

當歸對乳癌預後之影響：文獻回顧研究

侯俊成¹、羅元君¹、陳柏旭¹、劉千鈺²、陳瑩陵¹、呂友文^{3,*}

¹ 彰化基督教醫院中醫部，彰化，臺灣

² 蘭平中醫診所，彰化，臺灣

³ 彰濱秀傳紀念醫院中醫部，彰化，臺灣

前言：由於當歸具有雌激素作用，因此可能對乳癌預後有不良影響。然而當歸長期使用於中醫臨床及食品，根據辨證論治也運用於乳癌治療。本文擬以系統性文獻回顧方法來探討乳癌病人是否需避免服用當歸。**方法：**搜尋 PubMed，以 breast cancer 分別和 *Angelica sinensis*（當歸）和 Dang gui（當歸）做交集，時間至 2016 年 7 月為止，所篩選之文獻刪除與本次主題無關及重複文章後，再由兩位中醫師分別加以評讀，針對當歸對乳癌之影響分類為有利、不利及其他，意見不一致之文獻則再由一位資深中醫師評讀，最後分類結果依照證據等級列表繪圖。**結果：**篩選後共得 12 篇，有利 6 篇，不利 3 篇，3 篇為其他。結果顯示支持可以使用當歸之研究，其證據等級及數量高於不支持之研究。**結論：**服用當歸對於乳癌患者正面影響高於負面，因此臨床可依據中醫治療原則適當給予患者使用。

關鍵字：當歸、乳癌、中醫

前言

乳癌病患在接受治療時，經常被衛教應避免服用當歸與人參，過去曾有澳洲研究表示，當歸與人參會刺激乳癌細胞的生長，認為衛生機構應加強監管此二種中草藥的使用 [1]，許多報章雜誌進而報導服用當歸會導致乳癌的發生，遂引起大眾的關注。不過該篇研究主要認為當歸具有類似雌激素作用，會對更年期荷爾蒙造成影響。而此類似雌激素的作用其實相當微弱，其與雌激素受體間之鏈結，非常容易被其他藥物或物質所取代，

因此不論對更年期或乳癌患者，後續的影響相對來說並不嚴重 [2,3]。當歸向來被廣泛運用於藥膳中，中醫臨床也經常使用來治療乳癌患者，賴榮年教授等人透過台灣健保資料庫統計發現當歸為乳癌患者最常使用的中藥之一 [4]；另有研究將服用抗荷爾蒙藥物的乳癌婦女，分為依中醫理論而服用當歸，以及十年內不曾吃過任何中藥的組別，兩組對照結果顯示，有合併服用當歸的乳癌婦女，得到子宮內膜癌風險顯著下降，顯見此類藥物其雌激素作用並不強，否則婦癌風險應該會大幅提高 [5]。學者也針對乳癌患者服用中草

* 通訊作者：呂友文，彰濱秀傳紀念醫院中醫部，地址：40666 台中市北屯區梅川東路四段 25 號 7 樓，電話：04-22371513，Email：cch345021@gmail.com

