

**比較參苓白朮散與西醫療法對骨盆腔放射線
治療所引起之腸道症狀的效果
—隨機雙盲第二相人體試驗**

**Phase II Randomized Trial of “參苓白朮散”
versus Glutamine and Cholestyramine in the
Prevention of Pelvic Irradiation-Induced
Intestinal Symptoms**

長庚醫院林口醫學中心婦產科

張廷彰

摘 要

子宮頸癌是最常見的婦女癌症，台灣每年約有 3,000 名新病患。晚期的子宮頸癌(FIGO stage IIb-IV)以放射線治療為主。放射線治療雖然能得到很好的效果，但是放射線治療之中對於腸道組織的傷害，尤其小腸組織的傷害，是造成治療中病患不適的最主要原因。受到放射線的破壞，腸黏膜無法完全補充因放射線而壞死的細胞，造成腸黏膜絨毛(villi)的急性萎縮及慢性纖維化的進行。急性腸道的變化，引起吸收不良(mal-absorption)，包括小腸的養份吸收及大腸對水份的吸收，尤以迴腸對膽酸的吸收不良，引起一連串的變化(cholerheic enteropathy)造成腹部絞痛及腹瀉的情形，也導至營養不良及體重下降等情形。而慢性的變化，包括血管及結締組織的纖維化，則持續進行至數年乃至十數年之久。因而引起腸道狹窄，黏膜潰瘍，腸阻塞，小腸黏粘，甚至有小腸穿孔或

者是瘻管形成。病患呈慢性營養吸收不良。

雖然吾人對放射線對腸道的成因，已有充份的了解，但是目前卻無有效的治療方法。動物研究及初步的人體試驗發現口服 glutamine 可以提供腸道黏膜即時的營養，因而維持腸黏膜的組織形態，而 cholestyramine 則可吸附腸道中的膽酸，減緩膽酸刺激大腸壁引起的腹瀉。而中醫的參苓白朮散，曾有臨床報導顯示其加減用於治療慢性腹瀉 56 例，結果使得大便恢復正常，腹瀉症狀消失。另有動物研究顯示：參苓白朮散水煎液小劑量對腸管蠕動有興奮作用；大劑量有抑制作用，可解除腸管痙攣。並能增加腸管對水和氯離子的吸收。全方顯示一種以抑制為主，興奮為輔的胃腸活動調節效果。顯示與該方補氣健脾功能相吻合。

為了進一步瞭解參苓白朮散是否能有效的控制因骨盆腔照射所引起的腸道症狀，並促進腸道的吸收功能，從而避免因治療所引起的體重減輕情形，我們使用 glutamine 及 cholestyramine 作為其 positive control. Negative control group 僅使用 Immodium 及 Kaopectin 作為腹瀉發生時的緩瀉劑。

另一方面、為了瞭解參苓白朮散或 glutamine 是否對於已發生的急性放射線腸炎症狀亦有治療效果，也為了使被分配到對照組的病患有機會使用研究藥物，我們也修改對照組的給藥：對照組於發生第一度的腹瀉症狀兩天或第二度腹瀉症狀一天(依據 1999 年 Common Toxicity Criteria)後，在給予 loperamide 之前，我們經由隨機分配，給予參苓白朮散或 glutamine。

我們希望得到參苓白朮散及 glutamine 等對於放射線治療所引起的腸道症狀，有明顯的療效，並且可以安全使用正接受骨盆腔放射線治療的病患。也希望以本研究的結果作為基礎，更進一步研究參苓白朮散及 glutamine 合併使用之效果，而得到更好的療效。

關鍵詞：參苓白朮散、麩胺、子宮頸癌、放射療法、人體試驗

Chang Gung Memorial Hospital

Chang –Ting Chang

Abstract

Radiotherapy is the standard treatment for locally advanced (International Federation of Gynecology and Obstetrics Stage IIB-IV) cervical carcinoma. Although a good treatment outcome is often obtained, irradiation causes obvious acute and chronic symptoms. Acute symptoms occur during treatment including abdominal cramping and diarrhea, whereas chronic symptoms occur after treatment are abdominal pain, occasional cramping, and impaired nutritional absorption for an extended period. Current management including symptomatic treatment by using loperamide and kapectate does not prevent the occurrence of radiation-induced change by irradiation, and also does not achieve a adequate control of abdominal cramping and diarrhea.

