

編號：CCMP92-RD-027

補中益氣湯抑制腫瘤生長增加免疫力及併用免疫化療法的療效分析之先驅研究

沈建忠

長庚大學中醫學系

摘要

本計劃目的是要研究補中益氣湯 (BZYQT) 的增效減毒的效果，研究對象為轉移性黑色細胞瘤患者，在免疫化學治療過程中，併服用補中益氣湯後，分別由臨床以及實驗室方面來評估治療效果及副作用。

臨床部分病患服用 BZYQT 併施打免疫化療後，33.3% (7/21) 腫瘤縮小超過 50%；33.3% (7/21) 治療無效，副作用包括免疫化療所產生的發燒 (76.1%)、血小板下降 (42.8%)、噁心 (33.3%) 及 BZYQT 有關的皮膚癢 (5%)。治療後 66.7% 患者週邊血液的自然殺手細胞 (NK) 活性增加，44.4% 淋巴激素活化細胞 (LAK) 活性增加。特別的是劉先生的腫瘤雖然縮小，但其 NK 及 LAK 卻未增加。

在實驗室部份，於試管中比較加入 BZYQT 與否時，發現 73.3% 患者 NK or LAK 細胞活性在適當濃度 ($10^{-1} \sim 10^{-3}$ mg/ml) 的 BZYQT 培養下會增加活性，26.7% 則無變化，而在高濃度 (1mg/ml) 的 BZYQT 時則反而活性皆會下降。另外，13.3% 週邊血液淋巴球 (PBMC) 在高濃度 BZYQT 的影響下則明顯增生；86.6% PBMC 反而會受到抑制，顯示 BZYQT 可調節細胞生長及活性，但濃度太高也可能有反效果，另外，樹突狀細胞在 1mg/ml BZYQT 培養下會產生降低其表面抗原 CD83 與 CD86 分子的表現。

本計劃目前已完成九例個案，初步發現 BZYQT 可增加病患 NK or LAK 細胞活性，並且不會增加副作用，併用免疫化學療法是可行的。

關鍵詞：補中益氣湯、自然殺手細胞、淋巴激素活化細胞、黑色素細胞瘤、免疫化學治療、增效減毒

Number : CCMP92-RD-027

Combination of biochemotherapy with BU ZHONG YI QI TANG treatment for patients with advanced malignant melanoma

SHEN Jiann-Jong

School of Transitional Chinese Medicine, Chang Gung University

ABSTRACT

The objective of this study is to test the efficacy and toxicity using BZYQT in addition to biochemotherapy on patients with metastatic melanoma. We evaluate the results from both clinical and laboratory aspects.

Clinically 33.3% (7/21) patients achieved partial response. 33.3%(7/21) patients had tumor progression. Side effects were biochemotherapy-related fever (76.1%), Grade 3-4 thrombocytopenia (42.8%), nausea (33.3%) and BZYQT-related skin itching (5%). NK activity of peripheral blood was increased in 66.7% patients. LAK activity was increased in 44.4%

patients. In particular NK and LAK activities was not increased in Mr. Liu, despite of his clinical response. In the laboratory, we compare the NK and LAK activities with and without BZYQT. NK or LAK activities were increased in 73.3% patients when the concentration of BZYQT was adequate (10-1~10-3mg/ml). No change of NK and LAK activities was seen in 26.7% patients. However, high concentration (1mg/ml) of BZYQT inhibited their activities. Moreover, significant proliferation of PBMCs were observed in 13.3% patients at high concentration of BZYQT. 86.6% PBMC were inhibited by high concentration of BZYQT. Therefore,

BZYQT was able to regulate the growth and activity of immunocytes. Yet high concentration of BZYQT may inhibit their activities.

We concluded that BZYQT may increase the activities of NK or LAK. No significant increase of the side effects on top of biochemotherapy.

