

國立臺灣師範大學理學院  
生技醫藥產業碩士學位學程  
碩士論文

Graduate Program of Biotechnology and Pharmaceutical Industries

College of Science

National Taiwan Normal University

Master's Thesis

探討合生元對於小鼠阿黴素化療誘發心臟與腸道發炎  
的緩解效果

Alleviating Effects of Synbiotics on Cardiac and Intestinal  
Inflammation Induced by Doxorubicin Chemotherapy in Mice

研究生：陳柏諭

Bo-Yu Chen

指導教授：吳忠信 博士

Chung-Hsin Wu, PhD

中華民國 113 年 6 月

June 2024

## 目錄

目錄	I
圖次	III
中文摘要	IV
Abstract	V
第一章 緒論	1
第一節 癌症與化療	1
第二節 阿黴素對癌症化療的功效	2
第三節 阿黴素化療引起的不良副作用	3
第四節 合生元對於保護心臟與腸胃道的輔助功效	4
第五節 合生元在癌症化療上的輔助功效	5
第六節 研究目的	7
第二章 研究材料與方法	9
第一節 實驗材料與器材設備	9
第二節 實驗設計	10
第三節 實驗方法	11
第三章 研究結果	15
第一節 合生元緩解小鼠阿黴素化療引起的體重和心率變化	15
第二節 合生元緩解小鼠阿黴素化療引起的心肌損傷	16
第三節 合生元緩解小鼠阿黴素化療引起的腸道損傷	18
第四節 行為實驗	20
第四章 討論	24
第五章 結論	26



## 圖次

圖 1:探討合生元對於小鼠阿黴素化療誘發心臟與腸道發炎緩解效果的 實驗流程圖	11
圖 2:不同組別小鼠存活率和體重	15
圖 3:不同組別小鼠心臟超音波圖	16
圖 4:不同組別小鼠心肌損傷染色結果	17
圖 5:不同組別小鼠小腸損傷染色結果	18
圖 6:不同組別小鼠大腸損傷染色結果	19
圖 7:不同組別小鼠革蘭氏染色結果	20
圖 8:不同組別小鼠滾輪和跑步機行為結果	21
圖 9:不同組別小鼠游泳力竭時間和抓力	22
圖 10:不同組別小鼠丙酮冷敏性實驗	23

## 中文摘要

阿黴素是治療癌患者的重要化療藥物，然而阿黴素化療常引起心臟以及腸道發炎等不良副作用。由於腸道微生物群對於免疫系統的健康運作至關重要，而且腸道微生物群產生的代謝物質可以通過腸心軸(Gut-Heart Axis)影響心臟的功能。恢復腸道微生物群的方法之一就是使用合生元，而合生元是將益生菌與益生質結合使用。為探討合生元是否可以有效緩解阿黴素化療常引起的心臟與腸道發炎，本研究選用阿黴素化療的小鼠，並且給予口服合生元處理，藉此探討合生元是否可以有效緩解阿黴素化療引起的心臟與腸道發炎。本研究利用組織化學染色觀察結果顯示阿黴素化療的小鼠會有心肌發炎與腸道發炎的情形發生，而利用免疫組織化學染色觀察，結果發現，化療可以誘導與小鼠心臟和腸道組織中細胞凋亡相關的氧化壓力、發炎和蛋白質表現有顯著增加。而給予口服合生元處理的化療小鼠，不但心肌發炎與腸道發炎的情形明顯減緩，而且小鼠小鼠心臟和腸道組織中細胞凋亡相關的氧化壓力、發炎和蛋白質表現有顯著減少許多。綜合上述研究結果，我們認為適時給予阿黴素化療的癌患者合生元處理，應該可以大大保護化療藥物引起心臟以及腸道發炎的不良副作用。