The purpose of this study is to evaluate the efficacy of glutamine and cholestyramine versus 參苓白朮散 (Sun Lin Bai Chu San) in the prevention of irradiation induced intestinal toxicity, which includes abdominal cramping and diarrhea, and in the prevention of body weight loss after radiotherapy resulting from the intestinal symptoms. We schedule to enroll patients receiving pelvic irradiation for cervical carcinoma for this study. Patients are randomized to three treatment groups with different treatment protocols, including 參苓白朮散 (Sun Lin Bai Chu San), glutamine and cholestyramine, and control group with salvage therapy by using Loperamide and kapectate. The anti-cramping and anti-diarrhea efficacies of these three regimens are compared to each other. The vitamin B₁₂ absorption, as an indicator of ileal function, and body weight change before and after treatment are also

compared between each group as the indicator of chronic toxicity of pelvic/abdominal irradiation. We hope this investigation may establish the efficacy of 參苓白朮散 (Sun Lin Bai Chu San) in the prevention of radiation-induced intestinal toxicity that can be applied for clinical practice.

Keywords : Radiotherapy, Cervical neoplasms, Diarrhea, Radiation enteritis, Clinical trial

壹、前言

子宮頸癌是最常見的婦女癌症，估計全世界每年約有 50 萬名新病患，台灣每年也有 3000 名新病患。早期的子宮頸癌（FIGO stage IIa）以手術治療為主，較晚期的子宮頸癌（FIGO stage IIb-IV）則以放射線治療為主，子宮頸癌的放射線治療雖然能在局部得到很好的效果，但是放射線治療之中對於腸道組織的傷害及放射線治療之後仍然持續進行的腸道血管的變化，是造成治療中病患不適的最主要原因^(1,2)。目前，對於放射線對腸組織的影響，已有充分的瞭解：正常時，腸黏膜細胞由小腸隱窩底部生長至頂部約須 5-6 天⁽³⁾，受到放射線的破壞，腸黏膜無法完全補充因放射線而壞死的細胞，造成腸黏膜絨毛（villi）的萎縮^(4,5,6)，並且由於放射線對絨毛下結締組織的傷害，而有水腫以及 plasma cell, 組織球嗜伊紅球（eosinophil）等在組織中浸潤的情形^(7,8)。由於腸組織受到破壞，因此產生腹瀉及腸絞痛等症狀，即使使用症狀療法，病人小腸的吸收仍然受到影響，比較厲害的甚至於治療時期發生明顯的電解質的流失以及水分的吸收不良⁽⁵⁾。至於慢性反應則有營養吸收不良，腸阻塞，小腸黏粘甚至小腸穿孔或者是瘻管形成等。尤其是在治療劑量超過 50Gy 時容易發生。腸道血管的變化，包括受照射部份血管壁的痙攣（spasm）及水腫之急性變化，可在第一次放射線治療後即可以看到。而由於連續治療一至二週後變化最為顯著⁽⁹⁾，其後逐漸緩和，代之而起的，則是血管內壁炎，管內栓塞及血管阻塞，此一亞急性期於連續治療四週後開始出現，治療中止後仍持續至 12 週左右。其後則進入血管新生期（revascularization），血液由側枝循環供應⁽¹⁰⁾。而慢性的變化，包括血管及結締組織

