

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 Shenling Baishu San versus Glutamine in the Prevention of Pelvic Irradiation-Induced Intestinal Symptoms

財團法人長庚紀念醫院

張 廷 彰

摘 要

研究目的

侵襲性子宮頸癌是我國最常見的婦女癌症之一。放射線治療為局部晚期子宮頸癌的標準治療方法，但是其對腸黏膜的傷害，引起吸收不良，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，稱為膽酸性腸病，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。是造成病患不適的最主要原因，目前無根本的治療方法。

參苓白朮散可用於治療慢性腹瀉，而動物研究及初步的人體試驗發現口服麩胺（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。為了進一步瞭解參苓白朮散是否能有效的控制子宮頸癌患者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，我們進行第二項隨機人體試驗，並以麩胺作為其正面對照組使用的藥物。負面對照組則不給藥物直到發生明顯的腹瀉時，才開始隨機分配使用參苓白朮散或麩胺作為救援治療。

研究方法

治療病患須經過病理組織切片證實為原發性，包括鱗狀細胞癌、腺鱗狀細胞癌、及腺癌等非小細胞癌，國際婦產科聯盟子宮頸分期定義為第一期 B 至第四期 A，預備接受根治性放射治療且之前未接受過化學或放射治療者。

參苓白朮散由人參、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，進一步製成粉劑後，置入膠囊。每粒內含 0.5 公克粉劑。每日服用 3 次，每次 4 粒，將膠囊內藥物泡溫開水吞服。麩胺為每日十公克，泡溫開水吞服。

三組觀察之主要目標有二：其一為自放射治療開始至發生明顯腹瀉 (obvious diarrhea) 之日數；明顯腹瀉定義為連續兩天每天解便次數較該病患第一週解便次數之中數多 3 次，或一天中其次數較第一週解便次數之中數多 4 次。其二為放射線治療開始至治療第八週間每週體重的變化。病患治療前後體重的變化及肝腎生化指標的變化亦為觀察之標的。次要的目標則為治療期間病患之厭食、噁心、嘔吐、乾嘔及腸絞痛之程度。症狀之評估悉依據第二版美國國家癌症研究組織之臨床試驗一般毒性評估標準，於放射線治療開始第一天迄放射線治療結束，每日評估一次。其餘的評估包括血液中的白血球、血小板、血色素、嗜中性白血球、及淋巴球數目，每週評估一次；血清生化肝臟功能評估包括膽紅素、氨基轉移酵素、鹼性磷酸鹽酵素、及腎臟功能評估包括：肌氨酸酵素，每兩週評估一次。

執行時以隨機方式決定病患之組別，並以放射治療範圍、放射治療前是否有手術、放射治療有否同時合併順鉑化學治療作為分層因子。

我們假設接受參苓白朮散或麩胺的患者於治療的前四週，就臨床試驗一般毒性評估標準，將有 75% 其發生腹瀉的程度較沒有使用的患者輕一級。依據此一假設，在 power = 80% 及 Wilcoxon rank sum test 雙尾檢定的 α 值為 0.05 的情形

下，每組需要 60 個病患。

主要發現

本研究於民國 89 年 8 月至民國 91 年 9 月 26 日完成 181 位患者之研究。其中依據國際婦產科聯盟定義為第一期者有 22 名，第二期者 115 名，第三期者 32 名，第四期者 12 名。接受骨盆腔照射者有 135 名，合併骨盆及腹腔照射者 46 名。病患經由隨機分配進入參苓白朮散組者 62 名，麩胺組 58 名，對照組 61 名。各組病患之基本條件分布相當。

接受參苓白朮散且有完整至腸道狀況記錄者共 58 名，其中 17 名未發生明顯症狀，佔 29.3%；接受麩胺且有完整記錄者共 58 名，其中 26 名未發生明顯症狀，佔 44.8%；對照組且有完整記錄者共 45 名，其中 14 名未發生明顯症狀，佔 31.1%。使用 Log rank test 比較此三種發生明顯腹瀉症狀之時間與發生的機會，統計上並無明顯差異($P = 0.3422$)。而參苓白朮散、麩胺及對照組其體重之變化於治療第 14 天之平均體重分別減輕 0.28、0.54、0.53 公斤，於第 21 天時分別減輕 0.56、0.93、0.83 公斤，於第 28 天時分別減輕 1.05、1.45、1.49 公斤，於第 35 天時分別減輕 1.52、1.96、1.94 公斤，於第 42 天時分別減輕 1.70、2.18、2.42 公斤，於第 49 天時分別減輕 1.89、2.45、2.61 公斤，於第 56 天時分別減輕 1.90、2.13、2.84 公斤，使用 General Linear Model 以比較三組於治療期間每週體重之變化，三者之間並無明顯之差異。

