

編號：CCMP92-RD-026

沙參麥門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

賴易成

光田綜合醫院癌症中心

摘要

研究目的：評估沙參麥冬湯對治療中癌症患者免疫功能調節、血中 SOD 活性與生活品質評估之隨機取樣二期臨床試驗。研究方法：自民國 92 年 9 月 1 日至 93 年 3 月 31 日止，共收錄 54 例，已完成全部療程並可分析者 42 例，男與女 15：27，年齡 34 - 84 歲，平均年齡 60 歲，中位年齡 57.5 歲；實驗組 22 例，對照組 20 例；服用沙參麥冬湯平均週數為 11 週，放射線照射平均劑量為 5440 cGy，化學治療平均週數為 4 週。研究結果：淋巴球數目增加的案例數，實驗組 19 例 (86.4%)，對照組有 8 例 (40%)；減少的案例數，實驗組 3 例 (13.6%)，對照組 12 例 (60%)；實驗組與對照組的 O.R. 為 9.5， $p = 0.002$ 。CD 4 / CD 8 比值增加的案例數，實驗組與對照組各 6 例；其中 CD 4 / CD 8 比值 > 1 者，實驗組 5 例 (83%)，對照組 2 例 (33%)；二組 O.R. 為 10.0， $p = 0.023$ 。其餘 CD 3⁻ / CD 19⁺、CD 3⁺ / CD 45⁺、CD 3⁻ / CD 56⁺ 等案例數增減，二組均無統計上意義。在免疫細胞的平均數目方面：淋巴球數目實驗組由 505.86 ± 309.97 提高至 835.41 ± 356.84 ， $p = 0.001$ ；對照組由 692.25 ± 399.26 下降至 650.00 ± 329.29 ， $P = 0.739$ 。除 CD 3⁻ / CD 56⁺ 為邊緣性統計意義 $p = 0.099$ 之外，其餘的 CD 3⁻ / CD 19⁺、CD 3⁺ / CD 45⁺ 平均數目，以及 NK 與淋巴細胞百分比，二組均無統計上意義。在 SOD 活性方面：實驗組 20.6 ± 2.9 mU/mL 與對照組 23.9 ± 2.6 mU/mL， $p = 0.348$ ，無統計意義。在生活品質方面：實驗組由 1.56 ± 0.10 減少至 1.26 ± 0.05 ， $p = 0.00$ ，對照組由 1.55 ± 0.09 減少至 1.51 ± 0.10 ， $p = 0.42$ ，二組有統計意義。進一步分析生活品質核心指標，發現情緒、疲倦、噁心嘔吐、失眠、食慾不振等症狀及整體生活，均有明顯進步。結論：沙參麥冬湯對接受

放化療的癌症病人，可提高淋巴球數目、CD 4 / CD 8 比值及生活品質，但無血中抗氧化作用。

關鍵詞：中藥、沙參麥冬湯、免疫功能、CD marker、SOD 活性、生活品質

Number : CCMP92-RD-026

Clinical Evaluation of the Effect of Sha-Sheng-Mai-Dong-Tang on the Serum Antioxidant Capacity and the Immune Modulation in Cancer Patients Receiving the Radiotherapy

Eric Y.C. Lai M.D.

Cancer Center, Kung Tien General Hospital

ABSTRACT

PURPOSE: This study assessed the effectiveness of Sha-Shen-Mai-Dong-Tang on the immune modulation, the serum antioxidant capacity and the quality of life in cancer patients treated with radiotherapy and / or chemotherapy. **METHODS AND MATERIALS:** From September 2003 through March 2004, there were 54 patients entered to our phase II trial. Forty-two cases have completed course and were analyzed. Patients were randomized to experimental group in 22 and control group in 20. The male to female ratio was 15:27. The mean age was 60. The median age was 57.5. The average treatment-duration of Sha-Shen-Mai-Dong-Tang was 11 weeks. The average radiation-dose was 5440 cGy. The average treatment-cycle of chemotherapy was 4 weeks. **RESULTS:** In increment of lymphocyte count, there were 19 cases (86.4%) in experimental group, 8 (40%) in control group. The odds ratio was 9.5, $p=0.002$. The elevation of CD4 / CD8 ratio and > 1 was 5 from 6 (83%) in experimental, and 2 from 6 (33%), respectively, $p=0.023$. The average lymphocyte counts raised from 505.86 ± 309.97 to 835.41 ± 356.84 ($p = 0.001$) in experimental, and diminished from 692.25 ± 399.26 to 650.00 ± 329.29 ($P = 0.739$) in control. The

