R.K., *Circulating Immune Complexes and trace elements (Copper, Iron and Selenium) as markers in oral precancer and cancer : a randomised, controlled clinical trial*. Head & Face Medicine, 2006. 2(1): p. 33.
8. Majumder, S., et al., *The role of copper in drug-resistant murine and human tumors*. BioMetals, 2008. 22(2): p. 377-384.
9. 季瑋珠，楊志新，許駿，賴佳君：癌症病人特定疾病 EORTC 生活品質量表簡介，台灣醫學雜誌，台灣，2002；6(2)：220-7。
10. Chie WC, Hong RL, Lai CC, Ting LL, Hsu MM: Quality of life in

- patients of nasopharyngeal carcinoma: Validation of the Taiwan Chinese version of the EORTC QLQ-C30 and the EORTC QLQ-H& N35, Quality of Life Research, 2003; 12: 93-8
11. 趙俊芬：中醫腫瘤源療探析，中醫藥導報，2007；13：3-4。
 12. 陸馨：腫瘤的中醫病因病機淺析，光明中醫，2000；4：6-17。
 13. 王慶才：惡性腫瘤中醫證因探析，遼寧中醫雜誌，1998；25：108-9。
 14. 陽柱，陳學習：腫瘤的中醫病因病機初探，遼寧中醫雜誌，2002；29，197-8。
 15. 莊宏達：節號本內經，弘翔出版社，台北，1993；64，73，298，330-1，353，362，413。
 16. 清〕程國彭：醫學心悟，安徽科技出版社，合肥，1998；161-2。
 17. 〔元〕朱丹溪：丹溪醫集，人民衛生出版社，北京，2001；92。
 18. 胡國臣：徐靈胎全集，中國中醫藥出版社，北京，1999；105。
 19. 曾永蕾：從痰瘀論治腫瘤探析，中醫藥臨床雜誌，2004；19：326-8。
 20. 高靜東，太加斌，張彥博：痰瘀相關與腫瘤，浙江中醫藥大學年報，2006；30：333-4。
 21. 閻曉天，李雁：痰瘀相關論腫瘤，山西中醫，1998；14：8-9。
 22. 許濤：放射療法損傷的中醫病機探討，山東中醫藥雜誌，2010；29：365-6。
 23. Lowndes, S.A. and A.L. Harris, *The Role of Copper in Tumour Angiogenesis*. Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia, 2006. 10(4): p. 299-310.
 24. Brewer, G.J., *Copper Lowering Therapy With Tetrathiomolybdate as an Antiangiogenic Strategy in Cancer*. Current Cancer Drug Targets, 2005. 5:p. 195-202.
 25. Henry, N.L., et al., *Phase II Trial of Copper Depletion with Tetrathiomolybdate as an Antiangiogenesis Strategy in Patients with Hormone-Refractory Prostate Cancer*. Oncology, 2006. 71(3-4):p.8-175.
 26. Gartner, E.M., et al., *A pilot trial of the anti-angiogenic copperowering agent tetrathiomolybdate in combination with irinotecan, 5-fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer*. Investigational New Drugs, 2008. 27(2): p. 159-165.
 27. Letavayová, L., V. Vlčková, and J. Brozmanová, *Selenium: From cancer prevention to DNA damage*. Toxicology, 2006. 227(1-2): p.1-14.

28. Lippman, S.M., et al., *Effect of Selenium and Vitamin E on Risk of Prostate Cancer and Other Cancers: The Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT)*. JAMA: The Journal of the American Medical Association, 2009. 301(1): p. 39-51.
29. Klein, E.A., *Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial*. Annals of the New York Academy of Sciences, 2004. 1031(1): p. 234-241.
30. Sieja, K. and M. Talerczyk, *Selenium as an element in the treatment of ovarian cancer in women receiving chemotherapy*. Gynecologic Oncology, 2004. 93(2): p. 320-327.
31. D.K. Dhawan, V.D.C., *Zinc A promising agent in dietary chemoprevention of cancer*. INDIAN JOURNAL OF MEDICAL RESEARCH, 2010. 132: p. 676-682.
32. Prasad, A., et al., *Zinc in Cancer Prevention*. Nutrition and Cancer, 2009. 61(6): p. 879-887.
33. Gonzalez, A., et al., *Zinc Intake From Supplements and Diet and Prostate Cancer*. Nutrition and Cancer, 2009. 61(2): p. 206-215.
34. 許佩虎，趙敬華，李世旭：中醫藥研究中有關自由基研究近況，中國中西醫結合雜誌，1995；15：185-188。
35. 張代釗、郝迎旭、李佩文、董秀榮、余桂清：中醫藥防治研究放化療毒副反應 40 年。中國自然醫學雜誌 2000；2：114-117.

誌謝

本研究計畫承蒙行政院衛生署中醫藥委員會（計畫編號：CCMP99-RD-032）提供經費贊助，使本計畫得以順利完成，特此誌謝。