

增液湯含漱液配合針灸治療減緩頭頸癌患者於放化療期間之併發症與體重下降

王甜如^{1, #}、楊宗憲^{1, #}、曾雁明^{3,4}、唐遠雲⁵、許惠菁⁵、劉耕豪^{2,3,6,7}、許珮毓¹、
楊建中^{3,5}、陳星諭^{1,2,3}、楊賢鴻^{1,3,8}、陳俊良^{1,3,*}

¹ 桃園長庚紀念醫院中醫部內兒科，桃園，臺灣

² 長庚大學臨床醫學研究所，桃園，臺灣

³ 長庚大學醫學院中醫學系，桃園，臺灣

⁴ 林口長庚紀念醫院放射腫瘤科，桃園，臺灣

⁵ 桃園長庚紀念醫院中醫部針傷科，桃園，臺灣

⁶ 林口長庚紀念醫院中醫部針傷科，桃園，臺灣

⁷ 長庚醫院睡眠中心，桃園，臺灣

⁸ 長庚大學與長庚醫院免疫研究平台，桃園，臺灣

頭頸癌患者在接受放射線治療過程中，超過 80% 的患者會出現放射線口腔黏膜炎、唾液減少、吞嚥困難、味覺異常等症狀，進而影響食慾與體重，目前尚無明確而有效的治療方法。本研究採用「清熱養陰」的增液湯含漱液搭配針灸的治療模式，藉此改善放射線口腔黏膜炎所造成的各項副作用。

收案的患者以 2015 年 12 月初至 2017 年 3 月底被診斷出頭頸部腫瘤（20 到 75 歲的患者），且初次接受放射線或合併同步化學治療，做為研究族群。實驗組於治療期間另外給予增液湯含漱液搭配針灸治療。治療前後測量體重、口腔黏膜炎症狀與嚴重度。

共 58 位頭頸部腫瘤患者符合收案標準。治療前實驗組（n=26）與對照組（n=32）之基本資料無顯著差異，治療後實驗組體重下降程度明顯較對照組減少（p=0.044），此外，在口腔黏膜炎症狀與嚴重度方面，實驗組相較於對照組有較緩解的趨勢，但無明顯統計差異。

因此，頭頸癌患者在接受放射線治療或合併同步化學治療的同時，若合併增液湯含漱液搭配針灸治療，可有效減緩體重下降。

關鍵字：增液湯漱口液、放射線治療、口腔黏膜炎、中藥、針灸、體重減輕

* 通訊作者：陳俊良，桃園長庚紀念醫院中醫部內兒科，地址：33378 桃園市龜山區頂湖路 123 號，電話：03-3196200 分機 2611，傳真：03-3298995，Email：a12015@cgmh.org.tw

#：共同第一作者。

前言

根據統計，頭頸部癌是全球排名第六的癌症，在亞太地區有相當高的發生率 [1]，為台灣男性癌症死亡原因的第四名 [2]。超過 80% 的患者在接受放射治療之後，會因放射性口腔粘膜炎而出現唾液分泌減少、味覺異常和咀嚼吞嚥困難等症狀，進而影響食慾、體重和整體生活品質 [3]，甚至可因繼發性感染導致較長的住院天數 [4]。因此，如何減輕放射性口腔粘膜炎症狀，是頭頸癌治療中的重要課題。

關於放射性口腔粘膜炎，主要仍以保守性的症狀治療和口腔衛生維持為主，目前常用的幾種方法如下：基本口腔護理、局部止痛噴霧劑、含漱藥物、口腔潤濕膠與人工唾液等 [5]，但尚無相當有效的預防及治療的方法 [4]。其中，含漱藥物能直接接觸口腔患部達到局部抗發炎的效果，包括維他命 E (vitamin E) [6]、顆粒球巨噬細胞株刺激因子 (GM-CSF) [7]、嗎啡 (Morphine) [8]、洗必泰 (chlorhexidine)、benzydamine [9] 以及金盞花萃取物 (calendula officinalis flowers extract) [10] 等，然而其效果尚未有共識，仍需進一步研究評估療效。

從中醫的觀點來看，口腔局部紅腫熱痛、潰瘍、滲液或出血，此發炎反應可歸類為中醫學中的「熱邪」；唾腺功能破壞導致唾液分泌減少則視為中醫學中的「津傷」。因此，急性放射線口腔炎在中醫辨證上屬於「熱盛津傷」，治療應注重「清熱養陰」[11]。在一些隨機分派研究中顯示，中藥治療頭頸部癌患者的放射性口腔粘膜炎，可能有症狀緩解作用 [11],[12]。

