

編號：CCMP89-RD-106

甘露飲對鼻咽癌以放射線治療後所引起副作用之療效評估

Mucositis and dry mouth due to NPC radiotherapy treated by Chinese herb Gan-Lu-Yin

財團法人長庚紀念醫院

林宜信

摘 要

本研究計劃全程二年 (89.11.1~90.12.31) 預定納入 180 個病案，納入對象為罹患鼻咽癌經放射線治療結束後一年以上之患者，預計有效案例至少 150 個。本研究設計分為三組：D₁ 係為現行臨床標準原典劑量組；D₂ 為現行臨床標準原典劑量加倍組及 Placebo 組。本研究旨在瞭解甘露飲能否改善放射線治療鼻咽癌後引起之急性副作用，以及在 D₁，D₂ 及 Placebo 三組間之差異。

自 89.1.1~90.4.30) 已有 175 位病患納入此試驗，病患其背景統計如下：(一) 繼續接受試驗中之病患計 138 名，男性有 103 位、女性 35 位。(二) 138 名病患之年齡層分佈為：10~20 歲 1 人；21~30 歲 5 人；31~40 歲 22 人；41~50 歲 52 人；51~60 歲 30 人；61~70 歲 21 人；71~80 歲 7 人。(三) 有 37 位納入者因故退出：其中 5 人因沒空或路途遙遠；4 位因復發或轉移；18 位因感覺不適 (腹瀉、胃不舒服、頭暈等)；4 位因感覺無效而退出。目前繼續在服藥中的病患共計 138 位 (其中 89 人實驗療程已結束)，研究繼續進行中，估計若自 90 年 5 月起以每月再納入 5-7 個新案例之進度，研究應可如期順利完成。

由於本研究為期兩年並為隨機雙盲之臨床試驗，故不宜中途解碼；本年度即以 89 位完成者加以統計（不分組），其結果顯示：上述病患在服藥（甘露飲或安慰劑）前後在口腔黏膜受損、唾液減少等方面得到改善，並具統計上意義。在生活品質各項指標中，則在生理健康、情緒穩定、進食固體食物及喜好食物、口乾、呼吸困難方面獲得改善，且皆具有統計上的意義。

關鍵詞：鼻咽癌、Mucositis、甘露飲、放射線、中醫藥

Chang Gung Memorial Hospital

Lin, I Hsin

Abstract

Nasopharyngeal carcinoma (NPC) is one of the ten leading cancer in Taiwan. Currently, radiotherapy is the best method to treat NPC. But it may induce some acute or late complications such as mucositis or dry mouth which may bother patients and further interrupt the course of treatment. Unfortunately, there is no better treatment to relieve the complications of radiotherapy.

Our previous studies (CCMP87-RD-038&CCMP88-RD-009) have indicated that Chinese herb may have effects for complication of NPC radiotherapy. In the present randomized and double blind study (2000-1-1~2001-12-31), we plan to treat complications of post-radiotherapy NPC patients with Chinese herb medication (Gan-Lu-Yi), the complications were including mucositis and dry mouth due to radiotherapy. One hundred and seventy-five patients including 89 effective cases have been studied in the first year (2000-1-1~2001-4-30). Total 180 NPC patients including 150 cases of this program will be finished within 2 years period. The including criteria are NPC patients post radiation above one year.

About 175 cases were divided to 3 groups. Group 1: about 59 NPC patients

accepted with placebo only after radiotherapy; Group 2: about 58 NPC patients treated with Chinese herb (Gan-Lu-Yi) after radiotherapy, the dosage is D_1 (the standard dosage by text book) ; Group 3: about 58 NPC patients treated with Chinese herb(Gan-Lu-Yi) after radiotherapy, the dosage is D_2 (double dose of D_1). Because this study is double blind randomized phase II/III trial .So the final result will be showed until 180 cases were enclosed on 2001-12-31.

From this study we want to compare the effect of placebo with different dosage of Chinese herb. We want to find out whether Chinese herb (Gan-Lu-Yi) could serve as treatment for complication of NPC radiotherapy. In addition, we want to understand the dose- ration effect and toxicity of Gan-Lu-Yi. These studies may also serve as a good base for further continuous studies.

Keywords : Chinese Herb Medicine, Gan-Lu-Yin, Nasopharyngeal carcinoma (NPC) , Mucositis, radiotherapy

壹、前言

「鼻咽」是現代醫學的解剖名詞。古時候《內經》提出的「頄頄」一詞，相當於現代醫學的鼻咽部。中醫傳統醫學認為「鼻咽癌」的病位在頄頄，屬「失榮」範疇⁽¹⁾。因為本病後期，面容憔悴，形體消瘦，狀如數木失去榮華活力，枝枯皮焦，故名「失榮」⁽²⁾。

鼻咽癌好發於 45~55 歲得男性，為台灣最常見之頭頸部腫瘤，亦是癌症十大死因之一⁽³⁾。因此如何能對鼻咽癌有更好的控制率是台灣醫療上重要之課題。放射線治療是公認鼻咽癌治療的首選方法，早期治療的控制率可達到 80~90%，晚期腫瘤的控制率卻只有 40~50%而已。分次的放射治療，雖可增加 15~20%的腫瘤控制率，病人卻得付出較嚴重急性輻射傷害的代價。^{(4) (5)}

Mucositis 粘膜發炎是鼻咽癌放射線治療後常見的併發症。文獻顯示有 1/3 鼻咽癌的患者在接受放射線治療一週後，口腔黏膜有紅 (erythema)、腫 (edema) 痛 (pain) 的症狀出現，放射線治療 3 週後，口腔黏膜損傷甚至潰

瘍 (ulcer) 影響患者平日的進食吞嚥、說話及睡眠之品質，致使有些患者放棄放射線治療，殊為可惜。或是病人雖勉強接受放射線治療的計劃，卻不免影響其生活品質⁽⁵⁾。