的纖維化，因而引起腸道狹窄，吸收不良，以及黏膜潰瘍等情形^(11,12)，則持續進行至數年乃至十數年之久⁽¹³⁾。綜合言之，急性腸道的變化，引起吸收不良（malabsorption），包括小腸的養份吸收及大腸對水份的吸收，尤以迴腸對膽酸的吸收不良^(14,15)，引起一連串的變化（cholerheic enteropathy）造成腹部絞痛及腹瀉，也導至營養不良及體重下降等情形。雖然吾人對放射線對腸道的影響，已有充份的了解，但是目前卻無有效的治療方法。雖然可以使用症狀療法的藥物如 Lomotil, Imodium, Kaopectate 等抑制腹瀉的程度，但仍無法得到完善的控制。

最近動物研究及初步的人體試驗發現口服 glutamine 可以提供腸道黏膜即時的營養，因而維持腸黏膜的組織形態，而 cholestyramine 則可吸附腸道中的膽酸，減緩固膽酸刺激大腸壁引起的腹瀉。而中醫的參苓白朮散，曾有臨床報導顯示：參苓白朮散加減用於治療慢性腹瀉 56 例，使得大便恢復正常，腹瀉症狀消失⁽¹⁶⁾。李秀芝等曾以參苓白朮散治療化療中胃腸道的毒反應，結果 96 例中，總有效率為 82.3%⁽¹⁷⁾。另有動物研究顯示：參苓白朮散水煎液小劑量對腸管蠕動有興奮作用；大劑量有抑制作用，可解除腸管痙攣。並能增加腸管對水和氯離子的吸收。全方顯示一種以抑制為主，興奮為輔的胃腸活動調節效果。顯示與該方補氣健脾功能相吻合⁽¹⁸⁾。

古籍記載：參苓白朮散出自宋《太平惠民和劑局方》，原書所記載該方主治脾胃虛弱，飲食不進，多困少力，中滿痞噎，心忪氣喘，嘔吐泄瀉及傷寒咳噫。為健脾養胃的著名良方。醫方集解：參苓白朮散主治為補脾，治療胃虛弱飲食不消或吐或瀉，其組成如下：人參、土炒白朮、茯苓、甘草、炒山藥、炒扁豆、炒薏仁、炒去心蓮肉、陳皮、砂仁、桔梗 為末，每三錢棗湯或米飲調服⁽¹⁹⁾。

為了進一步瞭解參苓白朮散是否能有效的控制因骨盆腔照射所引起的腸道症狀，並促進腸道的吸收功能，從而避免因治療所引起的體重減輕情形，我們擬定了以下的研究步驟，並使用 glutamine 及 cholestyramine 作為其 positive control。再者，使用任何藥物加諸於正在治療中的癌症病患以保護正常組織，往往也會令人有該藥物是否也保護癌腫組織免於受到放射線破壞，而影響到治

療結果的顧慮。因此，negative control group，僅使用 Immodium 及 Kaopectate 作為腹瀉發生時的緩瀉劑，仍不可免。另一方面、為了瞭解參苓白朮散或 glutamine 是否對於已發生的急性放射線腸炎症狀亦有治療效果，也為了使被分配到對照組的病患有機會使用研究藥物，我們也修改對照組的給藥：對照組於發生第一度的腹瀉症狀兩天或第二度腹瀉症狀一天(依據 1999 年 Common Toxicity Criteria)後，在給予 loperamide 之前，我們經由隨機分配，給予參苓白朮散或 glutamine。我們希望得到四君子湯及 glutamine 等對於放射線治療所引起的腸道症狀，有明顯的療效，並且可以安全使用於正接受骨盆腔放射線治療的病患。也希望以本研究的結果作為基礎，更進一步研究參苓白朮散及 glutamine 等是否可以合併使用，而得到更好的療效。

貳、實施方法與材料：

一、病人選擇

- 1.經過病理組織切片證實為子宮頸癌患者。
- 2.以世界衛生組織（WHO）認定之子宮頸癌上皮所發生的癌，包括鱗狀細胞癌.腺鱗狀細胞癌.腺癌。
- 3.病患要接受根治型放射治療（骨盆腔總放射劑量超過 60 葛雷者）。
- 4.選擇第一期到第四期的子宮頸癌患者。排除有遠端轉移的病人，因這些病人的長期存活機會非常低，且病人的體質也較弱，不適合做為觀察的對象外，都適於列入觀察的對象。
- 5.以前未接受過化學藥劑或放射治療者
- 6.只接受放射線治療，而不接受化學治療者