使用 Kruskal-Wallis Test 比較各組噁心、嘔吐，乾嘔等變相之差異，發現三組之間並無明顯之差別。三組之治療中的血球變化、肝臟功能指標、腎臟功能指標等皆無統計學上之明顯差異。

結論及建議事項

在本研究使用的麩胺及參苓白朮散的劑量下，我們發現病患對研究藥物的接受性高，研究藥物的使用，並無可觀察到的副作用。然而藥物的使用並沒有達到預期的，參苓白朮散或麩胺可以預防或降低接受同時合併放射線及化學治療所引起的腹瀉情形。經由劑量或使用時程的調整是否可以有效的達到預防效果，有待進一步的研究。

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 Linkou Medical Center

¹Chang-Ting Chang, ²I-Shin Lin, ³Jason Tsai Department of
¹Obstetrics and Gynecology, ²Chinese Medicine and ³Radiation
Oncology

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, radiation-induced acute diarrhea is the most frequent acute toxic reaction for these patients and has a significant negative impact on their quality of life. The purpose of this study is to evaluate the efficacy of Shenling Baishu San in the prevention of radiation-induced acute diarrhea and body weight loss in cervical cancer patients receiving radiotherapy with or without cisplatin, and compare its effects to that of oral glutamine, as the regimen for a positive control group. A negative control group was also enrolled.

Patients had to have histologically confirmed non-small cell cervical cancer, International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Ib₁ – IVa and scheduled to receive radical pelvic radiotherapy (total pelvic irradiation $\geq 60\text{Gy}$) with or without concurrent chemotherapy. Patients should have adequate organ functions, have no previous history of malignant tumor, no previous chemotherapy or radiotherapy and no history of major pelvic surgery or pelvic inflammatory disease. Patient must have a life expectancy of at least 12 months and a performance status of ≤ 2 .

Shenling Baishu San (powder) was 6 gm daily divided in three times and taken with warm water. Glutamine was taken at 10 gm daily. The control group did not take

any prophylactic regimen and was treated symptomatically after the occurrence of significant acute diarrhea, when Shenling Baishu San or glutamine was randomly administered. Immodium was used as salvage therapy for all three groups once significant acute diarrhea occurred in the study groups, or it could not be controlled by Shenling Baishu San or glutamine in the negative control group. Primary objectives were time period (days) between the start of radiotherapy and the occurrence of significant diarrhea and body weight change during treatment. Second objectives were the severity of nausea, vomiting, abdominal cramping and changes in bone marrow function, renal and hepatic functional markers.

181 patients were enrolled in this study: 22 with FIGO stage I disease, 115 with stage II, 32 stage III and 12 with stage IV disease. Among these patients, 135 received whole pelvic irradiation and 46 received whole pelvic and para-aortic irradiation (extended field). 62 patients were allocated to the Shenling Baishu San group, 58 to the glutamine group and 61 to the control group. Basic characteristics in each group were similar.

58 patients in the Shenling Baishu San group, 58 in the glutamine group and 45 in the control group had completed daily records on gastrointestinal symptoms, respectively. 17 (29.3%), 26 (44.8%), and 14 (31.1%) of the 58, 58, and 45 evaluable patients in the aforementioned groups showed no significant diarrhea ($P = 0.3422$). Body weight losses at two weeks after treatment was 0.28, 0.54 and 0.53Kgs in the aforementioned groups, respectively, that at three week after treatment were 0.56, 0.93, 0.83Kgs and that at 8 weeks after treatment were 1.90, 2.13, 2.84 Kgs. Analysis by using General Linear Model showed no significant difference in body weight change in three groups. There was no significant difference in nausea, vomiting and retching occurred during treatment. Changes in complete blood count, hepatic and renal function markers also showed no significant different between groups.

Conclusion

There is no evidence of a beneficial effect of Shenling Baishu San or glutamine

during radiotherapy for carcinoma of the uterine cervix at our study doses.