**關鍵字：**合生元、阿黴素、癌症化療、心肌炎、腸道發炎、老鼠

## **Abstract**

Doxorubicin is an important chemotherapy drug for the treatment of cancer patients. However, doxorubicin chemotherapy often causes adverse side effects such as heart and intestinal inflammation. Because the intestinal microbiota is crucial to the healthy of the immune system, and the metabolic substances produced by the intestinal microbiota can affect the heart function through the gut-heart axis. One way to restore gut microbiome is through the use of synbiotics, which combine probiotics with prebiotics. In order to explore whether synbiotics can effectively alleviate heart and intestinal inflammation caused by doxorubicin chemotherapy, this study selected ICR mice treated with doxorubicin chemotherapy, and gave oral synbiotics to explore whether synbiotics can effectively alleviate doxorubicin-induced inflammation. This study used histochemical staining to observe that mice treated with doxorubicin chemotherapy should have myocardial and intestinal inflammation.

Immunohistochemical staining was used to observe that chemotherapy can increase protein expressions of oxidative stress, inflammation, and apoptosis in the myocardium and intestinal tissue of mice. Those chemotherapy mice treated with oral synbiotics not only significantly reduce myocardial and intestinal inflammation, but also significantly reduce the protein expression of oxidative stress, inflammation, and apoptosis in the myocardium and intestinal tissue of the mice. Based on our results, we suggested that synbiotic treatment for cancer patients who are given doxorubicin chemotherapy should be able to greatly protect against the adverse side effects of chemotherapy drugs such as heart and intestinal inflammation.

**Keywords : Synbiotics, doxorubicin, cancer chemotherapy, myocarditis, intestinal inflammation, mice**

# 第一章 緒論

## 第一節 癌症與化療

癌症是一種極為複雜的疾病，其中涉及了細胞生長、分裂及轉移等多個層面。癌症的發生通常是由於細胞基因的突變，導致細胞失去正常的生長調控機制，從而出現無限增殖和擴散的特徵。這些異常細胞會逐步形成實體腫瘤，並有可能通過淋巴系統或血液轉移到其他部位，造成器官功能障礙甚至器官衰竭。

癌症的形成和進展是一個複雜的多階段過程，涉及多種基因和表觀遺傳學因素的癌症成因通常包括遺傳因素、環境因素以及生活方式等，如：吸煙、飲酒過量、輻射暴露、化學品接觸等都可能增加患癌的風險。

此外，某些病毒感染也被認為是引發某些類型癌症的潛在原因。對於癌症的診斷和治療，醫學界有著很大的進步。現代醫學可以有效地控制和治療多種類型的癌症。

未來，隨著基因組學和個體化醫療的發展，相信癌症的預防和治療將會更加精準和有效。治療癌症的方法多種多樣，包括手術、放射治療、化療、免疫治療和標靶治療等。其中，化療是一種常見且有效的手段，特別在癌症晚期或無法手術切除的情況下更為重要。然而，化療藥物的非選擇性作用會對正常細胞產生影響，導致一系列副作用，如噁心、嘔吐、脫髮、免疫抑制和骨髓抑制等，這些副作用嚴重影響患者的生活品質和治療遵從性(Dorr and Von Hoff, 1994)。

化療的基本機制是利用化學藥物干擾癌細胞的分裂和增殖過程，從而達到抑制和殺死癌細胞的目的。這些化療藥物通常通過不同的途徑作用於癌細胞，包括損害 DNA 結構、干擾 DNA 合成和分裂、抑制酶的活性等(Gottesman, 2022)。儘管化療在殺死癌細胞方面具有顯著效果，但由於其非選擇性，對正常細胞也會造成損害，這導致了許多不良反應。除了直接的毒性反應外，化療的效果也受到癌細胞耐藥性的影響。隨著治療的進行，部分癌細胞會產生對化療藥物的耐藥性，這使得治療變得更加困難。耐藥性的產生可能是由於基因突變、藥物外排泵(efflux pumps)的活化、細胞凋亡途徑的改變等多種機制(Jemal et al.,

2010)。這些挑戰促使科學家們不斷尋找新的治療方法，以提高化療的效果並減少其副作用。化療的未來發展方向之一是精準醫療，即根據患者的個體特徵，如基因突變、蛋白表達和腫瘤微環境等，制定個性化的治療方案。這種方法不僅可以提高化療的療效，還能減少不必要的副作用(DeVita et al., 2015)。另一個方向是開發新的化療藥物和輔助治療手段，如納米技術、免疫治療和合生元等，這些新技術有望在未來進一步提升化療的整體療效和患者的生活品質。