二、治療前西醫的評估

- 1.完整的病史包含病人是否有其他的慢性病，如糖尿病、高血壓或氣喘及臨床理學檢查。包含臨床症狀，描述子宮頸癌與轉移淋巴結之大小、數目、位置，並詳盡的記錄在病例上。
- 2.全身的腫瘤轉移檢查

包含(1)血球、血色素檢查、血液生化檢查(2)胸部 X 光(3)子宮頸癌磁震造影或電腦斷層。

三、放射治療

1.放射治療之照射劑量、分次及時間

放射治療先用 10 百萬電子伏特的 X 光提供放射線來源，病人接受一日 1 次的放射治療。劑量為每日 2 葛雷，病患共接受 40-45 葛雷的骨盆腔照射於兩側子宮除韌帶之區域再接受 14 葛雷之縮小範圍照射，若腫瘤縮小程度未盡理想則維持以遠距照射至 70 葛雷，否則病患將接受 6 次的腔內照射，每次劑量為 3-4 葛雷，整個的放射治療時間約在 7 至 9 周內完成。

四、研究用藥參苓白朮散及對照劑(Placebo)之製備：

1.參苓白朮散的組成：

人參、白朮、茯苓、甘草、山藥、扁豆、薏仁、蓮肉、陳皮、砂仁及桔梗各共十一味藥物組成，製成濃縮浸膏。

2.上述所有藥材將委託專家加以鑒定，並交 GMP 藥廠專門製造將上述參苓白朮散濃縮浸膏處理後，裝入膠囊。對照劑 (Placebo) 之製備，亦交由上述相同藥廠精製後，並以同樣的膠囊裝入。

3.參苓白朮散及對照劑之服用方式：

原則上，每日服用上述膠囊於飯後服用 3 次，每天及每次服用之劑量(膠囊數)依下列研究設計而定。

參、實施方法及進行步驟：

一、研究設計及分組情形：

(一)研究目的：

旨在瞭解對於放射線治療子宮頸癌之療程進行中，以參苓白朮散治療放射線引起之副作用，並評估參苓白朮散與 Glutamine 及 Placebo 三者間之差異。

(二)研究時間：

本年度從 89 年 1 月 1 日至 89 年 12 月 31 日（註：全計畫從 89 年 1 月 1 日至 90 年 12 月 31 日）

(三)研究步驟：

1.將 200 位納入研究的子宮頸癌患者隨機等分為三組（流程如附件二，分二年完成）。

(1)對照組(Placebo)：放射線治療 + 對照劑 (Placebo)，共計完成至少 60 例有效病案。

(2)Glutamine 組：放射線治療+ Glutamine 及 Cholestyramine，共計完成至少 60 例有效病案。

(3)參苓白朮散組：放射線治療+參苓白朮散，共計完成至少 60 例有效病案。

本年度預定完成上述有效病案，至少 40%，並做成初步報告，作為爭取第二年經費及修正相關計畫之重要依據。第二年完成剩餘之 60%。

二、治療中急性副作用及腫瘤反應

1.急性副作用和腫瘤反應的評估

所有主觀及客觀的放射線副作用都會由婦癌科及放射腫瘤科醫師做詳細的記錄。在治療中每周都由放射腫瘤醫師做評估，其腸道反應的嚴重性則按 1988 年美國臨床合作群組的 Grading of toxicity 分級方法。評估的項目如下。