Keywords: BZYQT, NK cells, LAK cells, melanoma, biochemotherapy, efficacy and toxicity

壹、前言

補中益氣湯 (BZYQT) 有增加 NK 及 LAK 的功能。根據凌卓瑩等人的報告，補中益氣湯能使淋巴激素活化的殺手細胞 (LAK) 其抗瘤效果提高。另外補中益氣湯也能增進食慾，增強體力，振奮精神等，而且可以調節荷瘤機體的細胞免疫，如提高 T 淋巴細胞轉化率、自然殺手細胞 (NK) 活性及單核巨噬細胞的吞噬能力等 (8,9)。而自然殺手細胞是一種大型顆粒性淋巴球，具毒殺細胞的能力。其膜上不表現免疫球蛋白、T 細胞接受器或 CD3，他們對腫瘤的辨識不受 MHC 限制，即不需抗原刺激也可殺死腫瘤細胞；另外，有些自然殺手細胞上的 Fc 接收體會與受抗體包圍的腫瘤細胞結合，藉由抗體作用與腫瘤細胞表面接觸，進而殺死細胞，稱為抗體依賴性細胞媒介細胞毒殺作用 (Tringchieri, 1989; Gorelik et al., 1982; Whiteside et al., 1995)。西元 1980 年，S. Rosenberg 發現高濃度 IL-2 存在時不加入腫瘤抗原情形下，可以大量製出受激活的淋巴細胞，這些淋巴細胞可以殺死腫瘤細胞，但不會影響正常細胞的生長，稱之為淋巴因子激活之殺手細胞 (LAK cell)。Rosenberg S 於 1985 年開始進行臨床試驗，先取得患者週邊血，將之進行體外激活而製成 LAK 細胞，再把這些 LAK 細胞連同 IL-2 一起打入原病人體內，25 位受試者發生腫瘤退化。可惜的是，許多副作用也隨著的使用而接踵而至，最常見的是血管裂隙症候群，許多淋巴球與血將會由周邊血滲入組織而造成休克。LAK 細胞可殺死主要組織相容性複合體第一類分子不表現的標的細胞，例如 Daudi K562。因此，一般 LAK 細胞被視作非主要組織相容性複合體限制毒殺作用的標準規範 (Rosenberg, 1985; Ortaldo et al., 1986; Ortaldo et al., 1989; Smyth et al., 1991; Salvucci et al., 1998)。對於癒後極差的第四期黑色素細胞瘤，免疫療法是一個較具希望的研究方向。Eton et al. (6) 作了一個 190 位患者的第三期人體試驗，他們比較化學治療 (cisplatin, vinblastine, and dacarbazine [CVD]) 與免疫化學治療 biochemotherapy (CVD plus interleukin-2 and interferon alfa-2b) 的效果及副作用。化學治療用 dacarbazine (days 1 and 22) and cisplatin and vinblastine (days 1 to 4 and 22 to 25) 免疫化學治療用 CVD with vinblastine reduced 25% plus interleukin-2 靜脈輸注 (on days 5 to 8, 17 to 20, and 26 to 29) 及 interferon alfa-2b 皮下注射 (on days 5 to 9, 17 to 21, and 26 to 30)。每六週評估療效反應。免疫化學治療的反應率為 48% 比化學治療 25% 好 (P = .001)。免疫化學治療的中位數存活期 11.9 個月比化學治療 9.2 個月好。但是免疫化學治療的副作用較大，造成較多發燒、畏寒、身體不適、食慾不振、體力衰弱、精神不佳、血壓降低、骨髓抑制等現象。他們的研究顯示目前免疫化學治療仍是第四期黑色素細胞瘤最佳的治療方式，但是副作用仍

然很大。本試驗主要目的是比較黑色素細胞瘤患者在採用新的中西醫合併療法治療前後的免疫力變化，此一早期先驅研究並將以科學化的臨床療效評估方式，來研究此種中西醫療結合療法的療效及副作用，並以治療前後 NK 及 LAK 功能變化與臨床療效做一關聯性分析。

貳、材料與方法

本研究方法分為臨床及實驗室兩部分進行，實驗室部分我們將詳細的研究 NK、LAK 細胞受 BZYQT 的影響，研究的方法將包括 ELISA、ELISPOT 測量細胞素的分泌（包括 IL-1, IL-6, IL-10, GM-CSF 及 IFN-gamma），Cr51 release assay 來測量 NK 與 LAK 的毒殺功能，³H-thymidine uptake 來測量 BZYQT 對腫瘤細胞生長抑制功能。我們也將用流體細胞（flow cytometry）分析 BZYQT 對樹突狀細胞成熟及其表面型的影響，以及樹突狀細胞成熟過程中加入不同量的 BZYQT 對這些樹突狀細胞刺激 T 細胞生長的影響。