此外，世界衛生組織於 2003 年公布的針

灸適應症中，包含了放化療後副作用、噁心嘔吐和疼痛等 [13]。研究顯示，無論是針刺得氣或者偽針灸，皆可減緩患者噁心嘔吐的感覺 [14]。儘管部分於國際期刊發表的文獻回顧中，尚無足夠的證據證實針灸對放療後口乾、放化療副作用與疼痛控制部分可起到輔助治療作用，但仍需更多設計嚴謹的研究來評估療效 [15-17]。

因此，本實驗採用中藥含漱液搭配針灸合併輔助治療，評估其對於頭頸癌患者在接受放射線治療前後體重下降、口腔黏膜症狀（如疼痛、吞嚥困難等）以及口腔粘膜炎的改善效果。

材料與方法

1. 病患收案與分組

病患來源於林口長庚紀念醫院放射腫瘤科，經醫師評估需接受放射線治療或合併化學治療之頭頸部腫瘤病患。受試者中願意接受中醫介入治療者收為實驗組，不願意接受中醫治療但願意配合問卷調查的受試者收為對照組。

1.1 收案條件：

- 1.1.1 經病理組織切片初診為頭頸部腫瘤之患者，包含鼻咽癌、口腔癌、下咽癌、舌癌。
- 1.1.2 初次接受放射線治療（或合併化學治療）之患者。
- 1.1.3 年齡 20 歲至 75 歲，且意識清楚者。
- 1.1.4 生命徵象穩定（生命徵象包含血壓，體溫，心率，與呼吸）：需符合以下條件：體溫 36°C-37.5 °C、心率 60-100 跳 /分、呼吸速率 <20 次 /分、平均動脈壓 (mean arterial pressure)

70-100 mmHg、美國東岸癌症臨床研究合作組織制定的體能狀態（ECOG performance status）0-2。

1.1.5 能夠配合填寫相關問卷者。

1.2 排除條件：

1.2.1 癌症末期，經醫師判定生存期小於三個月者。

1.2.2 患有嚴重併發症心臟病、腦血管意外、嚴重肝腎功能異常、洗腎患者、嚴重精神疾病、神智不清或住入加護病房者。

1.2.3 正在進行其他試驗用藥者。

1.2.4 無法配合填寫問卷者。

1.2.5 無法配合中藥漱口水與針灸治療者。

1.3 實驗組：使用增液湯含漱液加針灸治療。增液湯含漱液製備方式：每份藥材含生地黃 8 錢、玄參 1 兩、麥門冬 8 錢，將水蓋過藥材後，熬煮成 450 毫升一瓶，每星期發給受試者兩瓶，以冷藏方式存放。患者三餐後以及睡前漱口清潔後，再使用中藥增液湯含漱液常溫漱口，每次 30 毫升，含漱口，使藥汁均勻地沾濡至口腔內約 3～5 分鐘，漱完後吐出並不再漱口清潔，每日共四次，從放射治療開始至結束共五或六週。針灸治療每星期三次，從放射治療開始至結束共五或六週。由三位針灸專科主治醫師輪流施針。穴位選擇經由三位針灸專科主治醫師進行共識會議後，決議以針刺兩側合谷透勞宮、通里、足三里、三陰交、內庭，得氣後留針 30 分鐘，作為針灸治療模式。放射治療療程前後各進行一次問卷評估。

1.4 對照組：除放射治療外，患者並無使用其他的漱口水或止痛藥物。放射治療療程前後各進行一次問卷評估。

2. 療效評估

2.1 PROMS (Patient-Reported Oral Mucositis Symptom Scale) [18]：記錄患者填問卷當下過去一週口腔疼痛、口乾、吞嚥困難的程度等共十個項目。每個項目以十公分長度黑線由左至右表示症狀嚴重度由輕至重，由固定一位研究助理解說後，再讓患者由 0 到 10 公分（由左至右）之間標記自己不適的程度，10 公分表示最不舒服。（量表如附件一）

2.2 NCI-CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0)：固定由一位放射腫瘤專科醫師進行口腔黏膜發炎程度評估。（量表如附件二）

2.3 治療前後體重。由門診護理師統一在患者就診時，使用同一台體重計測量一次。

3. 統計學方法

類別變數以 chi-square 進行比較，如個案數較少，則採用 Fisher's exact 法進行統計檢定，而連續變數型資料則以 independent t-test 比較之，P-value 小於 0.05 視為有統計學上之意義。

結果

1. 患者基本資料

自 2015 年 12 月初至 2017 年 3 月底，於林口長庚紀念醫院接受放射治療之頭頸部腫瘤患者，共 58 人符合收案標準並完成本試驗。追蹤至放療療程結束視為完成本試驗，其中實驗組完成治療者為 26 人，對照組為 32 人。詳細基本資料請見表一：兩組之性別、年齡、治療前體重、腫瘤種類、腫瘤嚴重程度、放射線治療天數與接受化療之人數沒有統計上的顯著差異。所有患者平均年齡