(1)血液中的白血球、血小板、血色素、嗜中性白血球、及淋巴球數目。

(2)腸胃道症狀評估包括嘔心、嘔吐、腹瀉程度。

(3)迴腸的吸收功能（以 Schilling test 及血清中 B12 濃度為指標）

(4)肝臟功能評估包括：Bilirubin. Transaminase. Alkaline phosphatase。

(5)腎臟功能評估包括：Creatinine。

(6)整體評估包括：治療前後體重的增減。

肆、實施方法及進行步驟：

一、腫瘤反應的評估

每周病人除了接受評估及處理其急性的放射反應外，醫師同時也觀察其子宮頸癌的變化情形。腫瘤的消除分為：

- (a)完全消除 (Complete Remission)
- (b)部分消除 (Partial Remission)
- (c)病況穩定 (Stable Disease)
- (d)病況惡化 (Progressive Disease)

其定義如下：

Clinically, complete response (CR) was defined as complete disappearance of cervical tumor by pelvic examination and/or image study at hysterectomy, negative serum squamous cell carcinoma (SCC) antigen, and without appearance of a new lesion. Partial response (PR) required more than 50% decrease of the product of the greatest length and the perpendicular width of the cervical tumor without appearance of a new lesion. Progressive disease (PD) was a more than 25% increase in the product of the greatest length and the perpendicular width of the cervical tumor or appearance of a new lesion. Stable disease (SD) was defined as the state of response which was less than PR or PD.

二、長期反應及慢性副作用的追蹤及後續研究方向

1.除急性反應外，觀察並記錄有關子宮頸癌的預後、存活率以及對中藥治療之反應，將可作為後續研究之方向。（註：長期反應及慢性副作用的追蹤方法如下）

2.長期反應及慢性副作用的追蹤

腫瘤的治療重要的是觀察腫瘤是否有復發及是否有慢性副作用的產生，而這些資訊則賴長期對病人的追蹤。

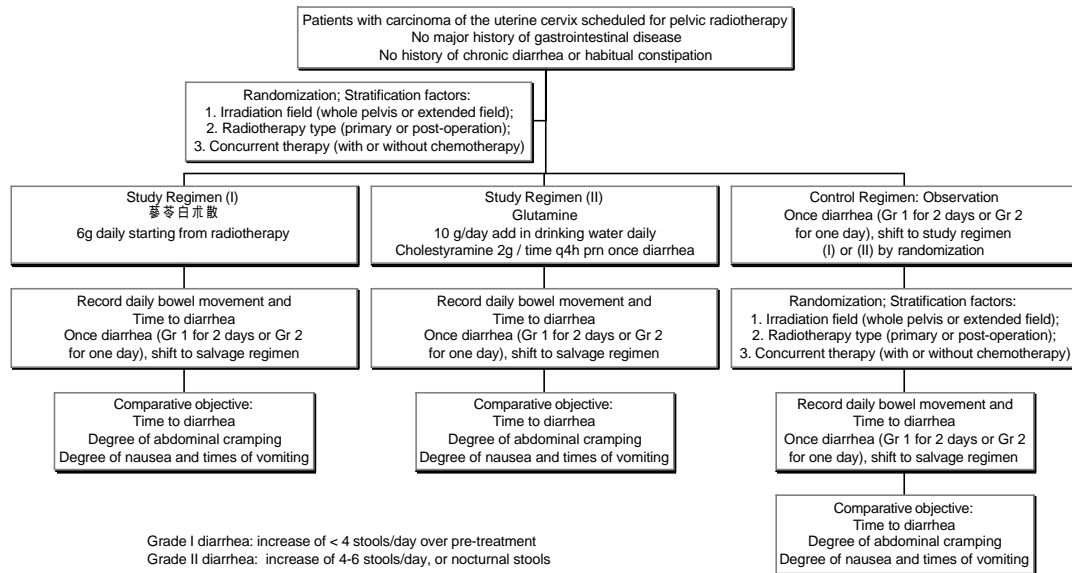
- (1)治療後半年內：1-2 個月回診一次
- (2)治療後 0.5-3 年內：3-4 個月回診一次
- (3)治療後 3-5 年內：4-6 個月回診一次
- (4)治療後 5 年內: 0.5-1 年回診一次

