

編號：CCMP96-RD-202

# 六君子湯對於非小細胞肺癌病人以 化學治療後其免疫調控基因組表現及 臨床預後之影響

林孟志

高雄長庚醫院

## 摘 要

### 研究目的：

四君子湯有增強機體免疫力的作用。六君子湯已被證實可以改善胃腸，免疫及肺功能。本研究希望評估化療期間服用六君子湯是否可延長存活期，改善腫瘤的反應，改善生活品質，以及評估對化療相關毒性的影響。

### 研究方法：

利用隨機雙盲之臨床研究方法，預定將收集本院40例非小細胞肺癌病人(stag IIIB or IV)，將其隨機分為20例對照組（化療＋安慰劑），20例治療組（化療＋六君子湯）。每組在接受化療治療之間隔，接受六君子湯或安慰劑治療。在治療過程中，一方面觀察病人臨床反應，一方面在進行治療之前、中、後，共三次抽血，進一步利用全人類基因組表現晶片(whole genome assay, Human ref-8 beadchip)之分析方法鑑定出其免疫基因組表現。

### 結果與討論：

因本計畫為多年期之研究計畫，第一年（96年度）主要為準備工作，本研究在96年度主要目標為召開研究前跨領域籌備會議，本計畫於2007年10月31日召開第一次研究前跨領域籌備會議，其決議主要為分配各科人力及主要工作內容並討論由何藥廠製造；其次，與藥廠（目前暫定莊松榮藥廠）討論安慰劑之製作方式，並預估藥劑完成時間約一個月（預計11月底完成）；第三，今年度本研究預計完成全人類組基因晶片之訂製，目前（11月15日）已與Illumina公司討論gene chip之製作，並預估第一批gene chip完成時間約二至三個月（預計12月底完成，估價單如附件）。同時與本院基因體中心討論，開始相關人員操作gene chip之訓練及其分工；第四，本年度預計完成五分之一病例（約6個病例）之收集，目前（11月15日）已完成12個病例收集資料建檔，並有三個病案開始對照組之治療（無六君子湯）。

關鍵詞：非小細胞肺癌、六君子湯、全人類基因組表現

Number:CCMP96-RD-202

# Genomic Expressions and Outcomes in non Small Cell Lung Cancer Patients Treated with Combinations of Liu Jun Zi Tang (六君子湯) and Chemotherapy

Meng-Chih Lin

Chang Gung Memorial Hospital, Kaohsiung

## ABSTRACT

### Aim:

The Chinese Medicine liu jun zi tang (六君子湯) has been thought to be able to improve gastrointestinal, immunological and pulmonary functions. We aim to determine whether liu jun zi tang (六君子湯) can reduce toxicity rate and increase response rate of chemotherapy for patients with NSCLC during chemotherapy. Furthermore, the mechanism of liu jun zi tang would be investigated through microarray gene expression analysis.

### Method:

We plan to enroll about 40 patients with stage IIIB or IV advanced non-small cell lung cancer, and divide them into two groups: standard combination chemotherapy group (Cisplatin and Gemcitabine) or chemotherapy plus 六君子湯 group. Whole blood samples will be obtained before, during and after treatment. Total RNA from polymorphonuclear cells and mononuclear cells will be isolated respectively and analyzed with microarray genomic expression and its software. Selective gene expression alterations in patients with chemotherapy alone or chemotherapy plus 六君子湯 will be determined.

### Results and Discussion:

Twelve patients with non-small cell lung cancers has been screened for preliminary survey and nine of them were excluded because of different treatment regimens and unwillingness of the patients. Three patients are enrolled as control group and two are candidates of case group. We have been going on getting the

whole genome assay, Human ref-8 beadchip, from the Illumina Company, and the production of the gene chip would be accomplished in December, 2007. We plan to enroll a total of 6 cases and 6 control subjects in the following one month.

Keywords: non small cell lung cancer, liu jun zi tang, microarray gene expression

## 壹、前言

肺癌佔全世界一個主要死因，據估計每年的發生率超過120萬例，而死亡率超過110萬例。非小細胞癌佔了所有肺腫瘤的80%以上，而且將近三分之二的病人在診斷之初時就無法開刀。<sup>1,2</sup>