附件一 PROMS (Patient-Reported Oral Mucositis Symptom Scale)

SUBJECT NO. : _____ 填寫日期 : _____ VISIT : _____

請描述在過去的一周以下問題影響您的程度：

口腔疼痛

沒有疼痛 _____ 最痛

因口腔疼痛導致說話困難

沒有困難 _____ 無法說話

因口腔疼痛導致語言受限制

沒有受限 _____ 語言完全受限

因口腔疼痛導致吃硬食（如硬麵包、炸馬鈴薯片等）有困難

沒有困難 _____ 無法吃硬食

因口腔疼痛導致吃軟食（如果凍、布丁等）有困難

沒有困難 _____ 無法吃軟食

因口腔疼痛導致飲食受限制

沒有受限 _____ 完全不能吃

因口腔疼痛導致喝東西有困難

沒有困難 _____ 無法喝東西

因口腔疼痛導致喝東西受限制

沒有受限 _____ 喝東西完全受限制

因口腔疼痛導致吞嚥困難

沒有困難 _____ 無法吞嚥

味覺改變

沒有改變 _____ 完全改變

附件二 NCI-CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0)

SUBJECT NO. : _____

CTCAE* V4.0

Gastrointestinal Disorders					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Mucositis oral	Asymptomatic or mild symptoms; intervention not indicated	Moderate pain; not interfering with oral intake; modified diet indicated	Severe pain; interfering with oral intake	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by inflammation of the oral mucosal.					

* U.S. Department of Health and Human Services. National Institutes of Health. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0

VISIT	治療前	治療後
Date(mm/dd/yyyy)		
BW(kg)		
CTCAE Grade		

表一 基本資料

	實驗組 (西醫 + 中醫組) (n= 26)	對照組 (西醫組) (n= 32)	
性別 (男 : 女)	22 : 4	30 : 2	P=0.93
年齡 (歲)	51.19 ± 10.86	51.41 ± 7.52	P=0.39
體重 (Kg)	65.69 ± 11.87	69.31 ± 9.76	P=0.20
疾病類型			P=0.37
NPC	9	7	
Oropharyngeal cancer	17	25	
腫瘤分期 (AJCC 8 th edition)			P=0.09
Stage I/ Stage II	12	7	
Stage III/ Stage IV	14	25	
放療天數 (天)	29.81 ± 0.98	29.84 ± 0.88	P=0.88
接受化療 (人)	20	29	P=0.27

為 51 ± 9.08 歲，以男性患者為主。根據腫瘤部位大致分為二類：鼻咽癌（27.5%）與口咽癌（72.4%）。根據 American Joint Committee on Cancer（AJCC 8th edition），第一二期占 32.7%，第三四期占 67.2%。放療平均天數為 29.8 ± 0.92 天。治療過程中，所有患者皆無藥物過敏等不良反應。

2. 治療前後體重改變量

在治療前測量體重，並在完成放射治療療程後測量體重，並根據治療前後計算體重

改變量如表二。治療前平均體重為：實驗組 65.7 公斤，對照組 69.3 公斤，二者無統計上顯著差異。實驗組治療後體重平均下降 1.5 ± 1.82 公斤，對照組則為 2.8 ± 2.69 公斤，二者達統計上顯著差異。（ $p=0.044$ ）

3. PROM 與 CTCAE 問卷

PROMS 記錄患者填寫問卷當下一週前關於口腔疼痛、語言、吞嚥、味覺等相關問題如表三。實驗組患者在治療後，口腔疼痛、吃硬食困難度、吃軟食受限制、飲食受

表二 體重減輕重量（單位：公斤）

	實驗組	對照組	P 值
實驗前體重	65.69 ± 11.87	69.31 ± 9.76	P=0.21
實驗後體重	64.24 ± 11.77	66.81 ± 9.23	P=0.36
前後體重差異	1.50 ± 1.82	2.80 ± 2.69	P=0.04