中醫方劑「甘露飲」具養陰潤肺的功效，臨床上則曾被用於治療口腔炎、口腔潰瘍及咽喉炎等陰虛有熱的症候⁽⁶⁾。至於運用於防治鼻咽癌患者，在接受放射線治療後所造成之口腔黏膜炎 (Mucositis) 等症，則未見正式報告。為此我們曾進行「中醫藥配合放射治療對鼻咽癌患者療效之相關研究」(CCMP88-RD-009)；結果發現：中醫方劑「甘露飲」(依宋，太平惠民和劑局方之原典劑量) 有助於緩解放射線治療鼻咽癌引起喉瘡，體重減輕，唾液乾燥之副作用，其中以減輕口腔黏膜受損最為明顯。

本研究計劃全程二年 (89.11.1~90.12.31) 預定納入 180 個病案，納入對象為罹患鼻咽癌經放射線治療結束後一年以上之患者，預計有效案例至少 150 個。研究分三組：D₁ 係為現行臨床標準原典劑量組；D₂ 為現行臨床標準原典劑量加倍組及 Placebo 組，本研究旨在瞭解甘露飲對於放射線治療鼻咽癌後引起之急性副作用在 D₁，D₂ 及 Placebo 三組間之差異。

貳、材料與方法

一、病人選擇

1. 經過病理組織切片證實為鼻咽癌患者。
2. 以世界衛生組織 (WHO) 認定之鼻咽上皮所發生的癌，包括鱗狀細胞癌 - 角質化或未角質化及未分化細胞癌
3. 凡要接受根治型放射治療 (鼻咽放射劑量超過 60 葛雷者)。
4. 選擇第一期到第四期的鼻咽癌患者。排除有遠端轉移的病人，
5. 曾接受放射線治療一年以上者。
6. 曾接受放射線治療及接受化學治療者，一年以上【註：雖亦納入但將予以分層統計。】

二、放射線治療前西醫的評估

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，描述鼻咽腫瘤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)EB 病毒抗原及抗體(4)鼻咽、顱底及頸部的磁震造影或電腦斷層(5)骨骼核醫掃描(6)肝臟超音波。

三、放射治療方案

1.放射治療之照射劑量、分次及時間

放射治療先用 6 百萬電子伏特的 X 光提供放射線來源，病人接受一日 1-2 次的放射治療。劑量為鼻咽部 68 至 72.3 葛雷，頸部淋巴結轉移處 70-75 葛雷，對於潛伏的淋巴結轉移處則給予 60 葛雷之預防照射。若有一日兩次的同部位照射，其間隔的時間必須在間隔 6 個小時以上，整個的放射治療時間約在 7 至 9 周內完成。

四、研究用藥甘露飲及對照劑（Placebo）之製備

1.甘露飲的組成：依原典記載包括生地黃 熟地黃 茵陳 黃芩 枳殼(炒) 枇杷葉 石斛 炙甘草 天冬、麥冬各 2g，共十味藥物組成，製成濃縮浸膏約 3g（註：本劑量簡稱 D1）。

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

3.經上述程序後，並將藥品以鋁箔包裝製裝入。

五、甘露飲及對照劑之服用方式

原則上，上述鋁箔包裝之藥品，請患者於飯後服用，每天 3 次，每次服用 1 包，研究流程如（附表一）。

六、研究設計及分組情形

本研究重點為甘露飲對於放射線療程結束後副作用之療效評估

(一)研究時間：本年度從 89 年 1 月 1 日至 90 年 4 月 30 日（註：全計畫從 89 年 1 月 1 日至 90 年 12 月 31 日）

(二)研究步驟：

- 1.將 180 位納入研究的鼻咽癌患者隨機分為三組（流程如附件）
 - (1)對照組：放射線治療結束後 1 年以上，以對照劑（Placebo）治療四個月，預計完成至少 50 例有效病案。
 - (2)病例 D₁組：放射線治療結束 1 年以上，以甘露飲（D₁）治療三個月後，繼續以安慰劑治療 6 週；預計完成至少 50 例有效病案。
 - (3)病例 D₂組：放射線治療結束 1 年以上，以甘露飲（D₂）治療三個月後，繼續以安慰劑治療 6 週；預計完成至少 50 例有效病案。
- 2.納入條件鼻咽癌患者經放射線治療結束 1 年以上在本院追蹤之患者，統計時則可依 3 年，6 年及 10 年以上者加以分層統計。
- 3.將鼻咽癌患者於治療開始及治療期間，詢問及記錄病人之主觀反應，例如：嘔心、腹瀉等，藉以了解可能的藥物急性毒性。並於治療期間之第 0，1，5，12 及 18 週之回診時，記錄 NPC 患者接受放射線治療之副作用（例如 Mucositis、口腔黏膜發炎、喉瘡、唾液乾燥程度、耳朵、皮膚和體重減輕等）之改善情形。並於第 0，6，12 及 18 週回診時，記錄 Fact-H&N 評量表之變化情形。

七、受試者同意書

關於試驗方法、程序、病患權利義務及須配合處，中醫部主治醫師會向患者說明，若患者同意者則簽立「受試者同意書」（如附表一，略），該表經長庚 IRB 審查通過。

八、隨機雙盲

由統計專家許光宏教授針對本研究所進行之隨機雙盲之臨床試驗，進行相關設計，另根據研究設計之原理，將不在研究中途解開分組之設定。除非在研究中發現不當之健康危害時，才會考慮解碼中止實驗。由於本研究第一年（89.1.1~89.12.30）並無上述情況，考量若於途中解碼分析後，接著進行之研究恐有不獨立觀察之虞，有違雙盲程序之基本精神，故本年度僅就相關背景資料進行統計分析提出第一年成果報告。