綜上所述，化療雖然是癌症治療的重要手段，但其副作用和耐藥性問題顯著限制了其應用效果。因此，如何在保證化療效果的同時減少其對正常細胞的損害，提升患者的生活品質，仍然是當前癌症治療研究的重要方向。科學家們通過研究新型化療藥物、開發聯合治療方案以及探索輔助治療手段，致力於提升化療的整體療效，減少副作用，從而為癌症患者提供更為有效和人性化的治療選擇(Minotti et al., 2004)。

## 第二節 阿黴素對癌症化療的功效

阿黴素(Doxorubicin)是一種抗癌化療藥物，屬於蒽環類抗生素(Anthracycline antibiotics)，主要通過嵌入 DNA 並干擾拓撲異構酶 II 的功能來抑制癌細胞的增殖和分裂。阿黴素(DOX)在治療多種癌症方面表現出顯著的療效，包括肺癌、乳腺癌、淋巴瘤、卵巢癌和骨髓瘤等。其強大的抗癌效果使其成為臨床上常用的化療藥物之一(Weiss, 1992)。

阿黴素(DOX)的抗癌機制主要包括誘導癌細胞凋亡、抑制 DNA 合成和修復以及產生活性氧(Reactive oxygen species)等(Hortobágyi, 1997)。研究表明，阿黴素能夠通過與 DNA 組合，形成穩定的複合物，干擾 DNA 的複製和轉錄過程，最終導致細胞凋亡。阿黴素還能通過激活多種細胞內信號途徑，如 p53 途徑和 MAPK 途徑，促進癌細胞的程序性死亡。這些多重作用機制使得阿黴素在臨床治療中具有廣泛的應用潛力(Carvalho et al., 2009)。

雖然阿黴素(DOX)具有強大的抗癌效果，但其在臨床上的應用受到多種副作用的限制，尤其是劑量依賴性的心臟毒性。阿黴素(DOX)所引起的心臟毒性可能表現為急性或慢性心肌損傷，主要是由於其產生活性氧(ROS)和誘導細胞凋亡所致。心臟毒性限制了阿黴素(DOX)的累積劑量，使得在臨床應用中需要嚴

格監控其使用劑量和治療時間，並採取相應的心臟保護措施，如使用心臟保護藥物或減少累積劑量(Tacar et al., 2013)。

除了心臟毒性外，阿黴素(DOX)還可能引起其他不良反應，如骨髓抑制、腸胃道不適和脫髮等。骨髓抑制效應導致血細胞減少，增加了感染、貧血和出血的風險。腸胃道不適包括噁心、嘔吐和腹瀉等，這些症狀往往會嚴重影響到患者的治療遵從性。脫髮雖然不會威脅生命，但對患者的心理和情感造成一定影響(Octavia et al., 2012)。

為了提高阿黴素(DOX)的治療效果並減少其副作用，研究者們不斷探索新的給藥方式和聯合治療方案。例如，利用納米技術製備阿黴素(DOX)的納米載體系統，可以實現靶向給藥，減少藥物在正常組織中的分佈，從而降低副作用。同時，與其他化療藥物或免疫治療藥物聯合使用，也展示出增強療效和減少耐藥性的潛力(Kalyanaraman, 2020)。這些創新方法有望在未來進一步提升阿黴素(DOX)的臨床應用價值，為癌症患者提供更為有效和安全的治療選擇。

### 第三節 阿黴素化療引起的不良副作用

阿黴素(DOX)在癌症治療中顯示出顯著的療效，其不良副作用仍然是臨床應用中的重要挑戰。阿黴素的毒性主要體現在心臟、腸胃道、骨髓和皮膚等方面，這些毒性效應對患者的生活品質和治療遵從性產生了重大影響(Swain et al., 2003)。