在過去20年，許多研究的綜合分析證實，以Cisplatin為主的化學治療因此被視為是末期非小細胞肺癌的標準治療。<sup>3,4,5</sup>在另一個綜合分析發現加入另一個化療藥劑，(例如Gemcitabine, Paclitaxel, Vinorelbine或Docetaxel)可增加腫瘤反應率及存活率。<sup>6,7,8,9</sup>然而兩種化學治療藥劑比單一種有明顯增加的第三級和第四級的藥物毒性。常見的化學治療副作用包括噁心、嘔吐、血球減少，腹瀉、感染黏膜炎、腎毒性、耳毒性及神經毒性。不同的治療方式也會影響預後，兩種化學治療藥物併用比單一種藥物，可明顯增加腫瘤反應率及1年存活率。然而當加入第三種化學治療藥物時，雖然腫瘤反應率可提高，但1年存活率卻沒有增加，這可能是因為發生更多第三級和第四級的毒性。<sup>9</sup>Cisplatin屬鉑類藥物，其去毒性或去活化主要經由Glutathione的代謝途徑。Glutathione與鉑類藥物結合的反應是由glutathione-S-transferases來催化。Glutathione代謝系統基因的變異已知和這多癌症的存活和預後有關。研究Glutathione相關的代謝途徑將有助於瞭解六君子湯對減少化療相關副作用的可能機轉。<sup>10</sup>因此，以中藥方劑做為第三種治療藥劑，藉以提昇身體本身抗腫瘤的能力並減少化學治療藥劑的毒性，不失為一可行的策略。肺癌屬於傳統中

醫學肺積、咳嗽、或是咯血等範疇。其實肺癌患者長期肺氣不足，均可考慮是肺氣受損，所謂「金破則鳴」，或肺衛氣虛，反覆使外邪侵襲，或脾氣虛弱，健運失司，痰濁內生，阻抑肺氣，肺氣不宣所致。虛則補其母，治療補肺氣，根據五行學說母子相生理論，宜採「培土生金」法。六君子湯以黨參、白朮、茯苓和甘草補脾益氣治療肺氣虛。現代研究證實四君子湯有增強機體免疫力的作用；半夏、陳皮合茯苓、甘草即成二陳湯除濕化痰，一補其氣之不足，一瀉其痰之有餘以宣肺，預期有助於緩解肺癌之病情。<sup>11</sup>

六君子湯在動物實驗證實可增強巨噬細胞的吞噬功能。另外，用於晚期肺癌及其他惡性腫瘤接受化療的患者，也發現可減少血液白血球及血小板之降低。<sup>12, 13, 14</sup>肺癌病人接受化學治療後，誘發嗜中性球減少的比例約為24%而且嗜中性球的數目是影響肺癌病人預後的獨立因子。另一方面，肺癌病人的週邊血液單核球的某些細胞發炎介質的基因表現會增強，而化療也會影響細胞發炎介質產生的多寡<sup>15</sup>。到目前為止，並沒

有任何研究以微矩陣基因表現來分析，肺癌病人接受化療之後，其嗜中性球及單核球的基因表現的變化。此外併用六君子湯後，白血球基因表現的變化，也沒有任何研究探討過。中醫藥是人類智慧的寶庫，其複雜的五行相生相剋的理論卻令現代人難以理解。若能以高科技微矩陣因表現來分析六君子湯在肺癌治療上扶正驅邪的可能機轉，那麼將可加速中醫藥的現代化及促進中西醫的相輔相成。

## 貳、材料與方法

研究主要將經人體實驗委員會同意後，經受測者充份了解本試驗並同意接受試驗並簽署同意書之下，利用隨機雙盲之臨床研究方法，預定將收集本院40例非小細胞肺癌病人（stag IIIB or IV），將其隨機分為20例對照組（化療+安慰劑），20例治療組（化療+六君子湯）。每組在接受化療治療之間隔，接受六君子湯或安慰劑治療。在治療過程中，一方面觀察病人臨床反應，一方面在進行治療之前、中、後，共三次抽血，因本院設有基因體核心實驗室，故於本院基因體核心實驗室內，直接將病人白血球之mRNA反轉錄至cDNA，進一步利用全人類基因組表現晶片（whole genome assay, Human ref-8 beadchip）之分析方法鑑定出其免疫基因組表現。

目前本年度最主要的工作為：

### 一、研究前跨領域籌備會議

- (一) 邀集中醫、胸腔內科、腫瘤內科、放射腫瘤科醫師，微矩陣基因表現分析專家，統計專家及藥廠研發人員共同討論。
- (二) 研討項目包括：病人納入研究的流程，中藥方劑投予的時間，安慰劑的製作，每個病人個別的治療計畫，與病人和家屬的溝通方式，及其他支持性照顧的給予。
- (三) 每個月及不定期舉行。

### 二、收集病人基本資料，建立資料庫：

- (一) 針對第IIIB/IV期新診斷的非小細胞肺癌病人，經支氣管鏡、胸腔電腦斷層及經胸腔穿刺切片確定病理組織型態，並作腦部電腦斷層或核磁共振及骨頭掃描確定期別。
- (二) 由醫師向病人及其家屬解釋化療的利弊得失及中藥湯劑六君子的效能或副作用。
- (三) 在病人簽署受試者同意書後，正式納入研究。
- (四) 紀錄病人之基本資料、病史及連絡方式。