表三 PROMS

		實驗組	對照組	P value
口腔疼痛	治療前	0.30 ± 0.85	0.62 ± 1.15	0.24
	治療後	5.46 ± 2.39	6.29 ± 2.46	0.20
說話困難	治療前	1.03 ± 2.36	0.64 ± 1.46	0.44
	治療後	4.53 ± 2.88	3.93 ± 2.79	0.43
語言受限制	治療前	0.98 ± 2.30	0.38 ± 1.09	0.23
	治療後	4.29 ± 2.97	4.29 ± 2.80	0.99
吃硬食困難度	治療前	3.66 ± 4.17	3.71 ± 4.21	0.96
	治療後	8.05 ± 2.79	8.27 ± 2.79	0.77
吃軟食受限制	治療前	1.81 ± 3.71	1.52 ± 3.27	0.75
	治療後	5.26 ± 3.33	6.01 ± 3.57	0.43
飲食受限	治療前	2.01 ± 3.48	2.00 ± 3.09	0.99
	治療後	5.88 ± 3.14	6.86 ± 3.15	0.25
喝有困難	治療前	1.37 ± 2.94	1.56 ± 2.84	0.80
	治療後	4.58 ± 2.93	5.75 ± 3.33	0.17
喝受限	治療前	1.43 ± 3.15	1.74 ± 3.03	0.70
	治療後	4.79 ± 2.99	5.70 ± 3.26	0.29
吞嚥困難	治療前	2.02 ± 3.43	1.90 ± 2.87	0.88
	治療後	5.96 ± 2.74	5.96 ± 3.03	0.99
味覺改變	治療前	1.15 ± 1.48	1.54 ± 2.39	0.45
	治療後	7.65 ± 2.70	8.17 ± 2.35	0.44

限、喝有困難、喝受限和味覺改變相較對照組在程度上較輕，但是沒有達到統計上的顯著差異（依次為 $p=0.209$, $p=0.771$, $p=0.431$, $p=0.257$, $p=0.178$, $p=0.294$, $p=0.449$ ）。實驗組在治療後說話困難程度較對照組明顯，但亦無統計上顯著差異（ $p=0.437$ ）。在語言受限與吞嚥困難兩組則無明顯差異。（ $p=0.998$, $p=0.994$ ）

CTCAE 評估患者口腔黏膜炎嚴重程度。（表四）治療前不論實驗組或對照組所有患者皆為一分。治療後實驗組約有 36% 之患者達至三分（嚴重疼痛或影響進食），對照組則約 55%。對照組雖然嚴重度比例較高，但二者沒有統計上的顯著差異。

討論

頭頸癌的治療包括手術、放射治療、化學治療與標靶治療。多數接受放射線治療的患者在治療中後期常出現唾液分泌減少、味覺異常和咀嚼吞嚥困難，進而影響食慾、體重下降 [3]。本研究顯示，透過增液湯含漱液合併針灸治療，能有效減少頭頸癌患者於放療後體重下降的情形。過去的研究顯示，頭頸癌患者在治療前後的體重改變量與存活率呈現顯著的差異，故對於頭頸癌患者而言，治療前後的體重改變量可預測未來五年的總存活率與疾病相關存活率 [19]，因此減少體

重下降為本試驗的主要目標。從表二可知，實驗組與對照組在治療前後的體重變化量有顯著差異，因此我們預期在放射治療的同時搭配增液湯含漱液與針灸治療可以有效地延長患者的存活率。Huang 等人的研究亦顯示，針灸治療搭配中藥內服、外用藥膏且入住中醫病房可有效減少放療後體重下降 [20]。因此，若本試驗搭配中藥內服與中醫住院治療，也許可以達到更顯著的療效。

本研究所選用的增液湯，其組成為玄參、麥門冬和生地黃，具有滋陰清熱的療效，在臨床上為治療口乾之常用藥物 [21]，在現代藥理學研究上發現具有抗氧化、抗發炎、抑菌和改善循環的作用。玄參（*Scrophularia ningpoensis*）的主要成分為 iridoids 和 phenylpropanoids [22]，有許多動物實驗顯示玄參萃取物具有抗發炎的效果 [23]。此外，phenylpropanoid glycosides 亦被證實有抗發炎、抑菌、解熱、止痛的作用 [24-26]；生地黃（*Rehmannia glutinosa*）的主要成分為 oligosaccharide 及地黃多糖（*Rehmannia glutinosa polysaccharides*） [27]，同樣也具有抗發炎的作用 [28]。在動物實驗中也證實生地黃萃取物具有止血、抗腫瘤的作用 [27]；麥冬（*Liriope spicata*）中的皂苷及麥冬多糖則有清除自由基、抗腫瘤、抗放射線等功效 [29]。另外，有研究顯示麥冬可增加唾腺細胞的增生，並對包括放射線治療等多種因素所