心臟毒性是阿黴素(DOX)治療中最具挑戰性的不良反應之一。阿黴素(DOX)可以導致心肌細胞損傷，像是心電圖異常，甚至可能導致心力衰竭。研究表明，阿黴素(DOX)引起的心臟毒性主要是由於其產生活性氧(ROS)導致的氧化壓力反應，這會損傷心肌細胞的粒線體功能和誘導細胞凋亡(Monsuez et al., 2010)。因此，在臨床應用中，需要對使用阿黴素(DOX)的患者進行心臟功能的密切監測，並適時採取心臟保護措施，如使用抗氧化劑或心臟保護藥物。

阿黴素(DOX)對腸胃道的影響也不容忽視。在化療期間，患者經常會有嘔吐、腹瀉、噁心和口腔潰瘍等症狀，這些副作用嚴重影響了患者的飲食和營養攝入，進而影響了治療效果和生活品質。阿黴素(DOX)引起的腸胃道不良反應可能會有直接的毒性作用或者是對腸道菌群的干擾有關(Mordente et al., 2009)。

針對腸胃道不良反應，常見的緩解措施包括使用止吐藥、抗炎藥和益生菌等，以改善患者的腸胃功能並減少不適症狀。除了藥物干預外，營養支持和心理疏導也是重要的輔助治療手段，這些措施可以幫助患者更好地應對化療帶來的不良反應(McGowan et al., 2017)。

阿黴素(DOX)對骨髓的抑制作用同樣值得重視。骨髓抑制會導致白血球、紅血球和血小板的減少，從而增加感染、貧血和出血的風險。這種抑制作用是劑量依賴性的，隨著治療累積劑量的增加，骨髓抑制的程度也會加重。臨床上常常通過劑量調整、間歇給藥和使用促生長因子來緩解骨髓抑制症狀(Volkova and Russell, 2011)。

此外，阿黴素(DOX)還會引起脫髮，這是患者在接受化療過程中普遍面臨的問題。雖然脫髮對生命沒有直接威脅，但對患者的心理和情感健康影響深遠。很多患者在化療期間經歷脫髮，可能會感到自尊心受挫和社交障礙。為此，醫療團隊通常會提供心理支持和指導，幫助患者應對這一副作用(Lederman et al., 2016)。

綜上所述，阿黴素(DOX)在癌症治療中雖然具有效果顯著的優勢，但其廣泛的不良副作用限制了其應用。未來的研究應繼續探索減少這些副作用的方法，例如開發新型藥物載體、改善給藥方式、以及探索聯合治療策略等。這些努力將有助於提高阿黴素(DOX)的治療效果，減少阿黴素(DOX)帶給患者的不良副作用，併提高他們的生活品質(Shan et al., 1996)。

#### 第四節 合生元對於保護心臟與腸胃道的輔助功效

合生元(Synbiotics, SBT)是一類有益的活性微生物，可以通過調節腸道菌群的平衡，來增強免疫的系統，並減輕化療引起的腸胃道副作用。在阿黴素(DOX)化療過程中，合生元(SBT)的輔助作用逐漸受到關注。研究表明，合生元(SBT)可以減輕化療引起的胃腸道不適。如嘔吐、噁心和腹瀉，並增強腸道屏障功能的修復(Yu and Fang, 2007)。

合生元(SBT)能夠通過調節腸道菌群，抑制有害菌的增殖，以保持腸道微生物態的平衡。腸道健康對於整體免疫功能有著重要影響，合生元通過增強腸道免疫屏障功能，降低了化療引起的腸道發炎反應，從而減輕患者的腸胃道不適症

狀。這有助於提高患者的治療遵從性和生活品質(Myers, 1998)。合生元(SBT)還能促進腸道黏膜的修復與再生。化療藥物往往會損害到腸道黏膜，而導致腸道屏障功能受損，進而引發腹瀉和感染等問題。合生元(SBT)通過促進腸道黏膜細胞的增殖和修復，加速黏膜屏障的恢復，有效減輕了化療引起的腸道損傷(Yeh et al., 2004)。還能調節宿主的免疫反應，增強機體抗感染能力，進一步保護腸道健康。