由長庚醫院婦產科與中醫部及放射腫瘤科組成研究小組，定期討論與研究有關的主題並進行意見之溝通。

三、統計方法：

Randomization is carried out by the Biostatistics Consulting Center of Chang Gung Memorial Hospital. The design for this study is based on the assumption of a 26% decrease in diarrhea of grade 2 or more severe for a two-tailed $\alpha = 0.05$ and $1-\beta = 0.8$. Given that the rate of diarrhea \geq grade 2 among the study groups is 0.60, and that of the placebo group is 0.85, which is based on our pilot study, the minimal patient number required for each group is 64. Patients who do not receive scheduled treatment are grouped by randomized treatment in an included in the analysis for toxicity, but excluded form efficacy evaluation. They are included in the analysis for efficacy, but exclude from toxicity evaluation. Analysis of variance (ANOVA) and unpaired Student's *t* test is used to determine the significance of difference in rate of diarrhea \geq grade 2 and body weight change among groups. Variables found to be significant were put into a linear regression model to disclose any independent prognostic factor. The χ^2 test was used to test the association between discrete variables.

Flow chart of Randomized Phase II Study for the Efficacy of Oral Glutamine versus 參苓白朮散 during Radiotherapy in Patients with Carcinoma of the Uterine Cervix



參、結果

由於參苓白朮散之製備與人體試驗委員會之審核，本研究至今年八月方才正式開始收案。迄今(十一月十八日)已收五十名合乎研究條件並同意進入研究之患者。其中已結案者計三十一名。其中依據國際婦產科聯盟(International Federation of Obstetrics and Gynecology)1994 年定義為第一期者有七名，第二期者十八名，第三期者六名。接受骨盆腔照射者有 23 名，合併骨盆及腹腔照射者 9 名。

病患後隨機分配進入參苓白朮散組者 11 名，glutamine 組 10 名，對照組 10 名。病患初接受治療之平均身高為 154.2 公分，體重 55 公斤。各組之基本條件分布相當。

參苓白朮散組 11 名中，四名於放射線治療全程並無發生本研究所定義之腹瀉(排便次數增加 1-3 次連續兩天，或一天內之次數增加達四次或以上)情形。其餘七名分別於放療之第 36 天、第 26 天、第 22 天、第 20 天、第 20 天、第 18 天、第 13 天發生腹瀉現象。glutamine 組 10 名，五名於放射線治療全程並無發生腹瀉，其餘則於放療之第 33 天、第 30 天、第 21 天、第 19 天發生腹瀉，

使用 Immodium；一名病患於接受一週放療後自行退出。對照組十名分別於放療之第 17 天、第 14 天、第 12 天、第 12 天、第 10 天、第 10 天發生腹瀉，開始依原定計劃隨機分配使用治療藥物。惟其中有四名病患於未達腹瀉標準時，即開始使用預先給予之參苓白朮散或 glutamine(皆於放療開始十天內，因腹痛或解便次數增加引起肛門疼痛等症狀，提前使用)，使用後亦皆收到滿意之療效。

使用 Log rank test 分析各組發生腹瀉之時間，參苓白朮散組與 glutamine 組之間並無明顯之差異。而合併此二研究組與對照組之間，則有明顯之差別。

肆、討論

一、參苓白朮散對預防放射線腸炎之療效：

依據上述之初步研究結果顯示，本劑可能對預防子宮頸癌患者接受骨盆腔或合併骨盆腔及主動脈旁淋巴腺照射所引起之急性放射線腸炎有相當之效果。惟仍需經由更多病患之研究，始可確定。

二、病患之接受程度：

原計劃試驗使用之參苓白朮散係依太平惠民和劑局方，委由製藥廠製成膠囊。然病患覺得吞食膠囊，較不容易。因此建議將膠囊打開，倒出內容藥物以溫開水吞服，接受程度良好。

三、如何克服對照組患者於未達服用藥物標準時，提早使用藥物？

為提高對照組病患之參予研究意願，原計劃係提供本組病患於發生定義之腹瀉情形時，接受參苓白朮散或 glutamine 治療。惟部分病患於未達標準時，即自行服用預備藥物。