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

壹、前言

依據衛生署國民健康局 2002 年的資料，台灣於 1998 年新診斷的侵襲性子宮頸癌計 2796 例，是我國最常見的婦女癌症之一。放射線治療為子宮頸癌的主要療法之一，近年更於放射線治療時，同時合併順鉑 (cisplatin) 化學療法，效果更佳，已成為局部晚期子宮頸癌的標準治療方法[1-4]。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[5,6]。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[7,8]。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，稱為膽酸性腸病 (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[9,10]。

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穀胺 (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[11-16]。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[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[18]。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[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，我們進行了以下的人體試驗。

貳、病患與方法

一、治療病患為：

1. 經過病理組織切片證實為原發性子宮頸癌，包括鱗狀細胞癌、腺鱗狀細胞癌、及腺癌患者。
2. 病患預備接受根治性放射治療（骨盆腔總放射劑量超過 60 葛雷者）。
3. 國際婦產科聯盟（International Federation of Obstetrics and Gynecology）1994 年子宮頸分期定義為第一期 B 至第四期 A 者。
4. 之前未接受過化學或放射治療者。
5. 之前未曾診斷有癌症者，但已經手術切除之皮膚扁平細胞癌或基底細胞癌，且無再發者可以進入選取。
6. 病患同意進入研究，且完成人體試驗同意書簽署。

二、治療前評估包括：

1. 完整的病史及臨床理學檢查，包括是否有其他的慢性病，如糖尿病、高血壓或氣喘等；臨床理學檢查包括臨床症狀，子宮頸癌與頸部及鼠膝部淋巴結之大小、數目、與位置等。
2. 療前檢查及檢驗，包含(a)血球、血色素檢查、血液生化檢查、及血清中扁平細胞抗原（squamous cell carcinoma antigen）、(b)胸部 X 光及(c)骨盆及腹腔磁震造影或電腦斷層檢查。

三、放射治療之照射劑量、分次及時間：

使用 10 百萬電子伏特 X 光的遠距放射線治療及其後的腔內近接治療。遠距放射治療為 40-45 葛雷的全骨盆腔（或全骨盆腔合併腹部主動脈旁淋巴腺）照射，一日一次，劑量為每日 2 葛雷。其後再施行兩側子宮頸旁組織遠距放射治療至 54 葛雷之累積劑量。除非照射後腫瘤直徑仍大於四公分，必須繼續以遠距照射至 70 葛雷，否則安排 6 次的腔內照射，每次劑量為 4.3 葛雷（A 點, point A），整個的放射治療時間約在 7 至 9 週內完成。

四、研究藥物：

參苓白朮散由人參、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，進一步製成粉劑後，置入膠囊。每粒內含 0.5 公克粉劑。所有藥材均委託專家加以鑒定，並交 GMP 藥廠專門製造。

參苓白朮散每日服用 3 次，每次 4 粒。由於將膠囊內藥物泡溫開水吞服較易為病患接受，因此以此法行之。使用麩胺作為其正面對照組（positive control group）使用的藥物。負面對照組（negative control group）則不給藥物直到發生明顯的腹瀉時，才開始隨機分配使用參苓白朮散或麩胺作為救援治療（salvage therapy）。

五、觀察目標（Objectives）：

三組觀察之主要目標有二：其一為自放射治療開始至發生明顯腹瀉（obvious diarrhea）之日數；明顯腹瀉定義為連續兩天每天解便次數較該病患第一週解便次數之中數多 3 次，或一天中其次數較第一週解便次數之中數多 4 次。其二為放射線治療開始至治療第八週間每週體重的變化。一般治療期間平均為 58 天，因此八週涵蓋了大部分的治療時期。病患治療前後體重的變化及肝腎生化指標的變化亦為觀察之標的。次要的目標則為治療期間病患之厭食、噁心、嘔吐、乾嘔及腸絞痛之程度。症狀之評估悉依據第二版美國國家癌症研究組織（National Cancer Institute）之臨床試驗一般毒性評估標準（Common Toxicity Criteria for Clinical Trials），於放射線治療開始第一天迄放射線治療結束，每日評估一次。其餘的評估包括血液中的白血球、血小板、血色素、嗜中性白血球、及淋巴球數目，每週評估一次；血清生化肝臟功能評估包括膽紅素（Bilirubin）、氨基轉移酵素（Transaminase）、鹼性磷酸鹽酵素（Alkaline phosphatase）及腎臟功能評估包括：肌氨酸酵素（Creatinine），每兩週評估一次。