### 三、製作安慰劑：

委託藥廠製作只含澱粉之膠囊而六君子湯也以同樣的膠囊分裝。

#### 四、研究設計

- (一) IIIB/IV期非小細胞肺癌患者，有意願接受化學治療，且符合納入的標準者，將參與個別研究。
- (二) 所有的病人將依標準的化療處方(Gemcitabine and Cisplatin)治療，同時給予最佳支持性照顧，並依雙盲隨機模式給予六君子湯或安慰劑。
- (三) 所有的病人將依據其預後的因子隨機分層，以確保這些因子在這兩個分群裡平均的分佈。首要的分層因子是疾病的分期，亦即IIIB或IV期，以及活動力，亦即ECOG PS 0或1。次要的分層因子包括IIIB期病人是否有助膜或心包積水，以及IV期病人是否有腦轉移。
- (四) 內部的分析將在三分之一的病人數收納入研究後執行。最後的分析將在第一個病人納入24個月執行。對每個病人，每4週評估腫瘤的反應。血球數及肝、腎功能每4週評估一次。
- (五) 局部治療和支持性照顧可以包括放射治療、開刀、類固醇、抗生素、止痛藥、止吐藥、輸血等。

#### 五、收案及排除標準：

##### (一) 收案標準：

1. 經病理及影像學證實的第IIIB或IV期非小細胞肺癌（鱗狀細胞癌、腺癌、支氣管肺泡癌、大細胞肺癌、未分化或非特異性的非小細胞肺癌），在隨機分配前兩個月內新診斷的病例。
2. 病人必須有RECIST所定義的可測量或不可測量疾病。
3. 病人的活動力為ECOG PS 0、1、or2，而且預期壽命大於3個月。
4. 在告知病人化學治療的益處和風險後，病人願意接受標準的化療。
5. 病人從未被診斷有其他的癌症，除了子宮頸原位癌之外。
6. 大於18歲。
7. 病人有能力及意願攝取食物，六君子湯或安慰劑。
8. 病人簽署受試者同意書而且可遵循研究的要求。

##### (二) 排除標準：

1. 在隨機分配前兩週內有不正常的實驗室檢驗值。
  - (1) 肝：Dilirubin >1.5倍的上限，AST大於2.5倍的上限
  - (2) 腎：血清creatinine大於1.5倍的上限
  - (3) 骨髓：WBC  $\leq$  4,000/ $\mu$ l; platlet  $\leq$  100,000/mm<sup>3</sup>; neutnphil  $\leq$  1,500/mm<sup>3</sup>
  - (4) 男性：Hb < 9g/dl；女性：Hb < 8.5g/dl

2. 無法解釋的體溫大於攝氏38.5度，連續7天；慢性腹瀉，每天三次連續14天。
3. 先前或目前正接受放射治療。放射治療必須在隨機分配之後才可施行。
4. 目前使用荷爾蒙治療或免疫調節藥物。
5. 顯著的心臟疾病：無法控制的高血壓、心絞痛、嚴重心衰竭，一年內有心肌梗塞，嚴重心律不整。
6. 女性病患不可有懷孕或哺乳。
7. 活動性急性感染症。
8. 已知對六君子湯方劑過敏。

#### 六、隨機分配程序：

(一) 分層因子：\* 活動力ECOG PS 0,1,2

- \* 疾病分期： IIIB期無肋膜  
或心包積水 IIIB期有肋膜  
或心包積水 IV期無腦轉移  
或 IV期有腦轉移

(二) 病人在隨機分配後7天內服用六君子湯或安慰劑。

(三) 服用六君子湯／安慰劑7天內開始化療。

#### 七、治療計畫及不良事件提報

(一) 化學治療：劑量及劑量調整的標準是依據藥廠提供的準則及Schiller等學者的研究報告。

Gemcitabine 1000mg/m<sup>2</sup> day 1,8,15

Cisplatin 80mg/m<sup>2</sup> day 15，在Gemcibabine之後投予。時

程：每三週一個循環，每個循環之間可間隔一週，病人若有進行性疾病則自研究中移除，完全反應、部份反應或穩定疾病的病人則持續化療到總共6個循環。醫師可選擇繼續6個之上循環的化療。