此外，合生元(SBT)在緩解化療引起的全身性副作用方面也顯示出潛力。研究發現，合生元能夠通過調節免疫系統，減少化療引起的全身性發炎反應，從而減輕患者的疲勞、食慾不振和免疫抑制等症狀(Cardinale et al., 2010)。這些作用不僅有助於提高患者的生活品質，還可能通過改善整體健康狀況，增強化療的抗癌效果。

總結來說，合生元(SBT)作為一種輔助治療手段，在減輕阿黴素(DOX)化療引起的腸胃道副作用和全身性不良反應方面展示出廣泛的應用前景。通過調節腸道菌群、促進腸道黏膜修復和增強免疫功能，合生元(SBT)有望提高患者的治療遵從性和生活品質，並增強阿黴素(DOX)的抗癌療效。未來的研究應進一步探討合生元在不同癌症類型和治療階段中的具體應用，以及癌症患者提供更為全面和個性化的治療方案(Lipshultz et al., 2008)。

## 第五節 合生元在癌症化療上的輔助功效

癌症化療通常伴隨著一系列不良副作用，這些副作用不僅降低了患者的生活品質，還影響了治療遵從性和最終療效。合生元(SBT)，作為一類有益的活性微生物，逐漸在癌症化療輔助治療中展現出重要的應用價值(Takemura and Fujiwara, 2007)。

合生元(SBT)在減輕化療引起的腸胃道副作用方面展示出顯著效果。化療常引發腸胃道不適，包括噁心、嘔吐和腹瀉，發生的這些症狀大多會與腸道菌群的失衡以及腸道黏膜的損傷會有關係。研究表明，合生元(SBT)通過調節腸道菌群平衡，抑制有害菌的增殖，增強有益菌的數量，有助於恢復腸道健康。這不僅減輕了腸胃道症狀，還促進了患者的營養吸收和整體健康狀況(Brana and Tabernero, 2010)。

合生元(SBT)在減少化療引起的全身性發炎反應方面也顯示出潛力。研究發現，合生元能夠通過調節宿主的免疫反應，減少發炎介質的釋放，從而減輕疲勞、食慾不振等全身性不適症狀(Olson and Mushlin, 1990)。這些作用有助於患者更好地耐受化療，提高治療的持續性和有效性。

最後，合生元(SBT)在改善化療耐藥性方面也展現出一定的潛力。合生元(SBT)能夠通過多種機制，增強化療藥物的敏感性，減少耐藥性細胞的存活(Khoury et al., 2012)。這為未來癌症化療的聯合治療方案提供了新的思路，有望在實現更好療效的同時，減少化療藥物的使用劑量，降低其副作用。

綜上所述，合生元(SBT)在癌症化療中的輔助功效逐漸受到廣泛關注。通過調節腸道菌群、增強免疫系統功能、減少全身性發炎反應、改善心理健康以及增強化療藥物敏感性，合生元(SBT)在多方面展示出其作為輔助治療手段的潛力。這些作用有助於提升癌症患者的整體治療效果。

合生元(SBT)在腸道菌群調節方面的功效尤為顯著。化療藥物常常導致腸道菌群失衡，這不僅會引起腸胃不適，還可能影響全身健康狀況。合生元(SBT)通過補充有益菌，抑制有害菌的生長，幫助恢復腸道菌群的平衡(Chang et al., 2017)。這一作用在減輕化療相關的腸胃副作用方面尤其重要，因為腸胃健康直接影響患者的營養吸收和免疫功能。

在免疫系統增強方面，合生元(SBT)的作用機制主要體現在刺激腸道免疫細胞的活性，促進免疫因子的分泌。研究表明，合生元能夠促進IgA、IL-10等免疫因子的釋放，這些因子有助於增強腸道免疫屏障功能，提高機體對病原體的防禦能力(Sung et al., 2021)。這對於正在接受化療的患者來說尤為重要，因為化療往往導致免疫抑制，使患者更易感染。