CD 3⁻/ CD 56⁺ count was borderline significance, $p = 0.099$. Otherwise CD 3⁻/ CD 19⁺, CD 3⁺/ CD 45⁺ and percentage of NK / lymphocyte were no significant. The SOD activity was 20.6 ± 2.9 mU/mL in experimental and 23.9 ± 2.6 mU/mL in control, $p = 0.348$. The EORTC QLQ showed 1.56 ± 0.10 fell to 1.26 ± 0.05 ($p = 0.00$) in experimental,, and 1.55 ± 0.09 down to 1.51 ± 0.10 ($p = 0.42$) in control, respectively. Further analysis, emotion, fatigue, nausea, vomiting, insomnia, anorexia and global outcome were much improved in quality of life. CONCLUSION: The Sha-Shen-Mai-Dong-Tang significantly potentiated the immune system on lymphocyte count, CD4 / CD8 ratio and borderline significant on NK-cell count. The quality of life was also improved on cancer patients during the treatment of radiotherapy and /or chemotherapy ($p = 0.00$). There was no antioxidant effect on serum SOD activity.

Keywords: Herbal drugs, Immunity, CD marker, SOD, Quality of Life.

壹、前言

接受放射線或化學藥物治療之癌症患者，因照射的部位、劑量的多寡或化學藥物的種類，導致不同程度的組織反應，其臨床上所表現出一般性的副作用包括：倦怠乏力、血球下降、噁心嘔吐、食慾不振…等。根據美國臨床腫瘤學會（American Society of Clinical Oncology）針對化療及放療保護劑（protectants）：Dexrazoxane, Mesna, and Amifostine 等，制定了臨床使用共識。¹ 同時放射治療腫瘤組織（Radiation Therapy Oncology Group）C-0116 臨床試驗報告也指出，Amifostine 可以減輕同步放化療引起之毒性反應。² 因此在不影響癌症治療療效的情況下，如何降低放化療之副作用，提高癌病患者的生活品質，是近年來腫瘤醫學界努力的方向。

根據中醫辨證論治，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。其病機主要是體內熱毒過盛，津液受損，氣血不和，脾胃失調，氣血損傷以及肝腎虧損所致。³ 沙參麥冬湯出自《溫病條辨》一書，有益氣養陰、生津潤燥之功，主治燥傷肺胃，津液虧損，症見咽乾口渴、或身熱、或乾咳，舌紅少苔，脈細數。⁴ 根據現代藥理學研究，沙參麥冬湯各單方有抗腫瘤、抗氧化及增強免疫功能。⁵⁻⁷ 中西醫整合，聯手抗癌，是多重模式治療（multimodality）的一環，也是未來癌症治療的新趨勢。

民國 90 年 5 月 18 日~90 年 7 月 17 日，我們針對 46 位癌症患者，進行 785 人次的放療合併沙參麥冬湯之先導性研究。在患者的主觀問卷調查 7 個評估指標中，主訴「回復正常功能」、「大幅改善」或「進步」的症狀指標有：體力 52%、精神 54%、食慾 58.3%、口乾 52.7%。主訴「沒有影響」或「惡化」的症狀指標有：睡眠 76.6%、便秘 84.8%、口苦 65.7%。前述體力、精神、食慾、口乾等 4 種症狀指標的改善或進步，是否有微觀的客觀證據支持或解釋，猶待進一步的研究。