105 年 7 月 18 日受理，105 年 10 月 17 日接受刊載

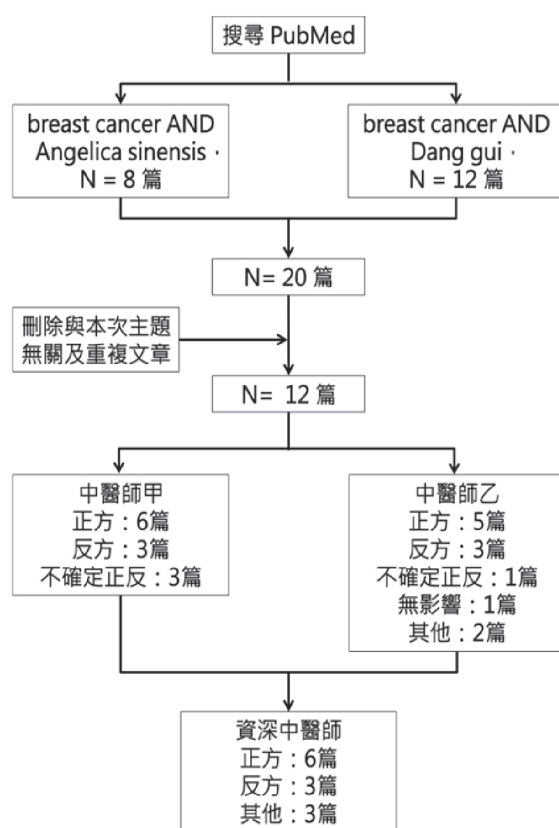
藥與 tamoxifen 之可能交互作用進行文獻回顧，針對 20 ~ 79 歲使用 tamoxifen 乳癌患者，合併當歸的使用可降低罹患子宮內膜癌的機率 [6]。由以上論述得知，服用當歸對乳癌之影響仍屬未解決之爭議，故本文擬以文獻回顧方法來探討乳癌病人是否需避免服用當歸。

材料與方法

為了進一步探討當歸對乳癌的影響，使用 PubMed 生物醫學資料庫做為文獻蒐集來源之平台，關鍵字鍵入以 breast cancer (乳癌) 分別和 *Angelica sinensis* (當歸) 及 Dang gui (當歸) 做交集，搜尋時間至 2016 年 7 月為止，將所得之文獻刪除與本次主題無關及重複文章後，再由兩位中醫師分別加以評讀，並分類各篇文獻中當歸對於乳癌之影響的正、反論點，若有不同意見的部分，再由一位資深中醫師作評估，最後將結果列表及討論。

結果

搜尋 PubMed 資料庫中，以 breast cancer 分別和、當歸 (*Angelica sinensis*) 和 Dang gui (當歸) 三個字做交集，時間至 2016 年 7 月為止，分別得到了 8 和 12 篇文獻。總共 20 篇文獻中，刪除與本次主題無關及重複文章後得到了 12 篇，再將各篇文獻中可供乳癌病患使用當歸之正、反論點加以分類，由中醫師甲評讀的結果為正方 6 篇，反方 3 篇，不確定正反有 3 篇，而中醫師乙之評讀結果則為正方 5 篇，反方 3 篇，不確定正反有 1 篇，另外有 1 篇無影響，2 篇則屬於其他主題。最後，由資深中醫師再針對不同結果的篇章



圖一 文獻篩選流程圖

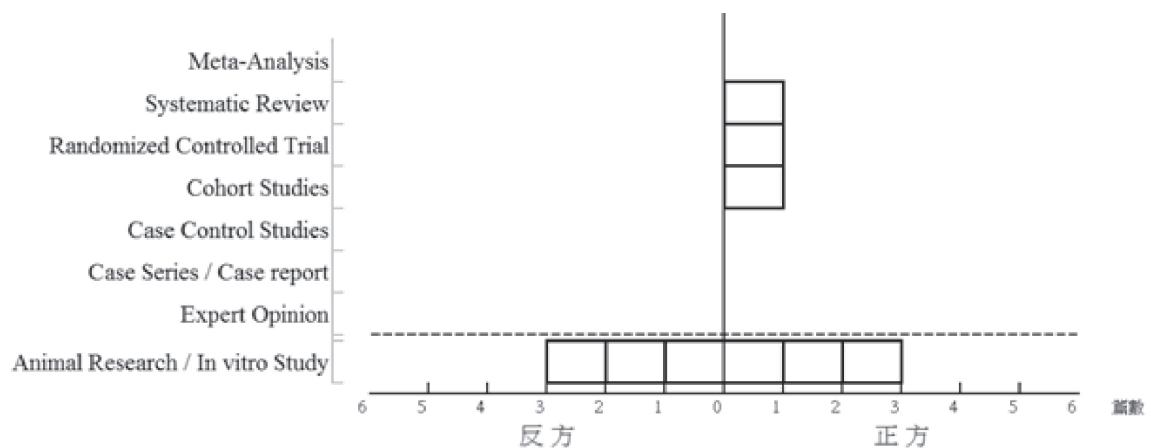
作評估之後，得到結果為正方 6 篇 [2,3,5,7-9]，將此六篇文獻依照年份、作者、題目、期刊、研究型式 / 證據等級、結論製表 (表一)。反方 3 篇 [1,10,11]，亦依照次序製表 (表二)。另外 1 篇無影響 [12]，2 篇為其他主題 [13,14]。從最後分類結果統計出的正、反兩方研究之證據等級繪製成圖二及三。