表四 治療後之各組不同程度人數之分布表

CTCAE (分)	實驗組 (人數)	對照組 (人數)	P 值
1	2	2	P=0.36
2	14	12	
3	10	18	

造成的口乾皆有改善效果 [30, 31]。在 Hsu 等人的試驗中，將接受放射線治療的頭頸癌患者收入中醫病房住院，同時搭配中藥內服、增液湯含漱液治療口腔黏膜炎與白芷蘆薈凝膠外用治療放射性皮膚炎，其口乾症狀於第四週與第七週追蹤時可明顯緩解，但未提及體重改變的相關資訊 [11]。雖然在本試驗中，實驗組與對照組在口腔黏膜炎相關症狀（PROMS）分數比沒有顯著差異，未來可設計樣本數更大及更嚴謹的實驗來證實其相關性。此外，在副作用量表（CTCAE）中，對照組有超過一半（55%）的患者，治療後口腔黏膜炎的嚴重程度由一分變成三分，但實驗組則是少於四成。由此結果可以推測，增液湯含漱液可能是藉由直接接觸口腔患部，減緩口腔放射線粘膜炎的嚴重程度與相關症狀，進而減少因口腔疼痛不適造成的食慾下降以及體重下降。回顧先前關於含漱液的研究，Ferreira 等人使用維他命 E 與安慰劑漱口做雙盲實驗，結果顯示實驗組雖然可以使口腔炎症狀減緩、疼痛感與進食受限減輕，但是在體重下降與存活率則沒有顯著差異 [6]。Cerchietti 等人比較嗎啡（Morphine）口腔洗劑與 magic mouthwash（內含 lidocaine, diphenhydramine and magnesium aluminum hydroxide 混合液），結果顯示嗎啡口腔洗劑組的嚴重疼痛天數明顯減少、疼痛強度較輕，且口服止痛劑的使用劑量也減少，但兩組患者在體重減輕、感染發生率與鼻胃管使用上並無明顯差異，在口水增加方面則無相關資訊 [8]。Saarilahti 等人以 GM-CSF（granulocyte-macrophage colony-stimulating factor）溶液漱口與胃乳（sucralfate）含漱做比較，結果顯示 GM-CSF 溶液漱口組在放射性口腔黏膜炎及口腔疼痛程度有減緩的

趨勢，且 24% 的實驗組患者可達到口腔黏膜炎完全或部分癒合的療效，但是體重改變上兩組無顯著差異 [7]。Cheng 等人比較 chlorhexidine 或 benzydamine 兩種藥劑對於減輕放射線口腔黏膜破損的效果，然而，二者各有七例的患者發生 grade 2~3 的口腔黏膜破損，且在黏膜破損、口腔疼痛與吞嚥困難皆無顯著療效 [9]。Babae 等人使用雙盲試驗測試金盞花萃取物（calendula officinalis flowers extract）與安慰劑預防口腔黏膜炎的效果，結果顯示相較於對照組，金盞花萃取物組的患者在第二週、第三週與第六週可有效減緩口腔炎的程度，但是在體重改變方面則無相關資訊 [10]。

本試驗除了增液湯含漱液外，還同時搭配針灸治療。雖然過去文獻對於針灸治療放射性口腔黏膜炎的評價不一 [15]，但有研究顯示針灸可有效減緩頭頸癌患者因接受放射線治療造成的口乾 [32, 33]、放化療造成的噁心 [14, 34]、腫瘤造成的疼痛 [35] 以及改善接受緩和治療（hospice and palliative care）患者的生活品質 [36]。

本試驗選用的穴位為：兩側合谷透勞宮、通里、足三里、三陰交、內庭。根據先前的研究 [37]，合谷、足三里、三陰交等穴可以有效緩解患者口乾的症狀，並藉由補脾土，助運化，通氣滯的方法達到降逆行氣，扶正培元，以緩解放化療造成的噁心感與食慾不振。針刺合谷透勞宮可治療呃逆外 [38]，亦作為咽痛常用配穴。內庭穴可藉由清裡熱改善咽喉炎 [39]，通里為手少陰心經之絡穴，可寧心安神，助患者度過疾病與治療造成的心理壓力與不安。因此，本試驗搭配針灸治療，藉由緩解頭頸癌患者在接受放射線治療後，所產生之口乾、口腔疼痛、味覺改變和