九、療效評量

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 Mucositis 反應的嚴重性則按美國放射治療研究群 (RTOG) 的分級方法。從 (沒有變化) 至 5 (潰瘍出血或壞死), 詳細的分級方法如下表。另外也做每周體重變化的記錄。

Table EORTC/RTOG mucosal reaction scoring criteria

Mucous membrane

0	No change over base line
I	Injection; mild pain not requiring analgesics
II	Patchy mucositis which may produce an inflammatory serosanguinous discharge; may experience moderate pain requiring analgesics
III	Confluent fibrinous mucositis; may include severe pain requiring narcotics
IV	Ulceration, haemorrhage or necrosis

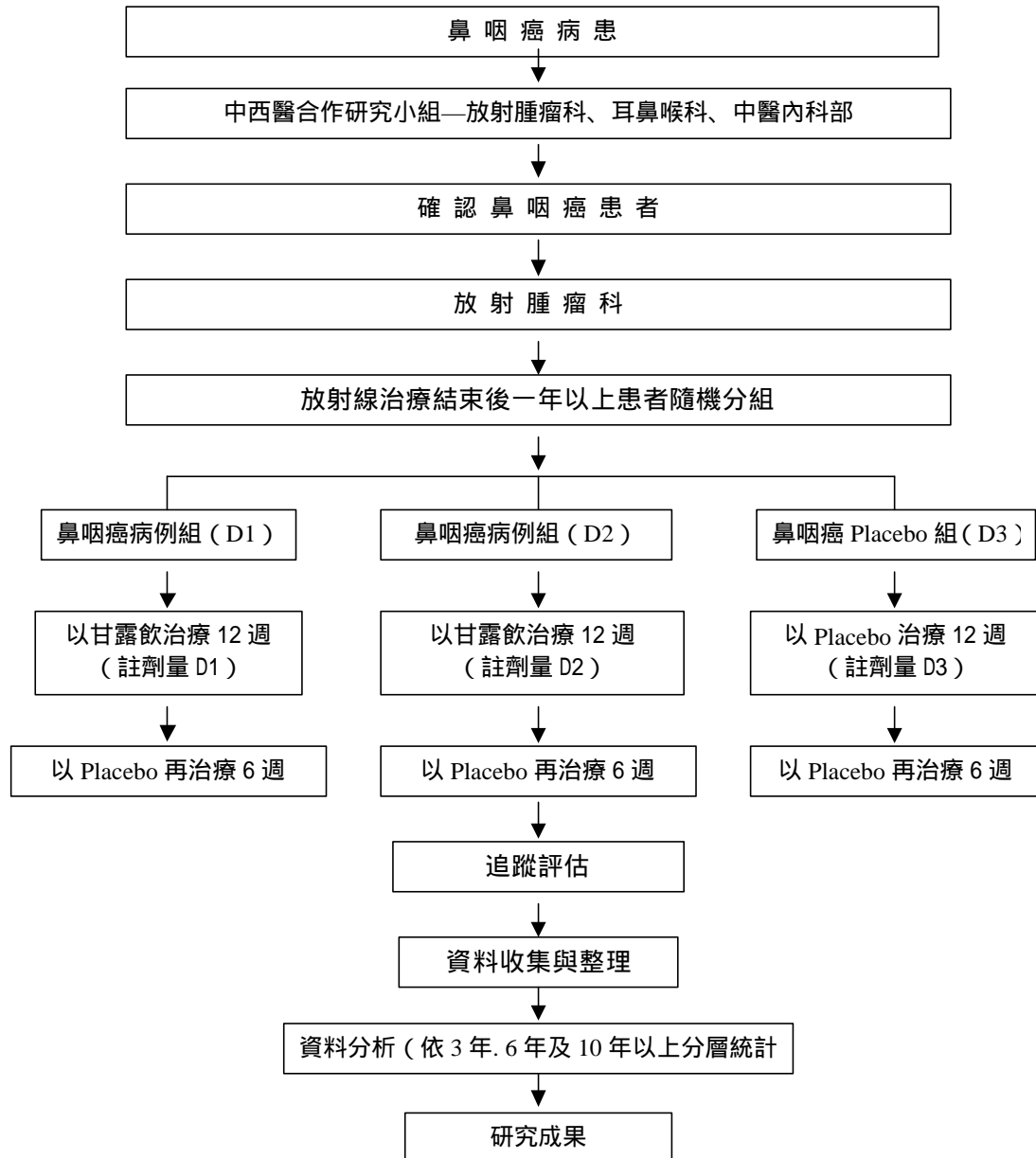
2. 依據 FACT-H&N (第四版) 設計問卷 (如附件)

十、統計方法：

1. 為強化本研究資料的統計與分析, 已邀請長庚大學統計相關專家許光宏博士加入作為協同主持人。
2. 本研究之資料的管理說明如下: 將以 Microsoft Excel 及 database 程式進行。統計分析將分描述性的統計, 資料將以點圖表達, 主要結果變項與時間之關係, 連續變項之統計單變項分析, 將以變異數分析 (ANOVA) 法進行之, 本項研究將視資料分配情形, 以無母數之法分析。而類別變項之單變項處理, 將進一步以對比值 (Odds Ratio) 表達其相關強度, 而以 X^2 test 或 Haeszel X^2 test 檢其統計上之顯著性。連續變項之重覆測量趨勢, 則以 repeated measures ANOVA 進行之, 以茲控制住各相關變項後檢定實驗之有效性評估。進一步之分層分析將有利於判別因子與實驗組別間之干擾作用與交互作用關係。統計之顯著性則定義為 $P < 0.05$; 而統計軟體則以 SAS 進行之。