病人若有過度的毒性，則可自研究中移除。在投予Cisplatin前後各給予靜脈注射生理食鹽水各1000c.c以減少腎毒性。

在投予cisplatin前施打Dexamethasone 20mg及20 zofram 8mg以減少噁心、嘔吐不適。



## (二) 六君子湯／安慰劑

1. 以膠囊 (500mg/capsule) 包裝，空腹時服用。
2. 早中晚各10顆，每次的劑量為5克。
3. 假如其毒性達到第三級或以上則中止服用。
4. 總共服用25週。
5. 若化學治療藥劑因本身的毒性而停止，六君子湯／安慰劑將繼續服用。
6. 若疾病惡化，六君子湯／安慰劑仍可繼續服用。

## (三) 不良事件的提報：

1. 安全性是依據理學檢查，病人及醫護人員描述，血液及生化檢驗結果來評估。不良事件的嚴重度是依據NCI CTCAE Version 3.0 Toxicity Grading Scale來決定。其時程及與治療的關係將在病例報告中紀錄。
2. 安全性的定義：
  - \* 貢獻度：不相干、不像、或許、可能、確定。
  - \* 嚴重不良事件：導致死亡，危及生命，持續或顯著的殘障，住院或延長住院。
  - \* 非預期的不良事件：在研究手冊中未提及的事件。
  - \* 嚴重度：輕度、中度、嚴重、非常嚴重、致死。
3. 下列情況研究者必須通報主管機關：
  - \* 嚴重的不良事件：第四和五級；預期或非預期的。
  - \* 或許、可能、或確定的第二和三級非預期的不良事件。

## (四) 劑量調降或中止：

## 1. 化療藥劑毒性：

## (1) 血液學：

| 顆粒球                      | 血小板           | Gemcitabine | Cisplatin |
|--------------------------|---------------|-------------|-----------|
| $\geq 1,500/\text{mm}^3$ | $\geq 75,000$ | 100%        | 100%      |
| 1,000-1,500              | 50,000-75,000 | 75%         | 75%       |
| $< 1,000$                | $< 50,000$    | 延遲一週        | 延遲一週      |

註記：若前一個療程劑量已減少而顆粒球持續降低，則需使用G-CSF。G-CSF之使用依據American society of clinical Oncology的準則。

(2) 肝功能：

| AST   | Bilirubine (total) | Gemortabine |
|-------|--------------------|-------------|
| ≤5倍上限 | ≤2.5倍上限            | 100%        |
| >5倍上限 | >2.5倍上限            | 延遲一週        |

(3) 腎功能：

| 血清creatinine | Gemcibabine | Cisplatine |
|--------------|-------------|------------|
| <1.6         | 100%        | 100%       |
| 1.6-2.0      | 75%         | 50%        |
| >2.0         | 延遲一週        | 延遲一週       |

(4) 其他：第三或第四級毒性發生時，化療需暫直到病人完全恢復。此後化療劑量應減少50%。若需延遲化療超過三週以上，則化療需停止。

2. 六君子湯／安慰劑毒性：

(1) 若有第四級毒性的貧血、嗜中性球降、肌炎、疲倦、頭痛、口腔潰瘍、口角炎、黏膜炎、吞嚥困難、噁心、嘔吐，直到恢復。

(2) 視情況可輸血或使用G-CSF。

(3) 若第四級毒性在停藥後持續超過50天，則該湯劑需停用。

3. 下列情況也需中止研究藥物的治療：

(1) 病人或法定代理人拒絕進一步的治療或追蹤。

(2) 繼續參與將危及病人的健康狀況。

(3) 病人無法遵從研究的要求。

(4) 病人需要研究所不許可的其他治療。

(5) 病人有前述的藥物毒性。

(6) 病人病情惡化或復發。

## 八、所需的臨床程序和實驗室測驗

### (一) 進入研究前

1. 受試者知情同意書

2. 病史

3. 血液學及生化檢查

4. 腫瘤測量：

\* 胸腫電腦斷層

\* 骨頭掃描

\* 腦部電腦斷層或核磁共振(臨床上懷疑腦轉移者)

\* 正子攝影掃描(選擇性)

(二) 進入研究當中之評估項目：

1. 基準線的評估，隨機分配後到開始服用湯劑前

\* 疲倦問卷MFI-20 (如表1)

\* 生活品質問卷：QLQ-C30和QLQ-QC13 (如表2)