自然殺手細胞及細胞素活化殺手細胞培養（NK and LAK cell culture）

病人治療前後的週邊單核細胞將被來檢測其自然殺手細胞（NK cell）活性是否於治療後增加，其方法為治療前後的病人血液經 Ficoll-Hypagre 後以 ⁵¹Chromium release assay 的方法測量其 NK cell 對 Daudi 細胞株的毒殺能力。細胞素活化殺手細胞（LAK cell）則利用治療前後病人的週邊單核細胞於含有 1000u/ml IL-2 存在的完全培養液中培養 3 天，再利用 ⁵¹ Chromium release assay 的方法測量其 LAK cell 對 K562 細胞株的毒殺能力，此兩種檢驗亦將於存在不同濃度（1.25, 2.5, 5, 10 mg/ml）的 BZYQT 完全培養液中重覆一次，以確定於實驗內加入 BZYQT 是否能增加 NK、LAK 的活性。上述兩個結果將用 paired T test 來決定是否 NK、LAK 的活性於治療後增加。

³H-thymidine uptake assay

治療前後的樹突狀細胞將被檢測其刺激 T 細胞生長的能力，用 paired T-test 統計法確認是否上升，我們亦將於樹突狀細胞成熟過程中（如前述）加入不同量的 BZYQT 並檢測這些樹突狀細胞刺激 T 細胞生長的影響，方法如下：1 × 10⁵ T 細胞將放在 96 孔培養皿中培養，每個孔將放入 1 × 10⁴ 不同的樹突狀細胞，混合均勻後培養 5 天，並於第四天加入 1 μCi 的 ³H-thymidine 於每個孔中，再用細胞收集器收集細胞後，以 TopCount 測量其幅射量以分析這些 T 細胞繁殖

時的 ^3H -thymidine 攝取量，以此來分析樹突狀細胞刺激 T 細胞生長的能力。也利用此方法將腫瘤細胞培養於 96 孔盤中，再加入不同濃度的化療藥物及補中益氣湯，共同於培養箱中培養三天，於第四天加入 $1\ \mu\text{Ci}$ 的 ^3H -thymidine 於每個孔中，再用細胞收集器收集細胞後，以 TopCount 測量其幅射量以分析腫瘤細胞是否受到化療藥物及補中益氣湯抑制其生長。

^{51}Cr ium release assay

自體或異體的 melanoma cells、Daudi、K562 等腫瘤細胞將被事先培養於含有 $100\ \mu\text{Ci Na}_2^{51}\text{CrO}_4$ 的培養液中 1.5 小時，之後再分別以治療前後的 NK、LAK cells，及加入 BZYQT 的 NK、LAK cells，以 20 倍於腫瘤細胞的數目混合培養於 U 型底的 96 孔盤中 4 小時，最後經離心再把上清液取出用 gamma counter 計算其幅射量，並於 cytolytic activity 來統計。

臨床部分患者的納入標準為，

1. 受試者年齡介於 18 到 75 歲的男性或女性
2. 經由組織學確定為黑色素細胞瘤
3. 且無法以手術切除之中間區域轉移，或已經遠端轉移的病症
4. ECOG 活動指數 ≤ 2
5. 存活期 ≥ 12 週
6. 適當的骨髓、肝、腎功能：WBC $> 3000/\text{mm}^3$ ，platelet $> 100,000/\text{mm}^3$ ，creatinine $< 2.0\ \text{mg}/\text{dl}$ ，bilirubin $< 1.5\ \text{mg}/\text{dl}$
7. 受試者可能先前已接受過黑色素細胞瘤手術切除治療
8. 未曾接受過全身性的化學治療、免疫性療法或中藥補中益氣湯者
9. 依據 WTO 標準至少一處判定為指標性病灶，且符合須有可測量的病灶經由 CT scan 判定其直徑 $\geq 20 \times 10\text{mm}$
10. 能夠遵循醫囑並完成本計劃書者
11. 署受試者同意書

排除標準為：

1. 懷孕、哺乳婦女，或未使用有效避孕裝置的婦女
2. 進行性腦部轉移
3. 除了原位癌如子宮頸癌及皮膚癌外，同時患有其他癌症

4. 該可測量的病灶部位曾接受過放射線治療
5. 併用其他抗癌藥物
6. 同時患有其他不穩定併發症
7. 已知對本試驗藥物或類似結構式的藥物發生過敏現象

每治療兩個月評估一次反應及副作用。評估的方法為：

1. 病患治療四次後若腫瘤完全緩解則治療將中止，除非病患同意且腫瘤有療效，我們將繼續給予相同的治療
2. 病患治療兩次後若腫瘤達到局部緩解則將再給兩次治療
3. 四次治療後若腫瘤為穩定狀態則治療將中止
4. 任何時間若腫瘤惡化則治療中止
5. 若病患出現無法承受的副作用則治療將中止
6. 副作用的評估則根據 WHO 標準