討論

乳癌是發生率很高的癌症，病患會選擇西醫作為第一線治療，然而因手術或放、化療後所產生的副作用，讓許多乳癌患者會尋求中醫藥的協助，賴榮年教授以全民健保資料庫分析乳癌婦女的中醫門診使用分析，顯

表一 服用當歸對乳癌有正面影響之相關期刊

編號	年份	作者	題目	期刊	研究型式 / 證據等級	結論
1-1 [7]	2001	Rosenberg Zand, R.S. <i>et al.</i>	Effects of natural products and nutraceuticals on steroid hormone-regulated gene expression.	Clin Chim Acta	in vitro	當歸不但無顯著之雌激素作用，反而具有微弱抗雌激素活性及抗雄性激素活性的作用。
1-2 [8]	2001	Liu J <i>et al.</i>	Evaluation of estrogenic activity of plant extracts for the potential treatment of menopausal symptoms.	J Agric Food Chem	in vitro	當歸只有微弱的雌激素受器結合作用及 progesterone receptor (PR) 和 pS2 (presenilin-2) 之 mRNA 誘發生成。
1-3 [3]	2003	Piersen CE	Phytoestrogens in botanical dietary supplements: implications for cancer.	Integr Cancer Ther	review	過去研究有些顯示當歸具雌激素活性，也有顯示不具活性的，有一篇雙盲、隨機對照臨床試驗不支持當歸具有雌激素活化機制。而本文作者過去的研究則發現當歸對於雌激素受體的結合能力微弱到不具刺激活性。
1-4 [5]	2012	Lai JN <i>et al.</i>	Prescription pattern of Chinese herbal products for breast cancer in Taiwan: a population-based study.	Evid Based Complement Alternat Med	Retrospective cohort study	從台灣健保資料庫中統計得到含當歸的藥物是中醫臨床中給予乳癌患者最常使用的中藥。
1-5 [9]	2012	Zhuang SR <i>et al.</i>	Effects of a Chinese medical herbs complex on cellular immunity and toxicity-related conditions of breast cancer patients.	Br J Nutr	RCT	中草藥複方（靈芝、黨參、當歸）的介入可以使乳癌放化療中的患者相對於對照組可較延緩或減輕的白血球及嗜中性球下降率。
1-6 [2]	2015	Zhou WJ, Wang S, <i>et al.</i>	<i>Angelica sinensis</i> polysaccharides promotes apoptosis in human breast cancer cells via CREB-regulated caspase-3 activation.	Biochem Biophys Res Commun	in vitro	當歸多醣體 (<i>Angelica Sinensis</i> Poly-saccharide, ASP) 透過調控 Cyclic AMP response element binding protein (CREB) 的訊息傳遞路徑而促進乳癌細胞的細胞凋亡。