為避免此一 crossover 情形，擬使用下述方法：

- 1.對照組患者之參苓白朮散或 glutamine，於放射治療開始第二週後才交由病患保管。
- 2.對病患加強使用時機之衛教。

伍、結論

目前的研究顯示參苓白朮散或 glutamine 對放射線治療所引起之放射線腸道症狀有明顯的預防效果，然而由於受試者的數目尚未達到預定的數目，因此需等待兩年期的研究計劃結束後才能下更中肯的定論。

陸、建議

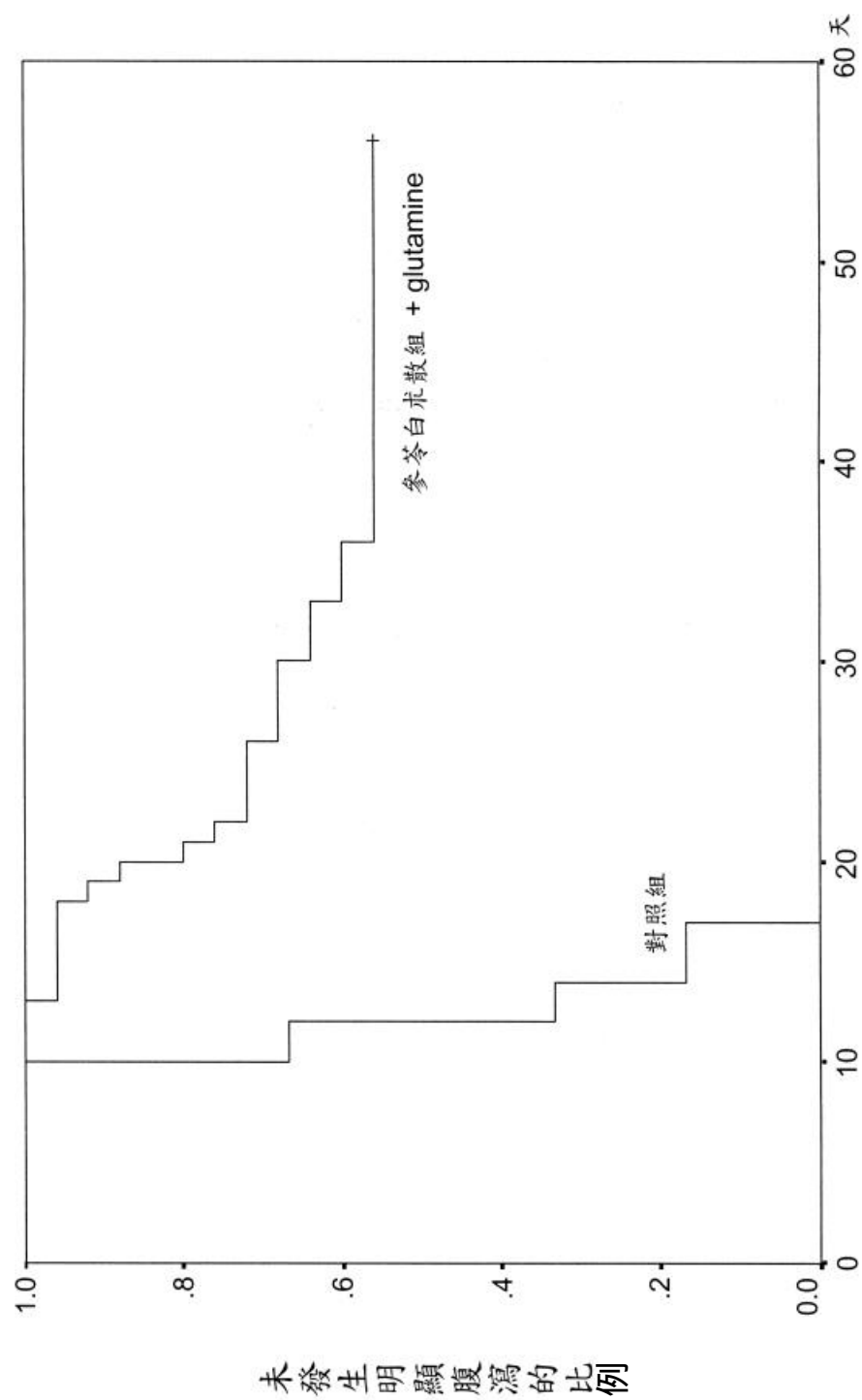
本研究有相當的實用的價值，應依本目前的研究計劃繼續進行。

柒、參考文獻

1. Earnest, D. and Trier, J. Radiation enteritis and colitis. In *Gastrointestinal Disease*, Volume, Volume 2, (eds M. Sleisinger and J. Fordtran), W.B. Saunders, Philadelphia, pp. 1736-1745 (1978)
2. Greenberger, N. and Isselbacher, K. Malabsorption following radiation injury to the gastrointestinal tract. *American Journal of Medicine*, 36, 450-456 (1964).
3. Trier, J. and Browning, T. Morphologic response of the mucosa of human small intestine to X-ray exposure. *Journal of Clinical Investigation*, 45, 194-204 (1966).
4. Montagna, W. and Wilson, J. Cytologic study of intestinal epithelium of mouse after total body X-irradiation. *Journal of the National Cancer Institute*, 15, 1703-1736 (1955).
5. Bosniak, M., Hardy, M., Quint, J. and Ghossein, N. Demonstration of the effect of irradiation on canine bowel using in vivo photographic magnification angiography. *Radiology*, 93, 1361-1368 (1969).
6. Cooling, C. Irradiation damage to the bowel. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 53, 650 (1960).
7. Tarpila, S. Morphological and functional response of the human small intestinal mucosa to ionizing radiation. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 6, 1

(1971)