預期療效、副作用及統計分析：

1. 根據臨床腫瘤期刊的艾頓 (Eton) 醫師指出，約有 48% 在接受此類的免疫化學治療後其腫瘤能達到部分或完全的消失；但大多數患者 (大於 90%) 會出現副作用，甚至死亡 (1%)。根據本土本院之病人群資料顯示在 14 例患者中，也發現抑癌療效反應率為 43%，而副作用也常使病患非常不適，包括體力虛弱，精神不佳等也與他們的經驗類似。本研究預期加入補中益氣湯治療後，抑癌療效及降低副作用將不亞於艾頓 (Eton) 醫師的報告：疲倦或生活功能降低 (88%)、低血壓 (39%)、噁心 (25%)、超過 40°C 發燒 (24%)、腹瀉 (11%)、體液蓄積 (11%)、肝腎功能異常 (9%)、嘔吐 (6%)、皮膚炎 (4%)、口腔炎 (2%)、厭食或體重下降 (40%)、意識改變 (30%)、週邊神經病變 (8%)、可能需要加護治療 (3%) 等。補中益氣湯如按中醫辨證給藥，尚無不良反應之報告 (0%)。
2. 本研究主要目標為免疫化療合併補中益氣湯的療效及副作用。

實驗設計是根據 Simon's 2-Stage Optimal Design。我們的假設是免疫化療合併補中益氣湯的療效等於 48%，而副作用將比艾頓 (Eton) 低 20%。以 alpha 值設定為 0.042 統計效力為 80.3% ($\alpha=0.042$, $\beta=0.197$) 時，本計劃將需 30 位患者來完成 (N=30)。預計最初十位患者 (N1=10)，至少有三位有臨床反應，並且產生副作用的患者比例至少有一項低於上述數值 20%，且無其他項目高出上述值。計劃完成時，預估三十位患者中將至少有十位有臨床反應。

參、結果

臨床部分病患服用 BZYQT 併施打免疫化療後，55.5% (5/9) 腫瘤縮小，其中 44.4% (4/9) 患者腫瘤縮小超過 50%；11.1% (1/9) 治療無效，副作用包括免疫化療所產生的發燒 (77.7%)、血小板下降 (22.2%)、倦怠 (52.2%) 及 BZYQT 有關的皮膚癢 11.1%。低血壓 (0%)、噁心 (55%)、發燒但未超過 40 度 (77.8%)、腹瀉 (0%)、體液蓄積 (0%)、肝腎功能異常 (0%)、嘔吐 (11%)、意識改變 (0%)、週邊神經病變 (0%)、加護治療 (0%) 等。治療後 55.5% (5/9) 患者週邊血液的自然殺手細胞 (NK) 活性增加，22.2% (2/9) 淋巴激素活化細胞 (LAK) 活性增加。特別的是病例 2 劉先生的腫瘤雖然縮小，但其 NK 及 LAK 卻未增加，此一現象仍需較多案例來確認。

病例 1 李先生，35 歲，於右背部長結節型黑色素細胞癌，92 年 5 月 15 日發生皮膚淋巴結、骨、肝、肺轉移，92 年 5 月 22 日接受 BZYQT 併施打免疫化療，92 年 7 月 15 日肝轉移部位縮小，但其餘轉移部位大小不變，總縮小面積未達 50%，療效為小量緩解 (minor response)，病人共做 6 次治療，曾經發生 WHO 等級 4 的骨髓抑制 (白血球計數 1600、血小板計數 7000、血色素 6.1)，截至 93 年 6 月 9 日為止病人仍然存活並未復發，存活期大於 12 個月。

病例 2 劉先生是一位 64 歲男性病人，於左腳跟長肢端型黑色素細胞癌，於 92 年 6 月 10 日發生肺轉移，92 年 7 月 21 日接受 BZYQT 併施打免疫化療，92 年 8 月 30 日肺轉移部位縮小，療效為局部緩解 (partial response)，病人共施打 4 次，曾經發生等級 1 的發燒畏寒，於 93 年 12 月 30 日復發，截至 93 年 6 月 9 日仍然存活，存活期大於 10 個月。