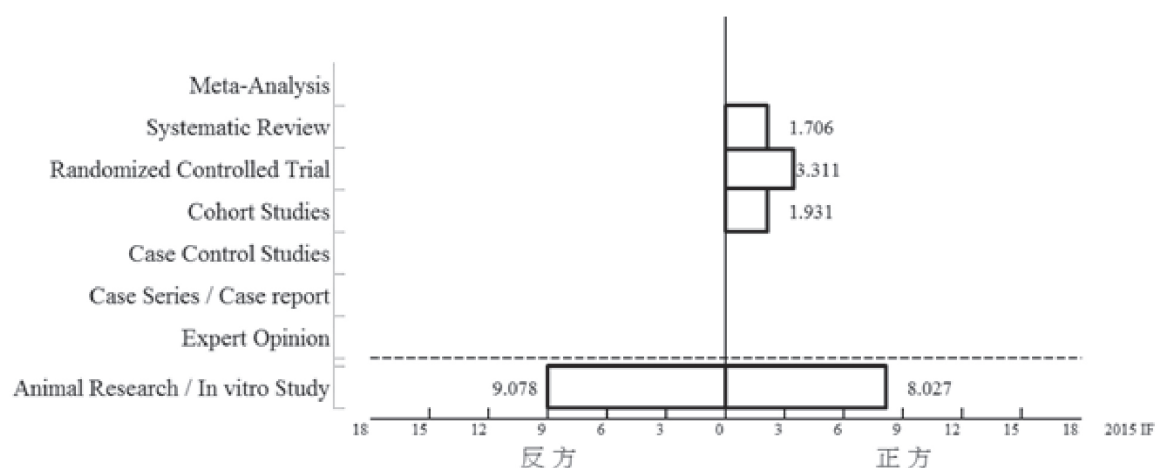


圖二 當歸對乳癌有正面影響及負面影響文獻篇數之證據等級分布

本圖縱軸為證據等級（低到高），橫軸為正面影響與負面影響文獻篇數

表二 服用當歸對乳癌有不良影響之相關期刊

編號	年份	作者	題目	期刊	研究型式 / 證據等級	結論
2-1 [1]	2002	Amato P <i>et al.</i>	Estrogenic activity of herbs commonly used as remedies for menopausal symptoms.	Menopause	in vitro/in vivo	高劑量的當歸會刺激乳癌細胞 (MCF-7 cells) 的生長但這樣的刺激效果與雌激素活性無關，在老鼠實驗中顯示不會增加雌激素含量，亦無增加子宮重量。
2-2[10]	2005	Lau CB <i>et al.</i>	Use of dong quai (<i>Angelica sinensis</i>) to treat peri- or postmenopausal symptoms in women with breast cancer: is it appropriate?	Menopause	in vitro	當歸的水萃取物藉由微弱的雌激素促效活性，可刺激乳癌細胞 (MCF-7 cells) 的生長。當歸的水萃取物亦會增加乳癌細胞 (BT-20 cells) 增生，但非藉由雌激素受體媒介路徑。
2-3[11]	2006	Chang CJ <i>et al.</i>	Modulation of HER2 expression by ferulic acid on human breast cancer MCF7 cells.	Eur J Clin Invest	in vitro	當歸萃取物中的阿魏酸 ferulic acid (FA) 會藉由增加 HER2 and ERalpha 的基因表現而造成乳癌細胞 (MCF-7 cells) 增生。



圖三 當歸對乳癌有正面影響及負面影響文獻 Impact Factor 之證據等級分布

本圖縱軸為證據等級（低到高），橫軸為正面影響與負面影響文獻影響係數（Impact Factor 2015）加總（方格旁數字為實際加總數字）

示 81.5% 新發生乳癌的婦女至少會求助於中醫門診一次 [15]，在如此高使用率下，中藥對於乳癌患者的影響更顯重要。近年來報章雜誌引用外電報導服用當歸會導致乳癌的發生，乳癌病患在中西醫門診接受治療時，也經常被衛教應避免服用此種中藥，故本篇研究針對此一議題，搜尋 PubMed 資料庫，從最新的文獻了解目前當歸對乳癌之影響，並將所得資料，依據證據等級模仿森林圖加以繪圖，直接比較乳癌病患是否適宜使用此種藥物的正反論點，從圖二及三中可發現在實驗室及動物實驗等級，正反雙方不論在文獻篇數或影響係數都相去不多，但正方在證據等級較高的部分佔有優勢。此種呈現方式與過去文獻回顧不同 [3]，可以讓研究者依據證據等級對正反論點收到一目了然的效果。這也是本研究與其他回顧性文章有所區別之處。