食慾不振等症狀，也同時改善患者進食狀況，進而減緩體重下降，以利後續治療的進行。透過本實驗結果顯示，實驗組患者之體重下降程度，確實較對照組減少，且達到顯著差異。

本研究仍有許多可以更完善的地方。過去有研究討論頭頸癌患者中，不同中醫證型於放射治療前後的體重變化差異，研究顯示痰瘀證型者在放射治療時體重下降幅度明顯較大 [40]。然而，本研究為增液湯漱口液並無口服吸收，而且患者並無口服中藥，故與辨證論治之關係及對化療藥物之影響應可忽略。此外，根據先前的研究 [11, 20]，在增液湯含漱液合併針灸治療的基礎上，若再加入中藥內服調理，應該能更好地緩解放射線口腔炎相關症狀，達到更顯著的療效。由於放射治療的副作用皆會隨著放射線劑量累積而逐漸增加嚴重度，臨床上常發生在放射治療的第三到五週，且在療程的後三分之一最為嚴重。本試驗的患者，療程約在五到六週，如若將收案標準訂為放射線治療週數相同，且在每週都追蹤體重與量表，更能完整了解患者在搭配中醫治療後的臨床進程，以推估中醫治療介入的最佳時間點與最有效率的療程安排。關於食慾減低造成體重下降的部分，無法排除其他影響食慾的因素，可在未來設計更嚴謹的實驗中，證實其相關性。此外，關於增液湯含漱液與針灸治療間的療效差異，也值得我們做進一步的試驗來釐清。是否單用即可達到相同療效，亦或何者合併使用治療才能達到最佳效果，更需要進一步的研究。

根據本研究結果分析，頭頸癌患者在接受放射線治療的同時，若合併增液湯含漱液併針灸治療，可有效減緩體重下降的情況；

在口腔黏膜炎症狀與嚴重程度有改善的趨勢，但尚無統計上的顯著差異。

誌謝

本研究經過長庚醫療財團法人：醫學研究人體試驗倫理委員會認可，並於 104 年 7 月 14 日取得許可證號：104-4145C，使得研究得以順利進行，特此誌謝。感謝長庚醫學研究計畫案號 CMRPG1E0041、CMRPG1E0042 補助。此外，特別感謝李怡秋助理協助資料蒐集，謝一紅助理協助數據計算與繪圖指導、林口長庚醫院放射腫瘤科醫護團隊提供各項專業協助，同時感謝所有參與研究計畫同仁的協助與付出。

參考文獻

1. Gupta, B., N.W. Johnson, and N. Kumar, Global Epidemiology of Head and Neck Cancers: A Continuing Challenge. *Oncology*, 2016; 91(1): 13-23.
2. Chang, P.M., et al., Cetuximab-based therapy in recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma: experience from an area in which betel nut chewing is popular. *J. Chin. Med. Assoc.*, 2010; 73(6): 292-299.
3. Pinna, R., et al., Xerostomia induced by radiotherapy: an overview of the physiopathology, clinical evidence, and management of the oral damage. *Ther. Clin. Risk Manag.*, 2015; 11: 171-188.
4. Worthington, H.V., et al., Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst. Rev.*,

- 2011; 13(4): Cd000978.
5. Radvansky, L.J., M.B. Pace, and A. Siddiqui, Prevention and management of radiation-induced dermatitis, mucositis, and xerostomia. *Am J Health Syst. Pharm.*, 2013;70(12):1025-1032.
 6. Ferreira, P.R., et al., Protective effect of alpha-tocopherol in head and neck cancer radiation-induced mucositis: a double-blind randomized trial. *Head Neck*, 2004; 26(4): 313-321.
 7. Saarihahti, K., et al., Comparison of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and sucralfate mouthwashes in the prevention of radiation-induced mucositis: a double-blind prospective randomized phase III study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2002; 54(2):479-485.
 8. Cerchietti, L.C., et al., Effect of topical morphine for mucositis-associated pain following concomitant chemoradiotherapy for head and neck carcinoma. *Cancer*, 2002; 95(10): 2230-2236.
 9. Kin-Fong Cheng, K. and J. Ka Tsui Yuen, A pilot study of chlorhexidine and benzydamine oral rinses for the prevention and treatment of irradiation mucositis in patients with head and neck cancer. *Cancer Nurs.*, 2006; 29(5): 423-430.
 10. Babae, N., et al., Antioxidant capacity of calendula officinalis flowers extract and prevention of radiation induced oropharyngeal mucositis in patients with head and neck cancers: a randomized controlled clinical study. *Daru.*, 2013; 21(1): 18.
 11. Hsu, P.Y., et al., Efficacy of Traditional Chinese Medicine in Xerostomia and Quality of Life during Radiotherapy for Head and Neck Cancer: A Prospective Pilot Study. *Evid. Based Complement Alternat. Med.*, 2016; 2016: 8359251.
 12. Nik Nabil, W.N., et al., A systematic review on Chinese herbal treatment for radiotherapy-induced xerostomia in head and neck cancer patients. *Complement Ther. Clin. Pract.*, 2018;30: 6-13.
 13. Koppelman, M.H., Acupuncture: An Overview of Scientific Evidence. Available at: <https://www.evidencebasedacupuncture.org/who-official-position/> Accessed October 1, 2018.
 14. Enblom, A., et al., Acupuncture compared with placebo acupuncture in radiotherapy-induced nausea--a randomized controlled study. *Ann. Oncol.*, 2012; 23(5): 1353-1361.
 15. Zhuang, L., et al., The preventive and therapeutic effect of acupuncture for radiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer: a systematic review. *Integr. Cancer Ther.*, 2013; 12(3): 197-205.
 16. Lian, W.L., et al., Effectiveness of acupuncture for palliative care in cancer patients: a systematic review. *Chin. J. Integr. Med.*, 2014; 20(2): 136-147.
 17. Garcia, M.K., et al., Systematic review of acupuncture in cancer care: a synthesis of the evidence. *J. Clin. Oncol.*, 2013; 31(7): 952-960.
 18. Kushner, J.A., et al., Development and validation of a Patient-Reported Oral Mucositis Symptom (PROMS) scale. *J. Can. Dent. Assoc.*, 2008; 74(1): 59.
 19. J A E Langius, S.B., D H F Rietveld, H M Kruizenga, J A Langendijk, P J M Weijs, and C R Leemans, Critical weight loss is a major prognostic indicator for disease-specific survival in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy.