六、病患之分配（Patient allocation）：

執行時以隨機方式決定病患之組別，並以

1. 放射治療範圍（irradiation field）；分為全骨盆腔（whole pelvis）或全骨盆腔合併腹部主動脈旁淋巴腺（whole pelvis + abdominal para-aortic

lymph nodes) 兩組

2.放射治療前是否有手術；分為治療前無手術 (primary radiotherapy) 或術後放射治療 (post-operation radiotherapy) 兩組

3.放射治療有否同時合併順鉑 (cisplatin) 化學治療；分為有同時合併順鉑治療及無合併順鉑治療兩組

七、作為分層因子 (stratification factors) .

八、統計：

我們假設接受參苓白朮散或麩胺的患者於治療的前四週，就臨床試驗一般毒性評估標準，將有 75% 其發生腹瀉的程度較沒有使用的患者輕一級。依據此一假設，在 power = 80% 及 Wilcoxon rank sum test 雙尾檢定的 α 值為 0.05 的情形下，每組需要 60 個病患。

參、結果

由於參苓白朮散之製備與人體試驗委員會之審核，本研究至民國 89 年 8 月方才正式開始收案。迄民國 91 年 9 月 26 日已完成 181 位患者之研究。研究依據衛生署臨床研究規範進行。181 名患者之基本資料列於表一。

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 22 名，第二期者 115 名，第三期者 32 名，第四期者 12 名。接受骨盆腔照射者有 135 名，合併骨盆及腹腔照射者 46 名。病患經由隨機分配進入參苓白朮散組者 62 名，麩胺組 58 名，對照組 61 名。病患初接受治療之三組平均身高為 153.4 公分、153.8 公分、153.9 公分，體重分別為 57.5 公斤、56.5 公斤、55.5 公斤。病理診斷為 squamous cell carcinoma 者計 163 名，adenocarcinoma 者 7 名，adenosquamous carcinoma 者 9 名，其他診斷者 2 名，各組之基本條件分布相當。

接受參苓白朮散且有完整至腸道狀況記錄者共 58 名，其中 17 名未發生明顯症狀，佔 29.3%；接受麩胺且有完整記錄者共 58 名，其中 26 名未發生明顯

症狀，佔 44.8%；對照組且有完整記錄者共 45 名，其中 14 名未發生明顯症狀，佔 31.1%。使用 Log rank test 比較此三種發生明顯腹瀉症狀之時間與發生的機會，統計上並無明顯差異（ $P = 0.3422$ ）。（圖一）。而參苓白朮散、藜朮及對照組其體重之變化於治療第 14 天之平均體重分別減輕 0.28、0.54、0.53 公斤，於第 21 天時體重分別減輕 0.56、0.93、0.83 公斤，於第 28 天時體重分別減輕 1.05、1.45、1.49 公斤，於第 35 天時體重分別減輕 1.52、1.96、1.94 公斤，於第 42 天時體重分別減輕 1.70、2.18、2.42 公斤，於第 49 天時體重分別減輕 1.89、2.45、2.61 公斤，於第 56 天時體重分別減輕 1.90、2.13、2.84 公斤，使用 General Linear Model 以比較三組於治療期間每週體重之變化，三者之間並無明顯之差異，（圖二）。

而依據第二版美國國家癌症研究組織（National Cancer Institute）之臨床試驗一般毒性評估標準（Common Toxicity Criteria for Clinical Trials）之噁心、嘔吐、乾嘔等定義，使用 Kruskal-Wallis Test 比較各組此等變相之差異，發現三組之間並無明顯之差別。

三組之血液中的白血球、血小板、血色素、嗜中性白血球、及淋巴球數目；血清生化肝臟功能評估包括膽紅素、氨基轉移酵素、鹼性磷酸鹽酵素、及腎臟功能評估包括肌氨酸酵素等皆無統計學上之明顯差異。

肆、討論

子宮頸癌為我國常見的癌症。近年來，由於同時合併放射線及順铂化學治療的使用，局部晚期（locally advanced）病患的完全治療機會，大幅提升。因此，治療中及療後生活品質的要求，便成為子宮頸癌治療新的重點[20-24]。