\* 收集血液

2. 追蹤的時間：每個病人自隨機分配後，追蹤3年(156週)以作存活分析。

\* 比較兩組病人之存活時間。

\* 鑑定腫瘤對湯劑的反應，生活品質、湯劑的毒性，湯劑對化療相關毒性的影響。

3. 在化療及湯劑治療三個療程後再一次收集血液。

## 九、萃取RNA (白血球)

(一) 分離血液中的血漿

1. 抽10ml全血到內含Herparin抗凝劑綠頭管內。

2. 離心3000rpm，10分鐘。

3. 取上層血漿至1.5ml eppendorf 中，凍於-80°C 或測血漿中蛋白質濃度。

4. 用塑膠吸管取500  $\mu$ l Buffy Coat到15ml離心管。

5. 加入6ml 1x ACK，混合均勻，等待10分鐘。

6. 離心1500rpm，5分鐘。

7. 丟棄上清液。

8. 加入1ml PBS，用回溶細胞pellet。

9. 轉換到1.5ml eppendorf中，離心3000rpm，1分鐘。

10. 丟棄上清液。

11. 以Ficoll分離出嗜中性球及單核球。

12. 加入500  $\mu$ l Trizo (打破細胞膜)，以pipette均勻混合，進行RNA萃取。

(二) 萃取RNA

1. 每管樣品加入0.1ml BCP，經15秒輕微充分震盪混合後，靜置3分鐘。

2. 在4°C 下離心14000rpm，15分鐘，從表面吸取上清液約300  $\mu$ l至另一epp.。

3. 加入等體積300  $\mu$ l isopropanol均勻混合後，反轉epp.數次，隔夜暫存於-20°C，讓RNA沉澱。
4. 在4°C下離心14000rpm，15分鐘，將大部分上清液丟棄，只留下pellet和約50  $\mu$ l的上清液；預冷低溫真空濃縮機至4°C。
5. 加入以DEPC水稀釋的75%酒精500  $\mu$ l清洗萃取物，在4°C下離心14000rpm，5分鐘，丟棄上清液。
6. 用低溫真空濃縮機將液體抽乾後，加入DEPC水20  $\mu$ l，以pipette上下吸放數次，再用手輕彈管壁3~4次混合，並快速離心一下。
7. 冰凍RNA於-80°C，或準備以Agilent 2100 Bioanalyzer測定所抽出的RNA質與量如何。

## 十、RNA的定性與定量

### (一) 清潔Agilent 2100 Bioanalyzer電極

1. 將電腦與儀器間的調節連接器轉向“2100 Bioanalyzer”，並開啟機器與電腦電源，點桌面的“2100 expert”圖示進入軟體。
2. 加350  $\mu$ l RNaseZAP到清潔晶片盤裡，將清潔晶片盤放入Agilent 2100 Bioanalyzer內，關上蓋子等待1分鐘。
3. 加入350  $\mu$ l RNA-free water 到另一個清潔晶片盤裡，將清潔晶片盤置入儀器內，關上蓋子等待10秒。
4. 打開蓋子10秒，讓水氣逸散在蓋上。

### (二) 配置膠

1. 吸取550  $\mu$ l RNA 6000 gel matrix (red)到另一個過濾離心管(spin filter tube)。
2. 室溫下離心4000rpm，10分鐘。
3. 將離心後的膠以65  $\mu$ l為一管，分裝到0.5ml RNAase-free microfuge tube(4°C下可保存4週)。

### (三) 配置Gel-Dye Mix

1. 震盪dye concentrate (blue)10秒，快速離心後室溫下避光，接著步驟2使用。
2. 取1  $\mu$ l dye concentrate到65  $\mu$ l的已過濾gel matrix內，震盪10秒，離心13000xg，10分鐘，避光備用。

### (四) 加入Gel-Dye Mix

1. 取一新的RNA晶片放在chip priming station上，吸9  $\mu$ l gel-dye matrix到標示“G”(黑底白字)的孔中。
2. 關上chip priming station，將柱塞往下壓至晶片，等待30秒後，將晶片由priming Station取出。


3. 取 $9\ \mu\text{l}$  gel-dye matrix到晶片上標示“G”(白字黑底)的孔中。

(五) 加入RNA 6000 Nano Maker

取 $5\ \mu\text{l}$  Maker (green)到晶片中標示“”及12個樣品孔中。

(六) 加入Ladder及樣品

1. 取 $1.2\ \mu\text{l}$  ladder置於safe-lock tubes內，放入加熱槽中，以 $72^\circ\text{C}$ 加熱2分鐘，之後至於冰上。