- British Journal of Cancer*, 2013; 109(5): 1093-1099.
20. Huang, Y.H., et al., Influence of Chinese medicine on weight loss and quality of life during radiotherapy in head and neck cancer. *Integr. Cancer Ther.*, 2013; 12(1): 41-49.
21. Chang, C.M., et al., The Core Pattern Analysis on Chinese Herbal Medicine for Sjogren's syndrome: A Nationwide Population-Based Study. *Sci. Rep.*, 2015; 5: 9541.
22. Shen, X., et al., Effects of *Scrophularia ningpoensis* Hemsl. on Inhibition of Proliferation, Apoptosis Induction and NF-kappaB Signaling of Immortalized and Cancer Cell Lines. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2012; 5(2): 189-208.
23. Li, J.Z., Y.; Zhou, H.; Su, B.; Zheng, R., Iridoid and phenylpropanoid glycosides of *Scrophularia ningpoensis* inhibit the formation of LTB4 and platelet aggregation. *Acad. J. Second Mil. Med. Univ.*, 1999; 20: 301-303.
24. 謝小艷、夏春森，中藥玄蔘的化學成分及藥理研究進展。亞太傳統醫藥。2010；6(5)：121-127。
25. 翁東明、李黃彤、李亞倫、王寶奎，玄蔘口服液的藥效學研究。海峽醫學。1995；7(4)：14-15。
26. 曾華武、李醫明、賀祥、姜遠英等，玄蔘提取物的抗炎和抗氧活性。第二軍醫大學學報。1999；20(9)：614-616。
27. Zhang, R.X., M.X. Li, and Z.P. Jia, *Rehmannia glutinosa*: review of botany, chemistry and pharmacology. *J. Ethnopharmacol*, 2008; 117(2): 199-214.
28. 武衛紅、溫學森、趙宇，地黃寡糖及其藥理活性研究進展。中藥材。2006；29(5)：507-510。
29. 范俊、張旭，麥冬多糖藥理研究進展。中醫藥學刊。2006；24(4)：626-627。
30. Kagami H, H.K., Nishiguchi H, Shigetomi T, Ueda M., Effect of 'bakumondoto', a Chinese-Japanese herbal medicine, on cultured and dispersed salivary gland cells. *J. Ethnopharmacol.*, 1996; 53(2): 89-95.
31. Sugano, S., et al., Effectiveness of formula ophiopogons in the treatment of xerostomia and pharyngoxerosis. *Acta. Otolaryngol. Suppl.*, 1996; 522: 124-129.
32. Braga, F.P., et al., Acupuncture for the prevention of radiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer. *Braz. Oral. Res.*, 2011; 25(2): 180-185.
33. Simcock, R., et al., ARIX: a randomised trial of acupuncture v oral care sessions in patients with chronic xerostomia following treatment of head and neck cancer. *Ann. Oncol.*, 2013; 24(3): 776-783.
34. Rithirangsrirroj, K., T. Manchana, and L. Akkayagorn, Efficacy of acupuncture in prevention of delayed chemotherapy induced nausea and vomiting in gynecologic cancer patients. *Gynecol. Oncol.*, 2015; 136(1): 82-86.
35. Lu, W. and D.S. Rosenthal, Acupuncture for cancer pain and related symptoms. *Curr. Pain Headache Rep.*, 2013; 17(3): 321.
36. Romeo, M.J., et al., Acupuncture to Treat the Symptoms of Patients in a Palliative Care Setting. *Explore (NY)*, 2015; 11(5): 357-362.
37. O'Sullivan, E.M. and I.J. Higginson, Clinical