放射線腸炎為使用放射線照射腹部及骨盆腔以治療癌症，包括子宮頸癌，常見的併發症。放射線腸炎的發生，可能與多種病理生理的機轉有關，包括膽鹽與乳酸的吸收不良，腸道菌落的不平衡與腸蠕動方式的改變等，皆有關係。目前，急性放射線腸炎表現的腹瀉、腸絞痛等症狀，仍以類鴉片藥物如 loperamide 抑制腸蠕動，也可使用膽（酸）鹽的吸附劑，降低膽酸性腸病的程

度，然皆為症狀治療，尚無針對其發生的機轉，由改善腸機能的方面出發，而能有明確改善的方法。

綜合人蔘、白朮等十一味藥物而成的蔘苓白朮散，是中醫治療腹瀉的首選藥物之一，動物研究及臨床報導皆顯示其可以解除腸管痙攣，增加腸管對水和氯離子的吸收，可用於治療慢性腹瀉。而動物研究也顯示麩胺，一種維持黏膜生長及功能的胺基酸，可以保護胃腸黏膜免於受到化學治療及放射線治療的傷害。初步的人體試驗似乎也有相同的效果。由於放射線治療引起的腹瀉及腸絞痛等，是腸部及骨盆腔放射線治療相當常見的症狀，部分的化學治療亦可能使症狀更為明顯。目前並無適當的方法可以預防或降低此一症狀，因此我們進行了上述的研究。

目前為止，數個臨床試驗顯示麩胺可以有效的降低放射線或化學治療引起的口腔及腸道的副作用，惟最近 *Journal of clinical oncology* 的一篇報告則顯示，麩胺並無預防或降低放射線治療所引起的腹瀉情形[25]，其所使用的劑量為每天 8 公克，與本研究使用的劑量類似。

為何研究的結果並不一致，可能的原因包括藥物使用的劑量不同。目前為止，並沒有關於使用藥物與治療效果關係的研究。然而，在根治性放射線治療的情況下，有可能需要藉由更高劑量的麩胺才可以維持腸道黏膜的完整。Hall 等學者曾指出在某些情形下，需要每天 20 至 40 公克的麩胺才足以維持身體的需要。蔘苓白朮散的劑量，也可能需要再提高。然而，病患是否接受長期服用更高劑量的藥物，也需再進一步的研究。

是否在放射線治療前一週，就開始使用預防性藥物，可以提高對腸道黏膜的保護效果？Daniele 等學者是在治療前 5 天即開始使用麩胺，得到正面的結果[26]。然而同樣的結果，市否也可以在接受合併放射線及化學治療的病患呈現，有待進一步的研究。本研究中，接受蔘苓白朮散的病患，其體重的下降較其他組別為低，但由於病患體重下降的差異頗大，因此統計上無法顯示有意義的結果。

伍、結論與建議

在本研究使用的麩胺及蔘苓白朮散的劑量下，我們發現病患對研究藥物的接受性高，研究藥物的使用，並無可觀察到的副作用。然而藥物的使用並沒有達到預期的，蔘苓白朮散或麩胺可以預防或降低接受同時合併放射線及化學治療所引起的腹瀉情形。經由劑量或使用時程的調整是否可以有效的達到預防效果，有待進一步的研究。

陸、參考文獻

1. Whitney CW, Sause W, Bundy BN, Malfetano JH, Hannigan EV, Fowler WC, Jr., Clarke-Pearson DL, Liao SY: Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 17:1339-1348, 1999
2. Eifel PJ: Concurrent chemotherapy and radiation: a major advance for women with cervical cancer. *J Clin Oncol* 17:1334-1335, 1999
3. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, Thigpen JT, Deppe G, Maiman MA, Clarke-Pearson DL, Insalaco S: Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 340:1144-1153, 1999
4. Morris M, Eifel PJ, Lu J, Grigsby PW, Levenback C, Stevens RE, Rotman M, Gershenson DM, Mutch DG: Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 340:1137-1143, 1999
5. Classen J, Belka C, Paulsen F, Budach W, Hoffmann W, Bamberg M: Radiation-induced gastrointestinal toxicity. Pathophysiology, approaches to treatment and prophylaxis. *Strahlenther Onkol* 174 Suppl 3:82-4.:82-84, 1998
6. MacNaughton WK: Review article: new insights into the pathogenesis of radiation-induced intestinal dysfunction. *Aliment Pharmacol Ther* 2000 May ;14

