

# 行政院國家科學委員會專題研究計畫 成果報告

## 不同 TNM 階段之肝癌病患其氧化狀態、發炎狀態及纖維化程度的分析及比較(第 3 年) 研究成果報告(完整版)

計畫類別：個別型  
計畫編號：NSC 96-2320-B-040-028-MY3  
執行期間：98 年 08 月 01 日至 99 年 07 月 31 日  
執行單位：中山醫學大學醫學系

計畫主持人：林俊哲  
共同主持人：殷梅津、顏聖烈

處理方式：本計畫可公開查詢

中華民國 99 年 09 月 01 日

## 行政院國家科學委員會補助專題研究計畫成果報告

不同 TNM 階段之肝癌病患其氧化狀態、發炎狀態及纖維化程度的分析及比較

計畫類別：  個別型計畫       整合型計畫

計畫編號：NSC 96-2320-B-040-028-MY3

執行期間： 2007 年 8 月 1 日至 2010 年 7 月 31 日

計畫主持人：林俊哲 副教授

共同主持人：殷梅津 教授

共同主持人：顏聖烈 主治醫師

成果報告類型(依經費核定清單規定繳交)：精簡報告    完整報告

本成果報告包括以下應繳交之附件：

- 赴國外出差或研習心得報告一份
- 赴大陸地區出差或研習心得報告一份
- 出席國際學術會議心得報告及發表之論文各一份
- 國際合作研究計畫國外研究報告書一份

處理方式：除產學合作研究計畫、提升產業技術及人才培育研究計畫、  
列管計畫及下列情形者外，得立即公開查詢

涉及專利或其他智慧財產權，一年二年後可公開查詢

執行單位：中山醫學大學醫學系

中 華 民 國      99 年      9 月      2 日

## 前言

國人十大死亡原因的排名中，肝臟疾病一直是榜上有名。「慢性肝炎→肝硬化→肝癌」號稱國人的『肝病三部曲』。肝癌令國內醫界憂心的另一問題是每年新增的患者人數是多的嚇人，而且其中有許多患者是兒童或青少年。所以，及早診斷及治療此一系的「國病」，不但有助於挽救個人的生命及維持家庭的完整，也有助於節省醫療資源。國內臨床對肝癌病患的檢測包含血液生化分析、腹部超音波掃瞄、電腦斷層檢查與血管攝影等並將肝癌於臨床上根據腫瘤之大小，數量及侵犯程度，依美國癌症學會(American Joint Committee on Cancer; AJCC)所製訂之 TNM (tumor-node-metastasis)疾病分期系統將癌症病患分類成 stage I、II、III、IV 等不同期別。但是卻無法針對患者的氧化狀態、發炎狀態、纖維化程度或癌化速度(如血管新生作用)等提供重要訊息。若能分析及比較患者的發炎、氧化、纖維化或癌化的狀態及變化，將有助於了解不同期別間這些病理特徵的差異及彼此間的相關。這些訊息對於臨床醫師掌控患者的病情，治療模式的選擇、癒後的追蹤及評估，也提供了重要的參考依據。

## 研究目的

本研究計畫的目的有三：1)了解不同 TNM 階段之肝癌患者，其氧化、發炎、纖維化、能量代謝程度之差異；2)探討 B 型肝炎、C 型肝炎或肝硬化對肝癌患者之氧化、發炎、纖維化及能量代謝程度的影響；3)分析肝癌患者之氧化、發炎及纖維化程度彼此間的相關，嘗試找尋合適的 biomarkers 可準確的評估肝臟硬化程度及實際肝功能狀態。本研究將以三年時間來進行，收集足夠且具代表性的樣本數以進行相關分析。連續三年的研究工作將可以具體總結氧化、發炎及纖維化在肝癌病情變化中扮演的角色；了解 B 型肝炎、C 型肝炎或肝硬化對肝癌發展的影響；以及確認可用以評估病情、手術及活存的 biomarkers。本研究結果可提供具體的生化數據來了解肝癌的病理變化，這些結果也有助於手術、化療或藥物的選擇以及營養的介入。

## 文獻

1. 陶聲洋防癌基金會 優良健康資訊網
2. Chen JC, Chang ML, Lin JN, et al. 2005. Comparison of childhood hepatic malignancies

- in a hepatitis B hyper-endemic area. World J Gastroenterol. 11:5289-94.
- 肝病防治學術基金會 <http://www.liver.org.tw>
  - Sun CA, Wu DM, Lin CC, et al., 2003. Incidence and cofactors of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma: a prospective study of 12,008 men in Taiwan. Am J Epidemiol. 157:674-82.
  - Orito E, Mizokami M. 2003. Hepatitis B virus genotypes and hepatocellular carcinoma in Japan. Intervirology. 46:408-12.
  - Amin J, Law MG, Bartlett M, et al. 2006. Causes of death after diagnosis of hepatitis B or hepatitis C infection: a large community-based linkage study. Lancet. 368:938-45.
  - 癌症診療資料庫 <http://www.tcdb.org.tw/doc/manual/manual941014.pdf>
  - Wang XW, Hussain SP, Huo TI, et al., 2002. Molecular pathogenesis of human hepatocellular carcinoma. Toxicology. 181-7.
  - Shimoda R, Nagashima M, Sakamoto M, et al., 1994. Increased formation of oxidative DNA damage, 8-hydroxydeoxyguanosine, in human livers with chronic hepatitis. Cancer Res. 54:3171-2.
  - Kollmar O, Scheuer C, Menger MD, et al. 2006. Macrophage inflammatory protein-2 promotes angiogenesis, cell migration, and tumor growth in hepatic metastasis. Ann Surg Oncol. 13:263-75.