因此，本臨床試驗是延續前述之先導性研究，目的是探討沙參麥冬湯對放療及化療中癌症患者免疫功能及生活品質的影響。

貳、材料與方法

本研究為前瞻性隨機取樣二期臨床試驗，患者需連續二週白血球分類中淋巴球比例 $<15\%$ 或淋巴球數 $<1200/\text{mm}^3$ 者，才可收案，進入隨機分組，其臨床試驗之流程，見圖一。沙參麥冬湯顆粒粉末科學中藥，見圖二，係委託 GMP 藥廠（科達製藥股份有限公司）製造，同時亦委由私立中國醫藥大學公衛學系檢測沙參麥冬湯顆粒粉末之重金屬、微量元素及鉀離子含量，均在安全標準之下，見表一、表二。本研究評估指標包括：利用流式細胞儀檢測患者血球免疫細胞之 CD3、CD4、CD8、CD19、CD45、CD56，分光光度計檢驗癌病血中 SOD 活性，以及 EORCT QLQ - C30 version 3 評估癌症病人生活品質等。

自民國 92 年 9 月 1 日至 93 年 3 月 31 日止，共收錄了 54 例。其中 2 例服用中藥不適，7 例病情惡化，3 例轉院而中止本研究，其餘 42 例完成全部療程且可評估分析。男與女比率為 15:27，年齡為 34 - 84 歲，平均年齡為 60 歲，中位年齡為 57.5 歲。實驗組（中藥組）22 例，對照組 20 例。二組患者接受放射線照射的平均劑量為 5440 cGy，化學治療平均週數為 4 週，實驗組患者服用沙參麥冬湯平均週數為 11 週。42 例患者的癌症種類，見表三。治療前之癌症期別為第一期 6 例，第二期 9 例，第三期 14 例，第四期 9 例，未知期別 4 例。其中 3 例骨頭轉移患者（2 例攝護腺癌、1 例乳癌），其周邊血液抹片均未出現白血球及母紅血球增生現象（leucoerythroblastosis），顯示骨髓未遭受侵犯。

參、結果

一、沙參麥冬湯對肝、腎功能與鉀離子的影響

實驗組 22 例服用 3 個月沙參麥冬湯，生化學檢查顯示治療前、後的肝、腎功能與鉀離子濃度變化，均在正常範圍內，無統計學上意義，見表四。此說明沙參麥冬湯無肝、腎毒性與高鉀離子血症之副作用。

二、檢測血液學與免疫細胞 CD markers 結果

(一) 血液學檢測淋巴球平均數目之結果

治療前、後淋巴球數目增加的案例數，實驗組有 19 例，佔 86.4%；對照組有 8 例，佔 40%。淋巴球數目減少的案例數，實驗組有 3 例，佔 13.6%；對照組有 12 例，佔 60%。實驗組與對照組的勝算比 (odds ratio, O.R.) 為 9.5, p 值 0.002, 有顯著差異，見表五。

治療前、後淋巴球平均數目比較，實驗組由 505.86 ± 309.97 提高至 835.41 ± 356.84 , 增幅 0.65 倍, p 值 0.001, 有顯著差異；對照組由 692.25 ± 399.26 下降至 650.00 ± 329.29 , 減幅 0.06 倍, p 值 0.739, 沒有統計意義，見圖三。治療後，實驗組與對照組比較，p 值 0.089, 有邊緣性差異。

(二) 免疫細胞 CD 3⁻/CD 19⁺ (B-cell marker) 之結果

治療前、後 CD 3⁻/CD 19⁺ 增加的案例數，實驗組有 17 例，佔 77%；對照組有 12 例，佔 60%。CD 3⁻/CD 19⁺ 減少的案例數，實驗組有 5 例，佔 23%；對照組有 8 例，佔 40%。實驗組與對照組的勝算比 (O.R.) 為 2.27, p 值 0.227, 沒有統計意義，見表五。