本研究流程圖

「甘露飲」對於放射線治療鼻咽癌療程後引起之急性副作用
(Mucositis) 在 D1、D2 及 Placebo 三者間之差異



【註 1】甘露飲的組成：生地黃、熟地黃、茵陳、黃芩、枳殼（炒）、枇杷葉、石斛、炙甘草、天冬、麥冬各 2g，共十味藥物組成，製成濃縮浸膏約 3g（本劑量簡稱 D1）。上述所有藥材將委託專家加以鑒定，並交 GMP 藥廠製造成甘露飲濃縮浸膏處理成極細顆粒劑型，再裝入鋁薄包裝袋。

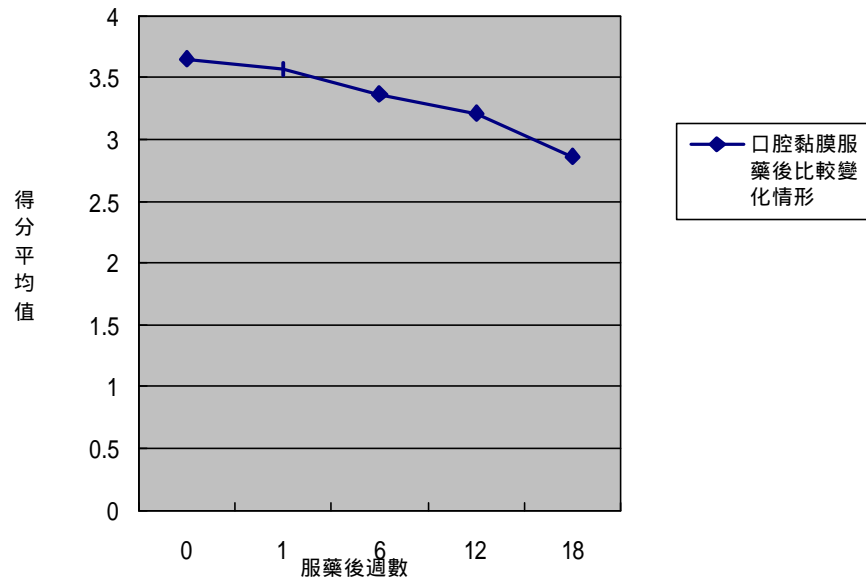
【註 2】關於 D2 劑量為上述劑量之兩倍。

【註 3】關於 Placebo 之製備，亦交由上述相同藥廠精製類似體積、色澤之極細顆粒並同樣裝入鋁薄包裝袋。

參、結果

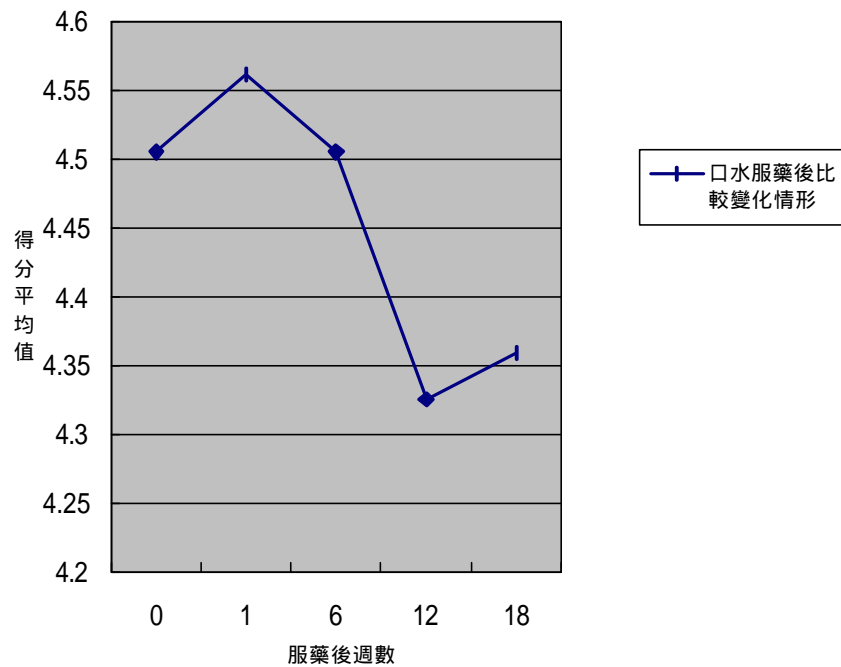
- (一)本研究業經長庚 IRB 審查通過同意施行（如附件）
- (二)已完成「同意書」之設計並經 IRB 確定
- (三)本研究截至 90 年 4 月 30 日止，已有 175 位病患納入此臨床試驗其中有 89 位臨床試驗已結束，有 37 位因故退出（註：其中 5 人因沒空、路途遙遠，4 位因復發、轉移，18 位因感覺不適，10 位因感覺無效而退出），目前繼續在服藥中的有 138 位。研究繼續進行中，大致每月可納入 3-5 個新案例。
- (四)該 138 位繼續接受臨床試驗之病患，男生有 103 位、女生 35 位。
- (五)該 138 位繼續接受實驗之病患，年齡層分佈為：
- | | | | |
|-------|------|-------|------|
| 10~20 | 1 人 | 21~30 | 5 人 |
| 31~40 | 22 人 | 41~50 | 52 人 |
| 51~60 | 30 人 | 61~70 | 21 人 |
| 71~80 | 7 人 | | |
- (六)Mucositis 反應嚴重性療評量（RTOG 分級法）結果如下：
- 1.關於服藥後口腔黏膜受損情形如圖 1
 - 2.關於服藥後口水減少情形如圖 2
- (七)生活品質評量依據 FACT-H&N（第四版）結果如下：
- 1.關於生理健康狀況如圖 3
 - 2.關於情緒穩定狀況如圖 4
 - 3.關於我能夠吃我愛吃的食物如圖 5
 - 4.關於我覺得口乾如圖 6
 - 5.關於我呼吸有困難如圖 7
 - 6.關於我能吸香菸或煙草產品如圖 8
 - 7.關於我能吃固體食物如圖 9