## 研究方法

本研究將收集四期(stage I、II、III、IV)，三種肝炎條件(B肝、C肝、無)，二種肝硬化條件(有、無)的肝癌病患。共 24(4x3x2=24)組，每組至少 20 人，因此，在三年內將收納至少 480 位受試者。

## 受試者

18 歲(含)以上之病患，性別不拘，發現之肝腫瘤經病理檢查確認；或經臨床生化及影像學(腹部超音波、腹部電腦斷層掃描、核磁共振掃描、或血管攝影術)檢查，至少有兩項檢查方法得知此病灶為高血管性(hypervascular)腫瘤，或一項檢查方法確認為高血管性腫瘤且血清甲型胎兒蛋白高於 400 ng/ml，即可診斷為肝細胞癌。研究進行前將先向病患及家屬詳細說明後取得其同意並簽署受試者同意書。於進行治療療程前，即收集臨床資料及血液檢體進行研究分析。受試者所服用的藥物及其他疾病將一併記錄。

## 研究進行步驟

## 一、臨床分析:

- A. 詳細記錄其他疾病(如糖尿病、腎臟病)、飲酒狀況及藥物的攝取。並進行血壓、體位等測量。計算受試者的身體質量指數[BMI, 體重 (kg) ÷ 身高<sup>2</sup> (m<sup>2</sup>) ]。
- B. 由靜脈抽取 20 ml 空腹血, 其中 8 ml 用於臨床分析: 血糖、三酸甘油酯、膽固醇、尿酸、AST (SGOT)、ALT (SGPT)、尿素氮及肌酐酸、膽紅素、白蛋白及凝血酶原時間等。由醫院檢驗科自動電腦血液生化分析儀進行分析。另外 12 ml 血液送實驗室進行其他分析。
- C. 檢測受試者之血清, 若 HBsAg 為陽性則定義為慢性 B 型肝炎。若 HBeAg 同時為陽性, 表示為 B 型病毒仍具活性之慢性肝炎。若 HBeAg 為陰性且 ALT 大於正常值兩倍以上, 則進一步檢測血清 HBV-DNA 之濃度, 若 HBV-DNA  $\geq 10^4$ , 表示仍具病毒(突變株)活性。若 anti-HCV 為陽性, 則定義為慢性 C 型肝炎。
- D. 依據 Child-Pugh Scoring system 評估病患之肝功能狀態, 並予以分類為 A、B、C 三種狀態。另外同時計算每一病患之 MELD (model of end-stage liver disease) score (52, 53), 此 MELD 為另一種評估肝功能及活存率的方法。

## 二、實驗室分析:

血液樣本經離心後, 分離 plasma 及 RBC 進行下列之分析。

### A. 氧化狀態分析

1. 血液抗氧化酵素活性分析。
2. 抗氧化維生素的分析。
3. 血液氧化值分析。

### B. 發炎狀態分析

1. Th1 及的 Th2 cytokines 分析: 將檢測血液中二種 proinflammatory cytokine: IL-6 及 TNF- $\alpha$ ; 三種 Th1 cytokines: IL-2、IFN-gama、IL-12 及三種 Th2 cytokines: IL-1、IL-4、IL-10 的變化。

2. C-reactive protein (CRP)及 von Willebrand factor (vWF)的分析。

#### C. 纖維化程度分析

1. TGF-beta1 的分析。
2. fibronectin 分析。
3. type III、IV 型 collagen 的分析。

#### D. 血管新生作用分析

1. VEGF 含量分析。
2. fibroblast growth factor (FGF)。

#### E. 代謝狀態分析

1. B vitamins 分析。
2. 代謝相關 hormone 分析。

### 結果與討論

於學術方面，本研究探討發炎、氧化、纖維化、能量代謝與肝癌病情進展之關係。也了解 B 型肝炎、C 型肝炎或肝硬化對肝癌患者之氧化、發炎、纖維化及能量代謝的影響。於臨床方面，確定肝癌患者之氧化、發炎及纖維化彼此間的相關，建立合適的 biomarkers 可準確的評估肝臟硬化程度及實際肝功能狀態。本研究結果已經寫成兩篇 manuscripts 投稿至 SCI 期刊。

1. Lin CC, Yen SL, Yin MC. 2010. Status of B vitamins and metabolism associated hormones in liver cancer patients with hepatitis B virus infection. *Nutrition and Cancer: An International Journal*. (revised).
2. Lin CC, Yen SL, Yin MC. 2010. Vitamins B status and anti-oxidative defense in patients with chronic hepatitis B or hepatitis C virus infection. *European Journal of Nutrition*. (submitted)

### 計畫成果自評

本研究符合進度，已達成研究目的，也發表了部份成果。其他 data 仍在分析，預計可再發表一篇 paper。

無研發成果推廣資料