2. 取 $1\ \mu\text{l}$  ladder加到晶片中標示“”的孔中。

3. 取 $1\ \mu\text{l}$ 樣品加到各樣品孔，不加樣品的樣品孔則各補上 $1\ \mu\text{l}$  Maker。

4. 將樣品放入IKA vortex mix中，以2400 rpm震盪1分鐘。

5. 把此晶片放入Agilent 2100 Bioanalyser開始分析。

(七) 軟體操作

1. 進入軟體2100 expert中。

2. 按下Assay，選擇Eukayote Total RNA Naon Series II.xsy。

3. 按Start開始分析，整個過程約需20分鐘。

4. 以PDF檔案格式儲存結果並列印。

(八) 結果判讀方法

1. Ladder

(1) 有一根25nt maker；

(2) 有六根RNA，分別為：200、500、1000、4000及6000nt；

(3) 所有七根都能清楚的分開且螢光強度(Fu)值大於2。

2. RNA

(1) 其ribosomal RNA (28S和18S) profile；

(2) RIN (RNA Integrity Number)至少8以上；

(3) 有一根25nt marker出現，且ladder的螢光強度(Fu)值大於2。

3. cRNA

(1) 以50或500ng total RNA 轉出的cDNA profile；

(2) 有一根25nt marker出現，且ladder的螢光強度(Fu)值大於2；

(3) 在gel view下，其分布介於250~5500nt，大部分落在1000~1500nt；

(4) Illumina晶片之樣品濃度要求：850ng/ $11.3\ \mu\text{l}$  (每個樣品先計算取850ng的體積，再用Nuclease-free water補到 $11.3\ \mu\text{l}$ ；若樣品未能達到此濃度，但cDNA總量超過850ng，可以採真空離心濃縮方式，降低總體積以輔合要求)。

## 參、結果

因本計畫為多年期之研究計畫，因第一年（96年度）只有不到半年時間來完成，是故本年度之成果主要為相關準備工作，實施本96年度計畫成果包括：一、本計畫於2007年10月31日召開第一次研究前跨領域籌備會議，其決

議如下：因本次計畫屬於大型跨科研究計畫，故各科人力分配，  
分工

- 細節及相關流程運作極為重要，此次會議決議可分為三部份：1.由胸腔內科鐘聿修醫師及賴建豪醫師負責相關臨床試驗部份，由中醫內科吳清源醫師負責與基因體中心連絡及相關分子生物實驗操作。2.討論相關研究流程之細節；3.討論與何藥廠合作製造相關藥劑。
- 二、製作六君子湯及與六君子湯類似的顏色、蛋白質、醣類、脂肪和能量的安慰劑：目前考慮與莊松榮藥廠合作，討論安慰劑之製作方式並請其相關研發人員評估製作需要的試驗樣品，同時製作完成時需附上相關需要各項檢驗數據，如指標成分、重金屬、農藥殘留…等，並預估藥劑完成時間約一個月（預計11月底完成）。
- 三、目前（11月15日）已開始與Illumina公司討論gene chip之製作，並預估第一批gene chip完成時間約二至三個月（預計12月底完成），並與本院基因體中心討論相關實驗之分工，並將相關研究助理送至本院基因體中心，請其協助訓練相關研究技術。
- 四、本年度預計完成五分之一病例（約6個病例）之收集，現在已開始著手收集可能加入之病患，由高雄長庚癌症防治中心病患登錄系統中找到可能合適病患，並開始訓練臨床試驗護士過濾病人，目前（11月15日）完成12個病例收集資料建檔，並有三個病案開始對照組之治療（無六君子湯）及相關資料收集。

## 肆、討論

本年度完成成果主要為相關準備工作，經過這數月來發現，目前所遭遇之問題與困難如下：一、目前預估患者每日劑量15gm，若裝填於0號膠囊(0.5gm/cap)，則患

者需一日需服用30顆膠囊(500mg/cap)，對病患負擔太重，可能影響服用藥物的順從性。

二、目前操作基因晶片之人才較少，若所招募之研究助理對操作基因晶片經驗不足，易影響研究結果之正確性。

## 伍、結論與建議

因本計畫為多年期之研究計畫，因第一年（96年度）只有不到半年時間來完成，時間相當急促，本年度目前成果主要為相關準備工作，必須在第二年才有更進一步的結論，對於目前所遭遇的困難，提出相關建議如下：