圖1. 服藥後口腔黏膜受損情形



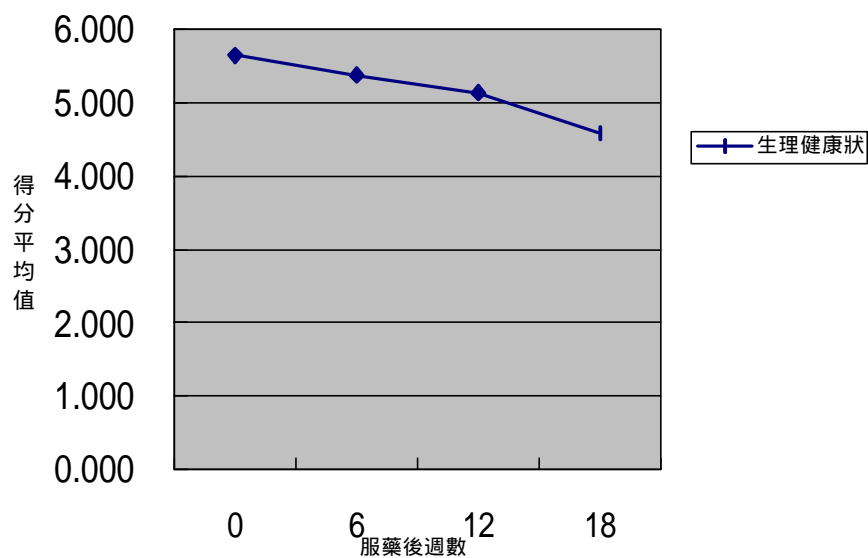
註:依ANOVA比較各次問卷得分之差異, $P=0.0001<0.05$ 為有顯著意義.

圖2. 服藥後口水減少情形



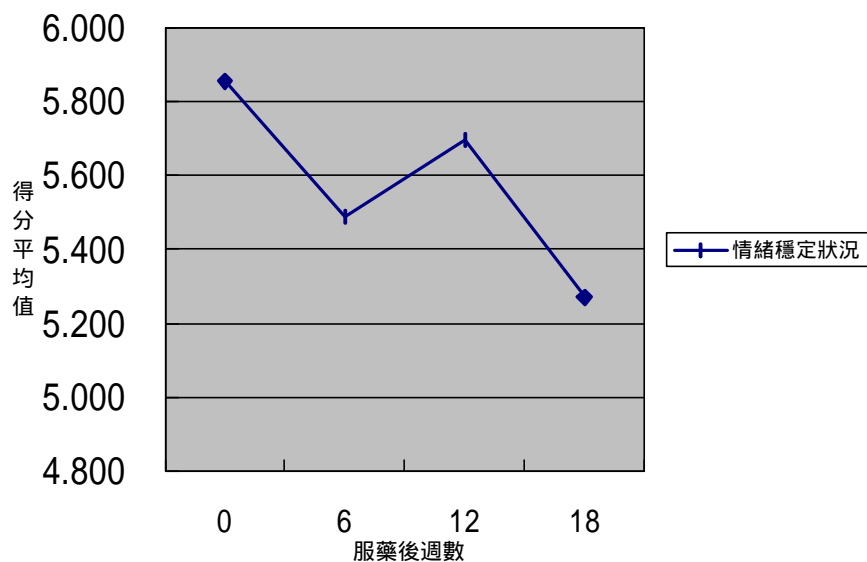
註:依ANOVA比較各次問卷得分之差異, $P=0.0083<0.05$ 為有顯著意義.

圖3.生理健康狀況



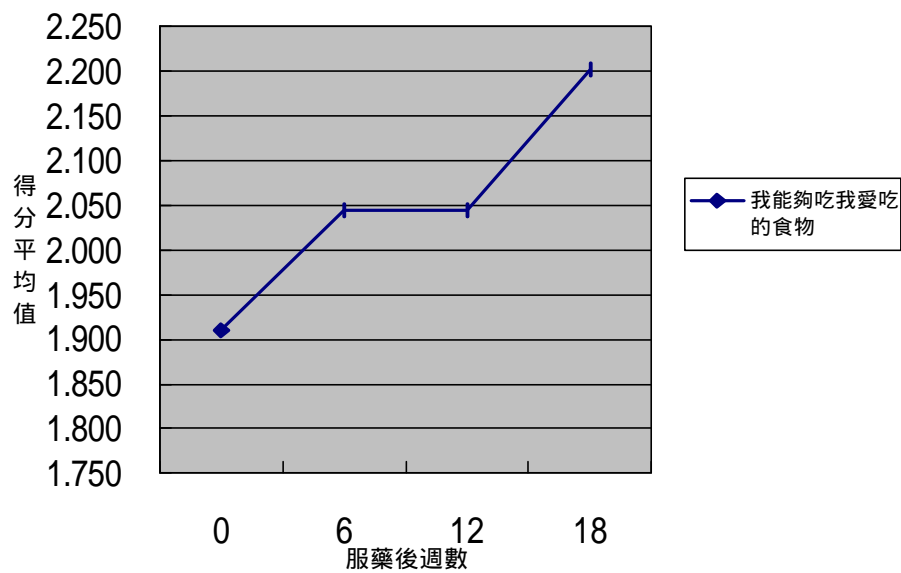
註:依ANOVA比較各次問卷得分之差異, $P=0.0011<0.05$ 為有顯著意義。