治療前、後 CD 3⁻/CD 19⁺ 平均數目比較，實驗組由 25074.59 ± 37865.82 提高至 25273.82 ± 27334.85 , 增幅 0.01 倍, p 值 0.984, 沒有統計意義；對照組由 44232.80 ± 86475.94 下降至 31026.85 ± 25001.50 , 降幅 0.30 倍, p 值 0.512, 無統計意義，見圖四。治療後，實驗組與對照組比較，p 值 0.480, 亦無統計意義。

(三) 免疫細胞 CD 3⁺/CD 45⁺ (T-cell marker) 之結果

治療前、後 CD 3⁺/CD 45⁺ 增加的案例數，實驗組有 12 例，佔 55%；對照組有 8 例，佔 40%。CD 3⁺/CD 45⁺ 減少的案例數，實驗組有 10 例，佔 45%；對照組有 12 例，佔 60%。實驗組與對照組的勝算比 (O.R.) 為 1.8, p 值 0.346, 沒有統計意義，見表五。

治療前、後 CD 3⁺/CD 45⁺ 平均數目比較，實驗組由 186823.73 ± 156522.96 下降至 158444.50 ± 120732.56，減幅 0.15 倍，p 值 0.287，沒有統計意義；對照組由 254278.20 ± 232435.09 下降至 189702.90 ± 119872.86，減幅 0.25 倍，p 值 0.206，無統計意義，見圖五。治療後，實驗組與對照組比較，p 值 0.405，亦無統計意義。

(四) 免疫細胞 CD 3⁻/CD 56⁺ (NK-cell marker) 之結果

治療前、後 CD 3⁻/CD 56⁺ 增加的案例數，實驗組有 16 例，佔 73%；對照組有 11 例，佔 55%。CD 3⁻/CD 56⁺ 減少的案例數，實驗組有 6 例，佔 27%；對照組有 9 例，佔 45%。實驗組與對照組的勝算比 (O.R.) 為 2.18，p 值 0.231，沒有統計意義，見表五。

治療前、後 CD 3⁻/CD 56⁺ 平均數目比較，實驗組由 88822.55 ± 90338.15 提高至 115436.73 ± 90952.63，增幅 0.3 倍，p 值 0.099，有邊緣性差異；對照組由 119267.35 ± 132228.60 下降至 110141.90 ± 89951.45，減幅 0.08 倍，p 值 0.748，無統計意義，見圖六。治療後，實驗組與對照組比較，p 值 0.851，亦無統計意義。

(五) NK 細胞與淋巴細胞比率 (NK : Lymphocytes) 之結果

治療前、後 NK : Lymphocytes 增加的案例數，實驗組有 15 例，佔 68%；對照組有 10 例，佔 50%。NK : Lymphocytes 減少的案例數，實驗組有 7 例，佔 32%；對照組有 10 例，佔 50%。實驗組與對照組的勝算比 (O.R.) 為 2.14，p 值 0.241，沒有統計意義，見表五。

治療前、後 NK : Lymphocytes 之百分比平均數比較，實驗組由 2.36% 提高至 2.64% ± 2.13%，增幅 0.12 倍，p 值 0.578，沒有統計意義；對照組由 2.73% ± 3.26% 下降至 2.56% ± 2.55%，減幅 0.06 倍，p 值 0.827，無統計意義，見圖七。治療後，實驗組與對照組比較，p 值 0.917，亦無統計意義。

三、檢驗血中 SOD 活性結果

36 例患者血中 SOD 活性檢測結果，實驗組方面：治療前 25.7 ± 5.9 mU/mL、治療後 20.6 ± 2.9 mU/mL，p = 0.74，無統計差異。對照組方面：治療前 26.0 ± 6.1 mU/mL、治療後 23.9 ± 2.6 mU/mL，p = 0.54，無統計差異。治療後二組比較，實驗組 20.6 ± 2.9 mU/mL 與對照組 23.9 ± 2.6 mU/mL，p = 0.348，亦無統計學上意義，見圖八。此結果說明沙參麥冬湯無抗氧化作用。