一、考慮與藥廠研發處討論提高生藥的萃取量，並降低賦型劑的比例以降低服用膠囊的量，以減輕病患負擔，提高服用藥物的順從性，預計達到每日服用量最多15顆之目標。

二、所請研究助理，將以有相關經驗為優先考慮，同時與本院基因體中心合作，請其協助訓練研究助理操作基因晶片，以降低失誤。

## 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CCMP96-RD-202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. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology. JAMA. 2000; 283: 2008-12.
2. Alberg AJ, Brock MV, and Samet JM. Epidemiology of lung cancer: looking to the future. J Clin Oncol 2005; 23: 3175-85.
3. Alexander S, and David S E. Drug therapy: multidisciplinary management of lung cancer. NEJM 2004; 350: 379-92.
4. Schuchter LM, Hensley ML, Meropol NJ, et al. Update of recommendations for the use of chemotherapy and radiotherapy protectants: clinical practice guideline of the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 2002; 20: 2895.
5. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. BMJ 1995; 311: 899-909.
6. Ruckdeschel JC, Finkelstein DM, Mason BA, et al. Chemotherapy for metastatic non-small cell bronchogenic carcinoma: a randomized comparison of four cisplatin-based regimens. J Clin Oncol 1985; 3: 72-9.
7. Schiller JH, Hartrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer. N Engl J Med 2002; 346: 92-8.
8. Sederholm C. Gemcitabine compared with gemcitabine plus carboplatin in advanced non-small cell lung cancer: a phase 3 study. Prog Proc Am Soc Clin Oncol 2002; 21: 291.
9. DElbaldo C, Michiels S, Syz N, et al. Benefits of adding a drug to a single-agent or a 2-agent chemotherapy regimen in advanced non-small-cell lung cancer. JAMA 2004; 292: 470-84.
10. Yang P, Ebbert JO, Sun Z, et al. Role of the glutathione metabolic pathway in lung cancer treatment and prognosis: a review. J Clin Oncol 2006; 24: 1761-9.
11. 劉小平，六君子湯治療慢性咳嗽60例報道，甘肅中醫，2001(6)：15-16。
12. 張曉莉，唐小云，宋寶輝，張紅軍，劉亞威，六君子湯上調小鼠免疫功能的機制，細胞與分子免疫學雜誌，2005：784-785。
13. 王進，香砂六君子湯對化療不良反應的應用，醫藥論譚雜誌，2004(25)：60-61。
14. 丁紀元，孟昭琳，黃氏四君子湯在晚期非小細胞肺癌化療中的應用，浙江中西醫結合雜誌，2006(16)：28-29。



15. Wislez M, Philippe C, Antoine M, et al. Upregulation of bronchioalveolar carcinoma-derived C-X-C chemokines by tumor infiltrating inflammatory cells. *Inflamm Res.*2004; 53: 4-12.

## 柒、圖、表

表一、疲倦問卷MFI-20：

| 藉著下列的問題，我們希望了解您最近感覺如何？ |               |         |          |          |                |
|------------------------|---------------|---------|----------|----------|----------------|
|                        | 非常<br>同意<br>1 | 同意<br>2 | 差不多<br>3 | 不同意<br>4 | 非常<br>不同意<br>5 |
| 1. 我覺得不錯               | 1             | 2       | 3        | 4        | 5              |
| 2. 我的體能只能做一點事情         | 1             | 2       | 3        | 4        | 5              |
| 3. 我覺得非常有活力            | 1             | 2       | 3        | 4        | 5              |
| 4. 我想要做各種美好的事          | 1             | 2       | 3        | 4        | 5              |
| 5. 我覺得疲倦               | 1             | 2       | 3        | 4        | 5              |
| 6. 我認為一天內我可以做很多事情      | 1             | 2       | 3        | 4        | 5              |
| 7. 當我做某件事時，我可以專注在那件事上  | 1             | 2       | 3        | 4        | 5              |
| 8. 我的體能可以負擔很多事         | 1             | 2       | 3        | 4        | 5              |
| 9. 我擔心做事情              | 1             | 2       | 3        | 4        | 5              |
| 10. 我覺得我每天都做很少事情       | 1             | 2       | 3        | 4        | 5              |
| 11. 我可以很專心             | 1             | 2       | 3        | 4        | 5              |
| 12. 我處在休息的狀態           | 1             | 2       | 3        | 4        | 5              |
| 13. 我需要費很大的勁才能專心       | 1             | 2       | 3        | 4        | 5              |
| 14. 我覺得自己體能不好          | 1             | 2       | 3        | 4        | 5              |
| 15. 我有很多計畫             | 1             | 2       | 3        | 4        | 5              |
| 16. 我容易疲倦              | 1             | 2       | 3        | 4        | 5              |
| 17. 我能完成很少的事情          | 1             | 2       | 3        | 4        | 5              |
| 18. 我不想做任何事情           | 1             | 2       | 3        | 4        | 5              |
| 19. 我的思緒容易迷失           | 1             | 2       | 3        | 4        | 5              |
| 20. 我覺得自己體能極佳          | 1             | 2       | 3        | 4        | 5              |