圖4.情緒穩定狀況



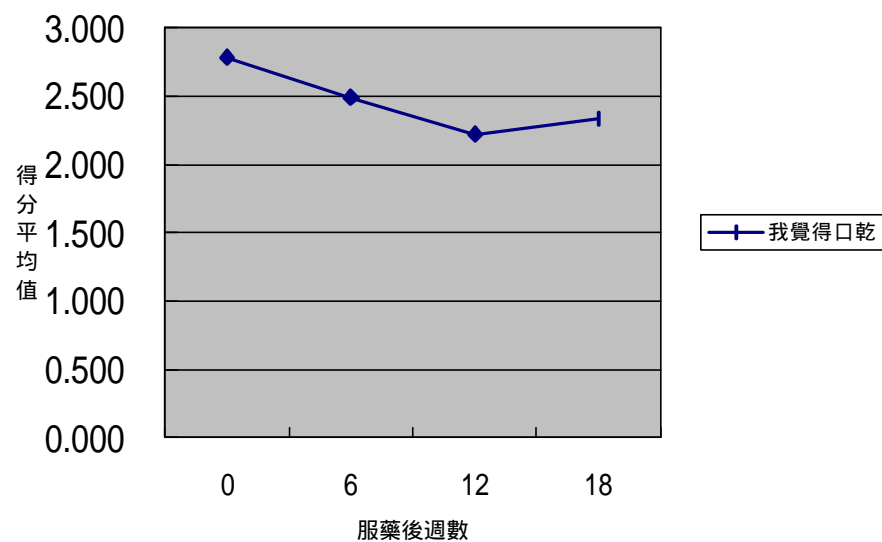
註:依ANOVA比較各次問卷得分之差異, $P=0.0477<0.05$ 為有顯著意義。

圖5.我能夠吃我愛吃的食物



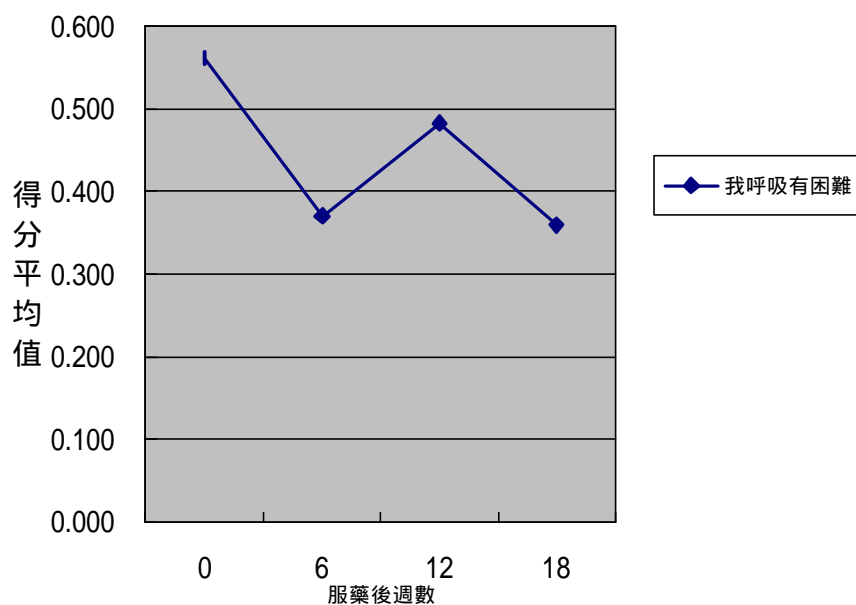
註:依ANOVA比較各次問卷得分之差異, $P=0.0339<0.05$ 為有顯著意義

圖6.我覺得口乾



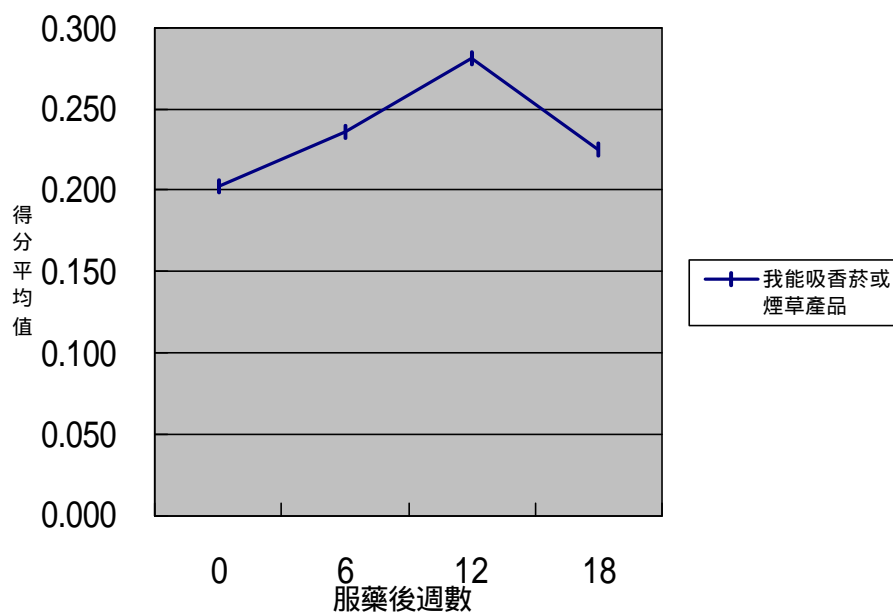
註:依ANOVA比較各次問卷得分之差異, $P=0.0001<0.05$ 為有顯著意義