在我們所選列的文獻中，有三篇體外細胞實驗發現當歸使乳癌細胞 MCF-7 cells 增生 [1,10,11]，此作用是否與刺激雌激素受體有關則各有不同論點；而另一篇同為體外細胞研究卻發現當歸多醣體能促進乳癌細胞的細胞凋亡 [2]。有二篇 2001 年發表的體外細胞研究探討當歸的雌激素活性，其一認為當歸具有抗雌激素活性 (antiestrogenic activity) [7]，另一則闡述當歸雖然會結合到雌激素受體上，但此結合力是很微弱的 [8]，故該研究團隊於 2003 年的一篇回顧性文章中即討論，過去研究對於當歸是否具雌激素活性各有正反論點，然而從他們過去的研究則發現當歸對於雌激素受體的結合力微弱到應不具刺激活性 [3]。植物性雌激素對於乳癌的影響亦需要更多的研究來討論及證實，對於內源性及外源性雌激素對乳癌細胞可能造成的影響更

非單一機制可以說明。有趣的是類似的爭論也在淫羊藿對於雌激素及乳癌細胞出現。先前研究認為淫羊藿苷 / 淫羊藿素同時與雌激素拮抗劑併用時，對 T47D 細胞增殖的作用明顯降低，細胞大多停滯在 G0/G1 期，間接提示它不會取代雌激素拮抗劑對 T47D 細胞的刺激及併用的安全性；另一篇文獻則是發現淫羊藿低濃度會抑制雌激素表達，高濃度會促進雌激素表達。MCF-7 乳癌細胞株的影響方面，tamoxifen 的效力高於淫羊藿母體。這些研究都顯示中藥對於乳癌細胞之影響並不是以雌激素作用可以完全解釋 [16,17]。

此外，一篇隨機、雙盲的對照研究以含靈芝、黨參及當歸的中藥複方介入放化療中的乳癌患者後，發現相對於對照組有較低的白血球及嗜中性球下降率，可以維持癌症病人較佳的免疫狀況 [9]。相較於反方的三篇研究皆屬於細胞學實驗層次，正方涵蓋臨床隨機對照試驗、回顧性文章及世代研究，因此本研究認為正方有較多較高的證據等級文章篇數之比例，不僅如此，正方的研究亦有較多近十年所發表的篇數，反方的三篇研究皆為 2006 年以前所作，可見近年有越來越多的文章表示，當歸使用於乳癌患者並非如過去發表所說會必然造成乳癌細胞的增生。在目前的研究中，當歸對乳癌患者之影響有不少正面論述，比反方的篇數多，證據等級亦較高。因此，當歸作為中醫藥常用且重要的藥物，每每是針對該患者的狀況而作加減，與其他藥物之間的交互作用也經常非單一萃取物所能解釋，故在合格中醫師的診斷之下，若乳癌患者有體質及病情上的需要，應不必特別避免服用當歸。

影響指數 (Impact Factor) 為近十年來學術界用於量化學術成果的重要評估工具，關於

影響指數的爭議也時有所聞 [18]，不過在更合適的量化工具出現之前，影響指數仍不失為一客觀且具共識的方法 [19,20]，雖然本研究將影響指數繪圖作為正負面影響指標，但僅供輔助參考使用，並不能作為主要評估指標。期刊最新的影響指數代表目前該期刊在學術界引用文章上的影響力，雖然影響指數每年會有所變動，為了方便讀者了解目前期刊之份量，本研究影響指數之計算以 2015 年為準，較容易有參考的一致性。