- (5): 523 -8 14:523-528,
7. Bismar MM, Sinicrope FA: Radiation enteritis. *Curr Gastroenterol Rep* 4:361-365, 2002
 8. Miller AR, Martenson JA, Nelson H, Schleck CD, Ilstrup DM, Gunderson LL, Donohue JH: The incidence and clinical consequences of treatment-related bowel injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 43:817-825, 1999
 9. Arlow FL, Dekovich AA, Priest RJ, Beher WT: Bile acid-mediated postcholecystectomy diarrhea. *Arch Intern Med* 147:1327-1329, 1987
 10. Berk RN, Seay DG: Cholerheic enteropathy as a cause of diarrhea and death in radiation enteritis and its prevention with cholestyramine. *Radiology* 104:153-156, 1972
 11. Hall JC, Heel K, McCauley R: Glutamine. *Br J Surg* 83:305-312, 1996
 12. Klimberg VS, McClellan JL: Claude H. Organ, Jr. Honorary Lectureship. Glutamine, cancer, and its therapy. *Am J Surg* 172:418-424, 1996
 13. Jensen JC, Schaefer R, Nwokedi E, Bevans DW, III, Baker ML, Pappas AA, Westbrook KC, Klimberg VS: Prevention of chronic radiation enteropathy by dietary glutamine. *Ann Surg Oncol* 1:157-163, 1994
 14. Klimberg VS, Salloum RM, Kasper M, Plumley DA, Dolson DJ, Hautamaki RD, Mendenhall WR, Bova FC, Bland KI, Copeland EM, III, .: Oral glutamine accelerates healing of the small intestine and improves outcome after whole abdominal radiation. *Arch Surg* 125:1040-1045, 1990
 15. Souba WW, Klimberg VS, Copeland EM, III: Glutamine nutrition in the management of radiation enteritis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 14:106S-108S, 1990
 16. Klimberg VS, Souba WW, Dolson DJ, Salloum RM, Hautamaki RD, Plumley DA, Mendenhall WM, Bova FJ, Khan SR, Hackett RL, .: Prophylactic glutamine protects the intestinal mucosa from radiation injury. *Cancer* 66:62-68, 1990
 17. 劉浩江. 參苓白朮散加減治療慢性腹瀉 56 例. *湖北中醫雜誌* 3, 19. 1986.