病例 3 戴先生是一位 68 歲男性病人，於左腳第三趾長肢端型黑色素細胞癌，92 年 10 月 20 日發生肝、肺轉移，於 92 年 10 月 30 日接受 BZYQT 併施打免疫化療，93 年 2 月 24 日肝、肺轉移部位不變，療效為病情穩定 (stable disease)，病人共施打 5 次，曾經發生等級 4 的骨髓抑制 (白血球計數 900、血小板計數 25000、血色素 7.9)，截至 93 年 6 月 9 日仍然存活並未復發，存活期大於 7 個月。

病例 4 張先生是一位 48 歲男性病人，於上背部長黑色素細胞癌，92 年 10 月 24 日發生肝、肺轉移，於 92 年 11 月 6 日接受 BZYQT 併施打免疫化療，93 年 1 月 7 日疾病惡化 (progressive disease)，病人共施打 2 次，曾經發生等級 2 的發燒，並於 93 年 4 月中旬死亡，存活期 5 個月。

病例 5 李女士是一位 67 歲女性病人，於右小腿長肢端型黑色素細胞癌，

92 年 9 月 1 日發生皮膚淋巴結、肺轉移，於 92 年 12 月 15 日接受 BZYQT 併施打免疫化療，93 年 4 月 1 日淋巴結、肺轉移部位縮小，療效為局部緩解，病人共施打 2 次，曾經發生等級 1 的發燒，截至 93 年 6 月 9 日仍然存活並未復發，存活期大於 5 個月。

病例 6 邱女士是一位 75 歲女性病人，長肢端型黑色素細胞癌，92 年 12 月 12 日發生皮膚淋巴結轉移，於 92 年 12 月 30 日接受 BZYQT 併施打免疫化療，93 年 4 月 5 日皮膚淋巴結轉移部位縮小，療效為局部緩解，病人共施打 3 次，曾經發生等級 1 的發燒，截至 93 年 6 月 9 日仍然存活並未復發，存活期大於 5 個月。

病例 7 徐先生是一位 79 歲男性病人，長肢端型黑色素細胞癌，93 年 2 月 10 日發生肺轉移，於 93 年 2 月 25 日接受 BZYQT 併施打免疫化療，病人共施打 1 次，曾經發生等級 2 的骨髓抑制（白血球計數 6000、血小板計數 50000、血色素 11），截至 93 年 6 月 9 日仍然存活病情穩定，存活期大於 3 個月。

病例 8 許小姐是一位 47 歲女性病人，長肢端型黑色素細胞癌，93 年 2 月 10 日發生骨、肺轉移，於 93 年 3 月 15 日接受 BZYQT 併施打免疫化療，93 年 5 月 25 日肺轉移部位縮小，療效為局部緩解，病人共施打 2 次，曾經發生等級 1 的發燒，截至 93 年 6 月 9 日仍然存活並未復發，存活期大於 2 個月。

病例 9 羅吳女士是一位 73 歲女性病人，長肢端型黑色素細胞癌，93 年 1 月 11 日發生皮膚淋巴結轉移，於 93 年 3 月 15 日接受 BZYQT 併施打免疫化療，93 年 5 月 25 日皮膚轉移部位縮小，療效為局部緩解，病人共施打 2 次，曾經發生等級 1 的發燒，截至 93 年 6 月 9 日仍然存活並未復發，存活期大於 2 個月。

病例 10 以後之案例已詳列於表二。

在實驗室部份，於試管中比較加入 BZYQT 與否時，發現 66.7% (6/9) 患者 NK or LAK 細胞活性在適當濃度 (10^{-1} ~ 10^{-3} mg/ml) 的 BZYQT 培養下會增加活性，33.3% (3/9) 則無變化，而在高濃度 (1mg/ml) 的 BZYQT 時則反而活性皆會下降。另外，22.2% (2/9) 週邊血液淋巴球 (PBMC) 在高濃度 BZYQT 的影響下則明顯增生；77.8% (7/9) PBMC 反而會受到抑制，顯示 BZYQT 可調節細胞生長及活性，但濃度太高也可能有反效果。另外，病例 1、2、8 與病例 9 患者的樹突狀細胞在 1mg/ml BZYQT 培養下會產生降低其表面抗原 CD83 與 CD86 分子的表現。