四、EORTC QLQ - C30 生活品質評估

42 例患者之 EORTC QLQ - C30 生活品質評估結果，實驗組方面：治療前 1.56 ± 0.10 、治療後 1.26 ± 0.05 ， $p = 0.00$ ，有明顯統計上意義。對照組方面：治療前 1.55 ± 0.09 、治療後 1.51 ± 0.10 ， $p = 0.42$ ，無統計差異。治療後二組比較，實驗組 1.26 ± 0.05 與對照組 1.51 ± 0.10 ， $p = 0.043$ ，亦有明顯統計學上意義，見圖九。此結果說明在改善生活品質方面，實驗組優於對照組，即沙參麥冬湯對接受放化療的癌症病人，可提高生活品質。

肆、討論

沙參麥冬湯出自清朝吳鞠通所著《溫病條辨》一書，依其藥物組成：沙參、麥冬、玉竹、桑葉、天花粉、白扁豆、甘草等，有益氣養陰、生津潤燥之功。主治燥傷肺胃，津液虧損，症見咽乾口燥、或身熱、或乾咳，舌紅少苔，脈細數。⁴ 就中醫辨證論治的觀點而言，放化療早期病患多表現陰虛熱証候，此頗類似西醫臨床上看到患者的表癥，這是為什麼我們選擇沙參麥冬湯用於癌症治療中患者改善症狀的原因之一。根據現代藥理學研究，沙參麥冬湯各單方有抗腫瘤、抗氧化及增強免疫功能，這是我們選擇沙參麥冬湯的原因之二。徐會吾等人亦報告腎陰不足，脾胃失於濡潤者，多屬虛症，治當用滋補腎陰，沙參麥冬湯可應用於癌症化療副作用，⁸ 此是選擇沙參麥冬湯的原因之三。

在 42 例病患生活品質的研究中，實驗組治療前、後比較，有明顯統計上意義， $p = 0.00$ ；治療後二組比較，亦達統計上差異， $p = 0.043$ 。此說明沙參麥冬湯對接受放化療的癌症病人，是可以提高生活品質。從 EORCT QLQ - C30 生活品質核心問卷分析，我們發現患者的情緒 ($p = 0.40$)、疲倦 ($p = 0.006$)、噁心嘔吐 ($p = 0.008$)、失眠 ($p = 0.029$)、食慾不振 ($p = 0.004$)、整體生活評估 ($p = 0.000$) 等指標，均有明顯改善。這些症狀又是放化療病患最常見的副作用，因此臨床應用上，沙參麥冬湯能否優於西藥細胞保護劑 Amifostine，止吐劑 Prochlorperazine，Metoclopramide 或針灸止吐，以及食慾促進劑 Medroxyprogesterone 等，是值得進一步探討。

氧自由基(oxygen free radical)是放射線治療產生細胞毒性的主要機轉之一，⁹ 此機轉會使癌症病人血漿中原本比正常人高的脂質過氧化(lipid-peroxidation)更加提高，^{10,11} 在接受放射線治療的病人，會使原本比正常人高的

紅血球 SOD 活性下降。¹² 雖然本研究 36 例患者治療前後的血中 SOD 活性平均數，有明顯下降，但無統計差異 ($p=0.494$)。此發現與 Gonzales 等人報告¹²，不謀而合。治療後，實驗組與對照組比較，亦無統計上意義 ($p=0.348$)，此明顯說明沙參麥冬湯並無抗氧化作用。