表二、生活品質問卷：QLQ-C30和QLQ-QC13：

| 我們對於有關您的健康的一些事情有興趣。請您親自回答以下的問題，圈選最適合您的數目。您所提供的資訊將受嚴格的保密。 |                |               |         |               |
|--|----------------|---------------|---------|---------------|
|  | 完全<br>不同意<br>1 | 不太<br>同意<br>2 | 同意<br>3 | 非常<br>同意<br>4 |
| 1. 您做出力的活動有問題嗎？<br>例如：提重的購物袋。                            | 1              | 2             | 3       | 4             |
| 2. 您走一段長路有困難嗎？   | 1              | 2             | 3       | 4             |
| 3. 您到戶外散步一小段路有困難嗎？                                       | 1              | 2             | 3       | 4             |
| 4. 您白天時必須待在床上或椅子上嗎？                                      | 1              | 2             | 3       | 4             |
| 5. 您吃飯、穿衣、洗澡或上廁所時，需要他人協助嗎？                               | 1              | 2             | 3       | 4             |
| 在過去一週：   |                |               |         |               |
| 6. 您做工作或日常生活有受限制嗎？                                       | 1              | 2             | 3       | 4             |
| 7. 您的休閒活動有受限制嗎？  | 1              | 2             | 3       | 4             |
| 8. 您會覺得喘嗎？   | 1              | 2             | 3       | 4             |
| 9. 您會痛嗎？   | 1              | 2             | 3       | 4             |
| 10. 您須要多休息嗎？   | 1              | 2             | 3       | 4             |
| 11. 您會有睡眠的問題嗎？   | 1              | 2             | 3       | 4             |
| 12. 您曾感覺虛弱嗎？   | 1              | 2             | 3       | 4             |
| 13. 您曾覺得食慾不振嗎？   | 1              | 2             | 3       | 4             |
| 14. 你曾覺得噁心嗎？   | 1              | 2             | 3       | 4             |
| 15. 您有吐嗎？  | 1              | 2             | 3       | 4             |
| 16. 您有便秘嗎？   | 1              | 2             | 3       | 4             |
| 17. 您有拉肚子嗎？  | 1              | 2             | 3       | 4             |
| 18. 你會疲倦嗎？   | 1              | 2             | 3       | 4             |
| 19. 疼痛是否干擾到您的日常生活？                                       | 1              | 2             | 3       | 4             |
| 20. 您對於專注在某件事上有困難嗎？<br>例如：看報紙或電視？                        | 1              | 2             | 3       | 4             |
| 21. 您會緊張嗎？   | 1              | 2             | 3       | 4             |
| 22. 您會憂慮嗎？   | 1              | 2             | 3       | 4             |
| 23. 您會不安嗎？   | 1              | 2             | 3       | 4             |
| 24. 您會意志消沈嗎？   | 1              | 2             | 3       | 4             |

|                               |   |   |    |   |   |   |
|-------------------------------|---|---|----|---|---|---|
| 25. 您對回憶事情有困難嗎？               | 1 | 2 | 3  | 4 |   |   |
| 26. 您的身體狀況或醫療有干擾到您的家庭生活嗎？     | 1 | 2 | 3  | 4 |   |   |
| 27. 您的身體狀況或醫療有干擾到您的社交生活嗎？     | 1 | 2 | 3  | 4 |   |   |
| 28. 您的身體狀況或醫療造成經濟上的困難嗎？       | 1 | 2 | 3  | 4 |   |   |
| 29. 你常咳嗽嗎？                    | 1 | 2 | 3  | 4 |   |   |
| 30. 你會咳血嗎？                    | 1 | 2 | 3  | 4 |   |   |
| 31. 休息時您會覺得喘嗎？                | 1 | 2 | 3  | 4 |   |   |
| 32. 走路時您會覺得喘嗎？                | 1 | 2 | 3  | 4 |   |   |
| 33. 爬樓梯時您會覺得喘嗎？               | 1 | 2 | 3  | 4 |   |   |
| 34. 您有口腔內或舌頭疼痛嗎？              | 1 | 2 | 3  | 4 |   |   |
| 35. 您會吞嚥困難嗎？                  | 1 | 2 | 3  | 4 |   |   |
| 36. 您的手腳會有刺麻的感覺嗎？             | 1 | 2 | 3  | 4 |   |   |
| 37. 您會掉頭髮嗎？                   | 1 | 2 | 3  | 4 |   |   |
| 38. 您有胸痛嗎？                    | 1 | 2 | 3  | 4 |   |   |
| 39. 您的手或肩膀會痛嗎？                | 1 | 2 | 3  | 4 |   |   |
| 40. 您身體的其他部份會痛嗎？              | 1 | 2 | 3  | 4 |   |   |
| 41. 您有服用止痛藥嗎？                 | 有 |   | 沒有 |   |   |   |
| 如果有，他有多少幫助？                   | 1 | 2 | 3  | 4 |   |   |
| 對於下列問題，請從1到7的數字圈選最適合您的：       |   |   |    |   |   |   |
| 42. 您對於過去一週來，您對身體健康狀況的總評分是多少？ |   |   |    |   |   |   |
| 1                             | 2 | 3 | 4  | 5 | 6 | 7 |
| 43. 您對於過去一週來，您對生活品質的總評分是多少？   |   |   |    |   |   |   |
| 1                             | 2 | 3 | 4  | 5 | 6 | 7 |