討論

此一研究結果證實凌卓瑩等人的觀察，有些病患服用 BZYQT 併用免疫化療後 NK 及 LAK 活性確實增加。然此 *in vivo* 觀察無法確定此 NK 及 LAK 活性增加係歸因於 BZYQT 的效果，因此我們也於實驗室中 (*in vitro*) 僅加入 BZYQT 便看到 NK 及 LAK 活性增加，由此間接證明 BZYQT 可增加部分病人的 NK 及 LAK 活性。然而，高劑量的 BZYQT 抑制細胞繁衍及 NK、LAK 活性的現象值得注意，是否因 PH 值得變化或其他因素仍需進一步探討。臨床上並未增加腫瘤反應率可能是因為病患數不夠。與我們之前的研究比較，副作用減輕只在治療初期時而非是整個療程，顯示此種減毒的作用是短暫性的。與艾頓 (Eton) 的研究比較，在低血壓 (0%)、腹瀉 (0%)、體液蓄積 (0%)、肝腎功能異常 (0%)、意識改變 (0%)、週邊神經病變 (0%)、加護治療 (0%) 等皆較少，可能是 IL-2 給法不同及並用 BZYQT 所致。是否劑量的增加可達減毒的效果仍需進一步探討。本計劃並未顯示 BZYQT 單獨用於黑色素癌患者的療效，但於實驗室中發現 BZYQT 有增加 NK、LAK 的效果。將來可於動物實驗測試 BZYQT 抗癌效果。

肆、結論與建議

此一小規模研究發現 BZYQT 可以增加 NK 及 LAK 的活性，可以小幅度減輕免疫化療的副作用，建議 BZYQT 的化學免疫。本計劃反應出並用中西醫治療是可行的，經過適量的程序，方法民眾樂意接受此治療病醫學中心也能執行此類研究，將來可藉由類似的規模，建立起大規模研究中西醫治療的效果。

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-027 提供經費贊助，使本計畫得以順利完成，特此誌謝。

伍、參考文獻

1. Pritchard KI, Quirt IC, Cowan DH, et al: DTIC therapy in metastatic malignant melanoma: a simplified dose schedule. *Cancer Treat Rep* 64:1123-6., 1980
2. Del Prete SA, Maurer LH, O'Donnell J, et al: Combination chemotherapy with cisplatin, carmustine, dacarbazine, and tamoxifen in metastatic melanoma. *Cancer Treat Rep* 68:1403-5., 1984
2. McClay EF, Mastrangelo MJ, Bellet RE, et al: Combination chemotherapy and hormonal therapy in the treatment of malignant melanoma. *Cancer Treat Rep* 71:465-9., 1987
3. Ishihara K, Saida T, Yamamoto A: Nationwide survey of malignant melanoma (1992-1998). *Skin Cancer (japan)* 15:7-14, 2000
4. Seiji M, Takahashi M: Acral melanoma in Japan. *Human Pathology* 13(7): 607-9, 1982
5. DeVita, Hellman, Rosenberg: *Cancer principal and practise of oncology*, 6th edition, Philadelphia, 2001: p2018-2021
6. DeVita, Hellman, Rosenberg: *Cancer principal and practise of oncology*, 6th edition, Philadelphia, 2001: p2022
7. John WC Chang, Hsieh-Fong Chiang, Chi-Shin Yang, Kun-Yub Yeh, Cheng-Hsu Wang, Tsai-Shen Yang, Fu-Chan Wei: Malignant melanoma in Taiwan: A metaanalysis of 422 cases. 第七屆台灣癌症聯合學術年會 May 4, 2002 ~ May 5, 2002, p130.
8. Eton O, Legha SS, Bedikian AY, et al: Sequential biochemotherapy versus chemotherapy for metastatic melanoma: results from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 20:2045-52., 2002
9. 凌卓瑩, 李佳荃, 凌鴻英, 補中益氣湯對細胞抗腫瘤活性的加強作用 *癌症* 1996: 15(3), 225
10. 鄭文龍, *中藥方劑的藥理與應用*, 第一版, 重慶, 重慶出版社 1990: 684-686, 693-699
11. 梁嶸, 日本對外補中益氣湯的應用與研究 *日本醫學介紹* 1991: (8): 383

[\(6-05 圖表\)--CCMP92-RD-027.doc](#)