8. Wiernik, G. Radiation damage and repair in the human jejunal mucosa. *Journal of Pathology*, 91, 389 (1966).
9. Zweifach, B. and Kivy-Rosenberg, E. Microcirculatory effects of whole-body X-irradiation and radiomimetic procedures. *American Journal of Physiology*, 208, 492-498 (1965).
10. Spratt, J., Heinbecker, P. and Saltzstein, S. The influence of succinylsulfathiazole (sulfasuxidine) upon the response of canine small intestine to irradiation. *Cancer*, 14, 862-874 (1961).
11. Duncan, W. and Leonard, J. Malabsorption syndrome following radiotherapy. *Quarterly Journal of Medicine*, 34, 319-39 (1965).
12. Sullivan, M. Dependence of radiation diarrhea on the presence of bile salts in the intestine. *Nature*, 195, 1217-1218 (1962)
13. Wood, I., Ralston, M. and Kurre, G. Irradiation injury to the gastrointestinal tract: clinical features, management, and pathogenesis. *Australasian Annals of Medicine*, 12, 143-152 (1963).
14. Anderson, H., Bosaeus, I. and Nystrom, C. Bile salt malabsorption in the radiation syndrome. *Acta Radiologica Oncology*, 17, 312-318 (1978).
15. Reeves, R., Sanders, A., Isley, J. et al. Fat absorption studies and small bowel X-ray studies in patients undergoing Co-60 teletherapy and/or radium application. *American Journal of Roentgenology*, 94, 848-851 (1965).
16. (劉浩江 參苓白朮散加減治療慢性腹瀉 56 例 湖北中醫雜誌 , 1986(3) : 19)
17. (李秀芝 , 等 參苓白朮散治療化療中胃腸道毒反應的臨床觀察 貴州醫藥 , 1986 , 9(3) : 7)
18. (劉維新 參苓白朮散補氣健脾的初步探討 中成藥研究 , 1982(4) : 25)
清 汪昂 , 醫方集解 , 昭人出版社 : 25 , 1977.



參苓白朮散組 + glutamine 組與對照組發生明顯腹瀉的比例與時間的關係