然而本研究尚有許多限制之處，如當歸對乳癌之影響的研究數量不多，且大多數的研究證據等級較低。另外關鍵字搜尋亦限制了我們對這個議題的討論，如當歸之拼音易出現 Dang qui 與我們搜尋的 Dang gui 不同，其中有一篇以台灣健保資料庫所發表，認為當歸對乳癌預後有正面影響之文章 [6]，另外以 dong quai 搜尋亦有一篇討論更年期婦女關於荷爾蒙療法之衛教，內容認為當歸、人參及豆製品對荷爾蒙並無明顯之影響 [21]。在幾篇選取文章的參考文獻中，可以發現有很多研究是針對當歸的雌激素效用，進而在討論中探討到對乳癌的影響，此類文章在本研究被忽略無法納入，此缺陷可在日後研究中加以改善。近年已有學者針對乳癌患者服用 tamoxifen 藥物做相關研究，指出當歸可降低罹患子宮內膜癌風險，此研究更加支持當歸於乳癌患者的使用。乳癌成因複雜，年齡、遺傳、飲食、生活習慣、經胎產史或藥物的使用皆會影響疾病的產生，都可能造成許多的實驗誤差。因此，在樣本數及證據等級的種種限制之下，未來需要有更多的大型研究投入，才能更加確保乳癌患者使用當歸的安全性。

誌謝

研究計畫承蒙郭代葳、鐘上琳、謝昌儒、陳柏維等人，使本計畫得以順利完成，特此誌謝。

參考文獻

1. Amato P, Christophe S, Mellon PL. Estrogenic activity of herbs commonly used as remedies for menopausal symptoms. *Menopause*, 9:145-150, 2002.
2. Zhou WJ, Wang S, Hu Z, Zhou ZY, Song CJ. *Angelica sinensis* polysaccharides promotes apoptosis in human breast cancer cells via CREB-regulated caspase-3 activation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 467:562-569, 2015.
3. Piersen CE. Phytoestrogens in botanical dietary supplements: implications for cancer. *Integr. Cancer Ther.*, 2:120-138, 2003.
4. Lai JN, Wu CT, Wang JD. Prescription pattern of Chinese herbal products for breast cancer in taiwan: a population-based study. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.*, 2012:891893, 2012.
5. Hu YC, Wu CT, Lai JN, Tsai YT. Detection of a negative correlation between prescription of Chinese herbal products containing coumestrol, genistein or daidzein and risk of subsequent endometrial cancer among tamoxifen-treated female breast cancer survivors in Taiwan between 1998 and 2008: a population-based study. *J. Ethnopharmacol.*, 169:356-362, 2015.
6. Wu CT, Lai JN, Tsai YT. The Prescription pattern of Chinese herbal products that contain dang-qui and risk of endometrial cancer among tamoxifen-