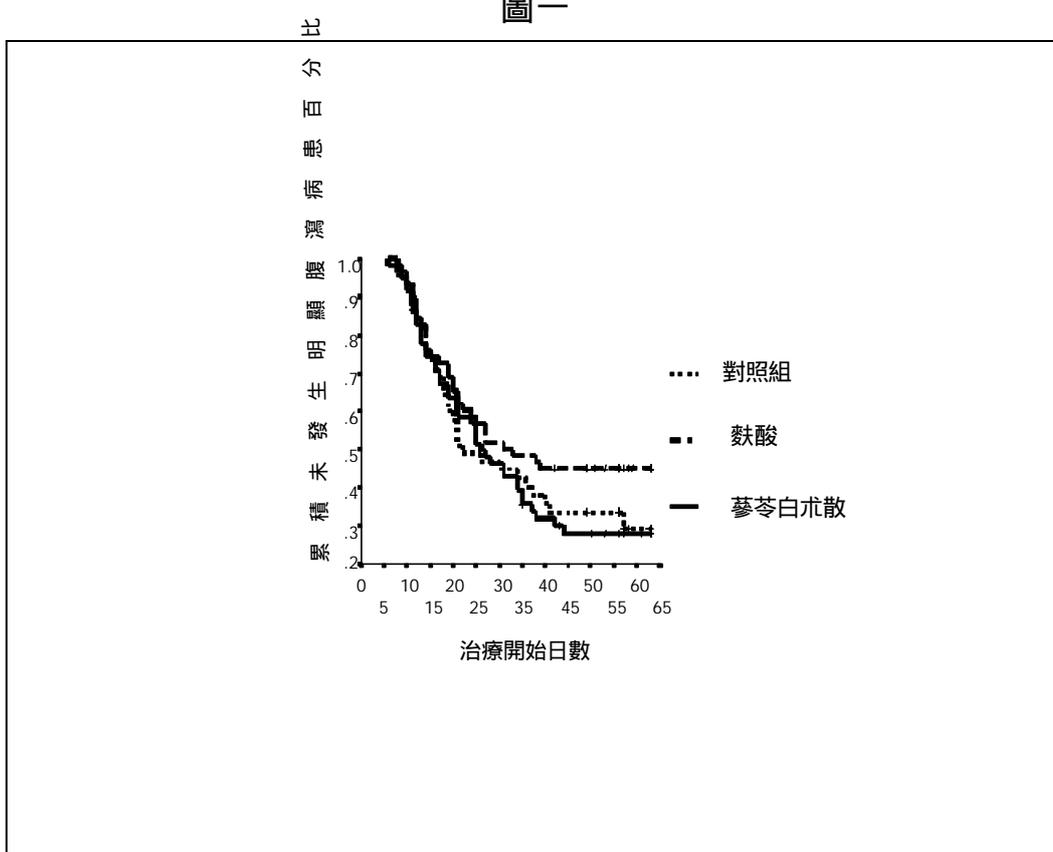
18. 李秀芝, 等 參苓白朮散治療化療中胃腸道毒反應的臨床觀察 貴州醫藥, 1986, 9(3): 7
19. { 劉維新 參苓白朮散補氣健脾的初步探討 中成藥研究, 1982(4): 25 }
清 汪昂, 醫方集解, 昭人出版社
20. Lanciano R: Optimizing radiation treatment for cervical cancer. *Surg Clin North Am* 81:859-870, 2001
21. Barton DP, Butler-Manuel S, Buttery LD, A'Hern R, Polak JM: Radical hysterectomy for early stage cervical cancer and resulting morbidity. *Gynecol Oncol* 82:410-411, 2001
22. Barillot I, Horiot JC, Maingon P, Truc G, Chaplain G, Comte J, Brenier JP: Impact on treatment outcome and late effects of customized treatment planning in cervix carcinomas: baseline results to compare new strategies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48:189-200, 2000
23. Bye A, Trope C, Loge JH, Hjernstad M, Kaasa S: Health-related quality of life and occurrence of intestinal side effects after pelvic radiotherapy--evaluation of long-term effects of diagnosis and treatment. *Acta Oncol* 39:173-180, 2000
24. Klee M, Thranov I, Machin PD: The patients' perspective on physical symptoms after radiotherapy for cervical cancer. *Gynecol Oncol* 76:14-23, 2000
25. Kozelsky TF, Meyers GE, Sloan JA, Shanahan TG, Dick SJ, Moore RL, Engeler GP, Frank AR, McKone TK, Urias RE, Pilepich MV, Novotny PJ, Martenson JA: Phase III double-blind study of glutamine versus placebo for the prevention of acute diarrhea in patients receiving pelvic radiation therapy. *J Clin Oncol* 21:1669-1674, 2003
26. Daniele B, Perrone F, Gallo C, Pignata S, De Martino S, De Vivo R, Barletta E, Tambaro R, Abbiati R, D'Agostino L: Oral glutamine in the prevention of fluorouracil induced intestinal toxicity: a double blind, placebo controlled, randomised trial. *Gut* 48:28-33, 2001

柒、圖、表

表 1 病患基本資料

項 目	參苓白朮散 (n = 62)		麩酸 (n = 58)		對照 (N = 61)	
	個數	百分比	個數	百分比	個數	百分比
年齡						
中數	55.5		51.1		55.6	
範圍	33-93		25-83		37-82	
身高(公分), 平均值 ± 標準差	153.4 ± 6.1		153.8 ± 6.8		153.9 ± 6.8	
體重(公斤), 平均值 ± 標準差	57.5 ± 8.5		56.5 ± 10.4		55.5 ± 7.6	
國際婦產科聯盟分期						
I	8	12.9	6	10.3	8	13.1
II	38	61.3	39	67.2	38	62.3
III	11	17.7	9	15.5	12	19.7
IV	5	8.1	4	6.9	3	4.9
病理						
扁平細胞癌	57	91.9	53	91.4	53	86.9
腺癌	3	4.8	2	3.5	2	3.3
扁平腺癌	2	3.3	3	5.2	4	6.6
遠距放射治療範圍						
全骨盆腔	47	76	42	72	46	75
全骨盆腔合併腹部主動脈旁淋巴腺	15	24	16	28	15	25
同時合併順鉑治療	55	89	50	86	53	87
治療期間, 天						
中數	58		58		57	
範圍	40-81		39-76		40-90	

圖一



圖二