圖7.我呼吸有困難

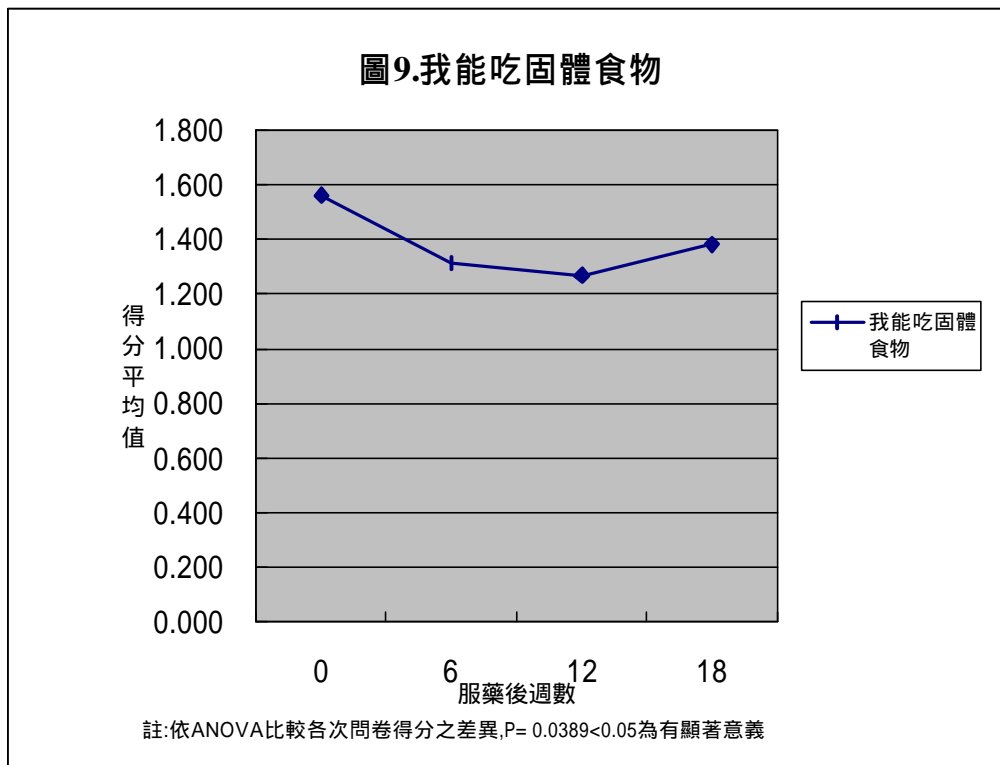


註:依ANOVA比較各次問卷得分之差異, $P=0.0005<0.05$ 為有顯著意義

圖8.我能吸香菸或煙草產品



註:依ANOVA比較各次問卷得分之差異, $P=0.0486<0.05$ 為有顯著意義



肆、討論

就機理而言：中醫藥輔助鼻咽癌放射治療的途徑，可透過(一)增加放射敏感性(二)預防放射治療副作用及遠期後遺症(三)提高機體免疫機能，延長患者生存期(四)改善患者生活品質，進行中西醫結合的治療⁽⁷⁾。以鼻咽癌患者接受放射線治療造成的 Mucositis 黏膜發炎而言，1989 年大陸陳家俊曾以青黛散調冰片塗敷患者口腔黏膜潰瘍處，取得不錯的療效⁽⁸⁾。1997 年張青等進行「鼻咽癌放療配合中藥治療與單純放療的療效比較」，發現前者可緩解口腔黏膜糜爛、潰瘍、齒齦紅腫之急性反應⁽⁹⁾。由於中醫辨證認為放射線治療會灼傷人體的津液，所以養陰生津之品如生地、玄參、麥冬、蘆根、天花粉、石斛、女貞子、旱蓮草、天冬等，可預防或緩解放射線治療之副作用⁽⁷⁾。石學敏則認為「益氣養營」是治療失榮（即鼻咽癌）內主要方法之一⁽²⁾。1993 年陶正德等進行「益氣養陰分防治鼻咽癌放療中咽部黏膜反應的療效觀察」發現「益氣養陰方」可防止放射線治療造成的進一步損傷，以及陰虛津虧熱蘊之證，並使咽部黏膜之損傷程

度得以減輕⁽¹⁰⁾。

中醫方劑「甘露飲」具養陰潤肺的功效，臨床上則曾被用於治療口腔炎、口腔潰瘍、咽喉炎等陰虛有熱的症候。至於運用於防治鼻咽癌患者在接受放射線治療後所造成之口腔黏膜炎（Mucositis）等症，則未見正式報告。為此我們曾進行「中醫藥配合放射治療對鼻咽癌患者療效之相關研究」（CCMP88-RD-009）；結果發現：中醫方劑「甘露飲」（依宋，太平惠民和劑局方之原典劑量）有助於緩解放射線治療鼻咽癌引起喉瘡，體重減輕，唾液乾燥之副作用，其中以減輕口腔黏膜受損最為明顯⁽¹¹⁾。

本研究計劃全程二年（89.11.1~90.12.31）預定納入 180 個病案，納入對象為罹患鼻咽癌經放射線治療結束後一年以上之患者，預計有效案例至少 150 個。研究分三組：D₁ 係為現行臨床標準原典劑量組；D₂ 為現行臨床標準原典劑量加倍組及 Placebo 組，本研究旨在瞭解甘露飲對於放射線治療鼻咽癌後引起之急性副作用在 D₁，D₂ 及 Placebo 三組間之差異。

本研究係採隨機且雙盲之介於第二期至第三期間之臨床試驗，其評估量表根據國際通用標準確成認較具公信力。而此工作過程對長庚醫院中、西醫部門及研究團隊而言，都是一個寶貴之經驗，亦將成為未來繼續合作研究之重要基石。此一嚴謹之中醫藥研究模式，對於其它機構有意進行臨床試驗者，也具有參考價值。