- treated female breast cancer survivors in taiwan: a population-based study. *PLoS ONE*, 9:e113887, 2014.
7. Rosenberg Zand RS, Jenkins DJ, Diamandis EP. Effects of natural products and nutraceuticals on steroid hormone-regulated gene expression. *Clin. Chim. Acta*, 312:213-219, 2001.
8. Liu J, Burdette JE, Xu H, Gu C, van Breemen RB, Bhat KP, Booth N, Constantinou AI, Pezzuto JM, Fong HH. Evaluation of estrogenic activity of plant extracts for the potential treatment of menopausal symptoms. *J. Agric. Food Chem.*, 49:2472-2479, 2001.
9. Zhuang SR, Chiu HF, Chen SL, Tsai JH, Lee MY, Lee HS, Shen YC, Yan YY, Shane GT, Wang CK. Effects of a Chinese medical herbs complex on cellular immunity and toxicityrelated conditions of breast cancer patients. *Br. J. Nutr.*, 107:712-718, 2012.
10. Lau CB, Ho TC, Chan TW, Kim SC. Use of dong quai (*Angelica sinensis*) to treat peri- or postmenopausal symptoms in women with breast cancer : is it appropriate? *Menopause*, 12:734-740, 2005.
11. Chang CJ, Chiu JH, Tseng LM, Chang CH, Chien TM, Wu CW, Lui WY. Modulation of HER2 expression by ferulic acid on human breast cancer MCF7 cells. *Eur. J. Clin. Invest.*, 36:588-596, 2006.
12. Brasky TM, Lampe JW, Potter JD, Patterson RE, White E. Specialty supplements and breast cancer risk in the VITamins And Lifestyle (VITAL) Cohort. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 19:1696-1708, 2010.
13. Cheema D, Coomarasamy A, El-Toukhy T. Non-hormonal therapy of post-menopausal vasomotor symptoms: a structured evidencebased review. *Arch. Gynecol. Obstet.*, 276:463-469, 2007.
14. Rock E, DeMichele A. Nutritional approaches to late toxicities of adjuvant chemotherapy in breast cancer survivors. *J. Nutr.*, 133:3785S-3793S, 2003.
15. 賴榮年、吳建東、王榮德，台灣乳癌婦女 1998-2008 年間的中藥使用率及模式分析，中醫藥雜誌，24:13-23，2013。
16. 王潔，淫羊藿苷和淫羊藿素對乳腺癌 T47D 細胞增殖的影響，中草藥，44:1470-1475，2013。
17. 魏孝義、王辰、吳萍、蔣子華、徐良雄，淫羊藿素衍生物及其製備方法和用途，專利號 CN104610212A，2015。
18. 葉乃靜，影響指數：一個有爭議的期刊和研究品質評估指標，圖書館學與資訊科學，31:54-62，2005。
19. Garfield E. Impact factors, and why they won't go away. *Nature*, 411:522-522, 2001.
20. Garfield E. How can impact factors be improved? *BMJ*, 313:411-413, 1996.
21. Hill DA, Hill SR. Counseling patients about hormone therapy and alternatives for menopausal symptoms. *Am. Fam. Physician*, 82:801-807, 2010.

The Effects of Dang-qui on the Prognosis of Breast Cancer: A Systematic Review Study

Chun-Cheng Hou ¹, Yuan-Chun Lo ¹, Bo-Syu Chen ¹, Chien-Yu Liu ²,
Ying-Ling Chen ¹, Yu-Wen Lu ^{3,*}

¹ Department of Chinese Medicine, Changhua Christian Hospital, Changhua, Taiwan

² Shalom TCM Clinic, Changhua, Taiwan

³ Department of Chinese Medicine, Chang Bing Show Chwan Memorial Hospital, Changhua, Taiwan

Objectives: Previous researches showed the negative effects of Dang gui on the prognosis of breast cancer, thus the patients were advised not to take this Chinese herb. However Dang gui is widely used not only in food, but also in herbal remedies for very long time. This study underwent a systematic review to evaluate the effects of Dang gui on patients with breast cancer. **Methods:** We search PubMed by using breast cancer and the MeSH terms about *Angelica sinensis* and Dang gui. The end time is July, 2016. After ruling out the duplicating research or inappropriate topic, there were two traditional Chinese medicine (TCM) doctors to do critical appraisal. The results were separated favorable effect, poor effect or others. The other senior TCM doctor did critical appraisal about the disagreement studies. And the result would be classified to different categories by level of evidence. **Results:** There are 6 of those studies are favorable effect, 3 are poor effect, 3 are other. There were higher level of evidence and more amount about those studies favor using Dang gui. **Conclusions:** There are lots of high-level evidence studies with positive suggestion about the effect of Dang gui on patients with breast cancer. The patients with breast cancer can take *Angelica sinensis* under proper TCM managements.

Key words: Dang-qui, breast cancer, traditional Chinese medicine

*Correspondence author: Yu-Wen Lu, Department of Chinese Medicine, Chang Bing Show Chwan Memorial Hospital, Changhua, Taiwan, 7F., No. 25, Sec. 4, Meichuan E. Rd., Beitun Dist., Taichung City 40666, Taiwan (R.O.C.), Tel: +886-4-22371513, E-mail: cch345021@gmail.com

Received 18th July 2016, accepted 17th October 2016