免疫細胞平均數的比較與檢定，我們發現組內變異性大，例如實驗組 $CD3^-/CD56^+$ 治療前 88822.55 ± 90338.15 ，此乃每次免疫細胞檢測數值差異極大所致，這是免疫臨床試驗的困難點，因此必須夠大的樣本數才能達到統計意義。同組間變異性大，例如實驗組 $CD3^-/CD56^+$ 治療前 88822.55 ± 90338.15 ，治療後 115436.73 ± 90952.63 ，此變因可能有些受試者服用其它藥物 (steroids, 中藥 placebo, 中藥) 或樣本數不夠大所致。雖然只有 lymphocyte 數目的 $p=0.001$ ，如果樣本數多一些，則 $CD3^-/CD56^+$ ($p=0.099$)，可能有意義。二組間變異性大，無論實驗組或對照組 $CD3^-/CD19^+$ ， $CD3^+/CD45^+$ ， $CD3^-/CD56^+$ ，NK cells / Lymphocytes， $CD4/CD8$ 等變異性大，且 $p \gg 0.05$ ，表示二組無 selection bias。如果樣本數夠大， p 值可能有意義。

伍、結論與建議

結論：1. 沙參麥冬湯對接受放化療的癌症病人，可明顯提高淋巴球數目、CD4 / CD 8 比值及改善生活品質，放化療病患最常見的副作用包括：情緒、疲倦、噁心嘔吐、失眠、食慾不振等症狀，有明顯進步。

2. CD 3⁻ / CD 56⁺ 數目僅邊緣性增加。

3. 沙參麥冬湯無血中抗氧化作用。

建議：1. 免疫細胞數目的增加，是否意謂著免疫功能的增加？猶待進一步釐清。下一步我們的研究將探討 NK cells 的細胞毒殺能力，確認免疫細胞功能活性，同時了解免疫細胞數目的增加是否與細胞激素 IL-2、TNF-a 有所關聯。

2. 沙參麥冬湯改善放化療中癌症病人的生活品質，其機轉是否為細胞保護劑，猶待進一步研究。

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 CCMP92-RD-026 提供經費贊助，使本計畫得以順利完成，特此誌謝。

陸、參考文獻

1. Hensley ML, Schuchter LM, Lindley C, et al: American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines for the use of chemotherapy and radiotherapy protectants. *J Clin Oncol.* 1999; 17(10):3333-55.
2. Small WJ: Cytoprotection/radioprotection with amifostine: potential role in cervical cancer and early findings in the Radiation Therapy Oncology Group C-0116 trial. *Semin Oncol.* 2003; 30(6 Suppl 18): 68-71.
3. 張代釗、余桂清、李佩文：癌症放射治療副反應的中醫藥防治研究。中西醫結合雜誌，1994；35(3)：498-500。
4. 孟澍江：溫病學，第一版。知音出版社；1994：153。
5. 方德新，等。北沙參多糖對免疫功能的影响。中藥藥理與臨床，1987；4(4)：24。
6. 余伯陽，等。湖北麥冬與浙麥冬質量的研究～免疫活性比較，中國中藥雜誌，1991；16(10)：58。
7. 余伯陽，等。麥冬多糖的免疫活性研究。中國醫科大學學報，1991；22(5)：286。
8. 徐會吾、張華：略論嘔吐從腎論治。陝西中醫學院學報，1997；20(1)：16-17。
9. Erhola M, Nieminen MM, Ojala A, et. al. Human plasma antioxidant capacity during radiotherapy for lung cancer: a clinical study. *J. Exp. & Clin. Can. Res.* 1998;17(3):325-30.
10. Look MP, Musch E. Lipid peroxides in the polychemotherapy of cancer patients. *Chemotherapy.* 1994;40(1):8-15.
11. Faber M, Coudray C, Hida H, et. al. Lipid peroxidation products, and vitamine and trace element status in patients with cancer before and after chemotherapy, including adriamycin: a preliminary study. *Bio. Tr. Elem. Res.* 1995; 47(1-3): 117-23.
12. Gonzales R, Auclair C, Voisin E, et. al. Superoxide dismutase, catalase, and glutathione peroxidase in red blood cells from patients with malignant disease. *Can. Res.* 1984;44(9):4137-39.

[\(6-04 圖表\)--CCMP92-RD-026.doc](#)