本年度針對「甘露飲」針對鼻咽癌以放射線治療後，所引起口乾和口腔黏膜炎（Mucositis），所進行嚴謹之隨機雙盲臨床療效評估，已取得長庚醫院 IRB 之同意，且向衛生署報備。並依嚴謹步驟及評估量表，了解以「甘露飲」針對鼻咽癌以放射線治療後，所引起口乾和口腔黏膜炎（Mucositis），其「甘露飲」之劑量與療效間之關聯性（Dose-ratio effect）。做為將來實際臨床輔助治療之應用參考。本研究計劃全程二年預定研究 180 個以上病案，其中有效案例至少 150 個；89 年度預已收集 120 個案例，迄 90-4-30 止納入 175 例（繼續進行試驗者有 138 位，有完整案例 89 例），已達成年度目標且超出進度。預計迄 90.12.31 前應可順利完成研究。

本研究預期將達到如下結果：中醫方劑「甘露飲」可以減少患者因

放射線治療後造 Mucositis、口腔黏膜紅腫痛苦甚至潰瘍的後遺症之延續及其嚴重度。改善患者進食吞嚥的品質。期望鼻咽癌患者不因口乾舌燥等副作用，影響生活品質。從圖 1 至圖 9 結果顯示：由於本研究為期兩年並為隨機雙盲之臨床試驗，故不宜中途解碼；本年度即以 89 位完成者加以統計（不分組），其結果顯示：上述病患在服藥前後（甘露飲或安慰劑）在口腔黏膜受損、唾液減少、體重減輕等方面得到改善，並具統計上意義。在生活品質各項指標中，則在生理健康、情緒穩定、進食固體食物及專好食物、口乾、呼吸困難方面獲得改善，皆具有統計上的意義。

關於是否中途解碼問題，經 PI 會議，接受統計專家許光宏教授之意見：「從研究設計之角度來看，實不宜在研究中途解開分組之設定，通常在於研究中發現不當之健康危害時，則解碼中止實驗，而本研究若於途中解碼分析後，接著進行之研究恐有不獨立觀察之虞，有違雙盲程序之基本精神。」

因此本年度研究結果僅針對①病人基本資料如年齡、性別及病況等②初步完成率③副作用④圖 1 至圖 9 等項提出「初步報告」，待參與計畫人數超過預計之 180 人以上，再開封進行統計，屆時才能提供完整之結果。

本研究全程計劃總目標設計如下：針對「甘露飲」對鼻咽癌以放射線治療後，所引起口乾和口腔黏膜炎（Mucositis），進行嚴謹之療效評估。了解以「甘露飲」對鼻咽癌以放射線治療後，所引起口乾和口腔黏膜炎（Mucositis），其「甘露飲」之劑量與療效間之關聯性（Dose-ratio effect）。若此關係能確立，將在往後之計劃中在進一步確認最適量之劑量。結合 88 年度『中醫方劑「甘露飲」配合放射線治療鼻咽癌引起口乾和口腔黏膜炎（Mucositis）治療之研究（CCMP88-RD-009）』研究成果與本計劃全程成果，可做為將來實驗臨床輔助治療之應用參考。本研究計劃全程二年，所得成果預計將成為實際臨床輔助治療應用之重要參考。

伍、結論與建議

研究將可順利於 90-12-31 前完成，預期結果顯示：甘露飲具有如下作用。

- 1.減少患者因放射線治療後造成 Mucositis 口腔黏膜紅腫痛苦甚至潰瘍的後遺症之延續及其嚴重度。
- 2.改善患者進食吞嚥的品質。
- 3.期望鼻咽癌患者不因口乾舌燥等副作用，影響生活品質。
- 4.改善生活品質問卷表 FACT-H&N（第四版）所列之多項指標。

研究完成後將建議「甘露飲」可以應用於鼻咽癌患者在接受放射線治療之療程後，用以改善相關副作用。

陸、參考文獻

1. 劉茂才，現代疑難病中醫治療精華，廣東科技出版社，1996 年 10 月，P.728~732。
2. 石學敏，中醫綱目，人民日報出版社，1993 年 12 月，1993 年 12 月，P.2910~2912。
3. 行政院衛生署中華民國 80 年癌症登記報告。
4. 張燕良，鼻咽癌在台灣，台灣醫誌，1992 年 3 月 91 卷附冊一，P.8~18。
5. T.A Makkonen et al. Sucralfate mouth washing in the prevention of radiation-induced mucositis: A placebo-controlled double-blind randomized study. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys 1994 Vol 30, No1:P.177~182。
6. 湯頭歌訣新義，啟業書局，1985 年 3 月出版，P.230
7. 臧朝平，中醫藥配合放療治療鼻咽癌概況，中醫雜誌 1992 年第 33 卷第 11 期:P.54~55。
8. 陳家俊，山西中醫 1989;(4):23。
9. 張青、羅建敏，鼻咽癌放療配合中藥治療與單純放療的療效比較，賞海中醫藥雜誌 1994；(3):P.8~11。
10. 陶正德、田道法，益氣養陰方防治鼻咽癌放療中咽部黏膜反應的療效觀察，湖南中醫藥學院學報 1993；Vol 13(1):P.20~21。
11. 「八十八年度中醫藥委託研究成果討論會議資料」衛生署中醫藥委員

會,1999

12. F.B. Geara et al. Comparison between normal tissue reactions and local tumor control in head and neck cancer patients treated by definite radiotherapy. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 1996 ; Vol 35 , No3:P445~462。
13. S. Mose et al. Can prophylactic application of immunoglobulin decrease radiotherapy-induced oral mucositis ? *Am. J. Clin. Oncol* 1997;20(4):P.407~411。
14. R. L. Foote et al. Randomized trial of a chlorhexidine mouth wash for alleviation of radiation-induced mucositis. *J. of clinical Oncology* 1994;Vol 12(12):P.2630~2633。
15. J. W. Denham et al. Mucosal regeneration during radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology* 1996(41):P.109~118。