- effectiveness and safety of acupuncture in the treatment of irradiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer: a systematic review. *Acupunct. Med.*, 2010; 28(4): 191-199.
38. 劉占寶，針刺合谷透勞宮療法治療呃逆 30 例分析。人民軍醫。2016；59(12)：1305-1306。
39. 李亞敏、張暘、董曉燕、李平，淺談內庭穴的臨床應用。針灸臨床雜誌。2007；23(1)：39-41。
40. 葉兼碩、陳星諭、楊賢鴻、蘇奕彰等，頭頸部腫瘤患者之體質證型在放射治療前後對體重變化的影響：前瞻性觀察型研究。中醫藥雜誌。2014；25(2)：177-187。

Original Article

Zeng Ye Decoction Mouthwashes With Acupuncture Can Decrease Complications and Body Weight Loss of Head And Neck Cancer Patient Under Radiotherapy With/without Chemotherapy

Tien-ju Wang^{1,#}, Tsung Hsien Yang^{1,#}, Ngan-Ming Tsang^{3,4}, Yuan Yun Tang⁵,
Hui Ching Hsu⁵, Geng-Hao Liu^{2,3,6,7}, Pei-Yu Hsu¹, Chien-Chung Yang^{3,5},
Hsing-Yu Chen^{1,2,3}, Sien-Hung Yang^{1,3,8}, Jiun-Liang Chen^{1,3,*}

¹ Division of Chinese Internal Medicine, Department of Traditional Chinese Medicine, Chang Gung Memorial Hospital, Taoyuan, Taiwan

² Graduate Institute of Clinical Medical Sciences, College of Medicine, Chang Gung University, Taoyuan, Taiwan

³ School of Traditional Chinese Medicine, College of Medicine, Chang Gung University, Taoyuan, Taiwan

⁴ Department of Radiation Oncology, Linkou Chang Gung Memorial Hospital, Taoyuan, Taiwan

⁵ Division of Chinese Acupuncture and Traumatology, Department of Traditional Chinese Medicine, Chang Gung Memorial Hospital, Taoyuan, Taiwan

⁶ Division of Acupuncture and Moxibustion, Department of Traditional Chinese Medicine, Chang Gung Memorial Hospital, Taoyuan, Taiwan.

⁷ Sleep Center, Chang Gung Memorial Hospital, Taoyuan, Taiwan.

⁸ Chang Gung Immunology Consortium, Chang Gung Memorial Hospital and Chang Gung University, Gueishan, Taoyuan, Taiwan

Over 80% of head and neck cancer patients had side effect of radiation-induced oral mucositis, leading to xerostomia, abnormal taste, dysphagia, poor intake and body weight loss under radiotherapy. No defined and effective golden treatment has been confirmed so far. Since these symptoms are classified into “fire/heat evil that damages yin” in Traditional Chinese Medicine (TCM), this research adopts the approach of “nourishing yin and clearing heat evil” by Zeng Ye Decoction mouthwashes with acupuncture to relieve the symptoms.

The patients (aged 20-75) included in this research were diagnosed with head and neck cancer, taking the first-time radiotherapy with/without chemotherapy from

*Correspondence author: Jiun-Liang Chen, Division of Chinese Internal Medicine, Department of Traditional Chinese Medicine, Chang Gung Memorial Hospital, No. 123, Dinghu Rd., Guishan Township, Taoyuan County 333, Taiwan, Tel: +886-3-3196200 ext. 2611, Fax: +886-3-3298995, Email: a12015@cgmh.org.tw

#: These authors Contributed equally to this work.

Received 2nd October 2018, accepted 14th January 2019

Dec 2015 to Mar 2017. The Chinese medical group was additionally offered Zeng Ye Decoction mouthwashes four times per day and acupuncture three times a week. Body weight, PROMS (Patient-Reported Oral Mucositis Symptom Scale) and NCI-CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0) were collected before and after treatment for assessment.

58 patients with head and neck cancer are included in the research. No statistical difference of the baseline characteristics between TCM group (n=26) and the control group (n=32) was uncovered. Body weight loss improvement in TCM group has statistical significance ($p=0.044$) compared to the control group. Meanwhile, the severity of PROMS and NCI-CTCAE scores of the TCM group is milder than the control group. In conclusion, the combined therapies of Zeng Ye Decoction mouthwashes and acupuncture can effectively improve body weight loss for the patients with head and neck cancer, while they are taking radiotherapy with/without chemotherapy.

Key words: Zeng Ye Decoction mouthwashes, radiotherapy, oral mucositis, TCM, acupuncture, body weight loss