在心理健康方面，合生元(SBT)通過調節腸-腦軸，也可以讓患者的心理健康產生積極正面的影響。腸-腦軸是一個雙向的交流系統，通過腸道菌群與中樞神經系統之間的相互作用來調節心理狀態。研究發現，合生元(SBT)能夠通過腸道菌群的影響組成和代謝產物，調節神經遞質如5-羥色胺(serotonin)的釋放，從而改善焦慮和抑鬱症狀(Bray et al., 2012)。這對於癌症患者來說尤為重要。

最後，合生元(SBT)在增強化療藥物敏感性方面也展現出一定的潛力。化療耐藥性是癌症治療中的一大挑戰，合生元(SBT)能夠通過多種機制，增強化療藥物的

敏感性，減少耐藥性細胞的存活(Kintzel, 2001)。這為未來癌症化療的聯合治療方案提供了新的思路，有望在實現更好療效的同時，減少化療藥物的使用劑量，降低其副作用。

綜合以上所述，合生元(SBT)在癌症治療中的潛在作用越來越受到廣泛關注。通過調整腸道菌群、增強免疫功能、減少全身性發炎反應、改善心理健康以及提高化療藥物的敏感性，合生元(SBT)可以協助提高癌症患者的治療效果。未來的研究需要更深入地探索合生元在不同癌症類型和治療階段中的具體應用，以提供更全面和個性化的治療方案給癌症患者。

## 第六節 研究目的

本研究旨在探討阿黴素(DOX)在癌症化療中的應用效果及其不良副作用，並進一步研究合生元(SBT)作為輔助治療手段，在減輕阿黴素(DOX)引起的不良副作用方面的潛力。

詳細分析阿黴素(DOX)對不同類型癌症的治療效果及其作用機制。通過回顧和總結現有的臨床和實驗研究，評估阿黴素(DOX)在各類癌症治療中的療效和安全性。這部分研究將有助於全面了解阿黴素在癌症化療中的應用現狀和存在的挑戰(Miller et al., 2019)。

阿黴素(DOX)化療引起的主要不良副作用，特別是心臟毒性、腸胃道不適等。通過分析這些不良反應的發生機制和影響因素，探討如何在臨床應用中減少其副作用，提高患者的治療遵從性和生活品質。研究合生元(SBT)在減輕阿黴素化療不良副作用方面的輔助功效。具體來說，探討合生元(SBT)在調節腸道菌群、增強免疫功能、減少全身性發炎反應和改善心理健康等方面的作用機制。

探索合生元(SBT)在增強阿黴素(DOX)化療藥物敏感性、減少耐藥性方面的潛力。研究合生元(SBT)在細胞和動物模型中的具體作用機制，並初步評估其在臨床應用中的可行性和效果。這部分研究將為開發新的化療聯合治療方案提供理論基礎(Swain et al., 2003)。

總結來說，本研究旨在全面探討阿黴素(DOX)在癌症化療中的應用效果及其不良副作用，並深入研究合生元(SBT)作為輔助治療手段的潛力。通過系統的實驗研究和臨床試驗，為癌症患者提供更加有效和安全的治療方案，提升病患

的治療成果與生活作息。最終，本研究希望能夠推動合生元在癌症治療中的應用，為臨床提供新的治療選擇和科學依據(Yeh and Bickford, 2009)。



## 第二章 研究材料與方法

### 第一節 實驗材料與器材設備

#### 一、實驗時間與地點

- (一) 實驗時間：2022 年 8 月至 2024 年 2 月
- (二) 實驗地點：國立臺灣師範大學公館校區動物房與動物神經生理實驗室

#### 二、研究材料

- (一) 實驗小鼠：本研究購自國家動物實驗中心，為 20 隻雄性 ICR 小鼠，小鼠飼養於國立臺灣師範大學公館校區的動物房，飼養環境控制室溫為 23-27°C，濕度為 50-60%，飼料每周固定分量供應，飲用水為自取式不限量供應。我們的動物實驗遵循 3R 原則，並根據國立臺灣師範大學實驗動物護理和使用國際指南，本研究已經獲得本校實驗動物照護及使用委員會依實驗動物審查規定審查通過(許可證號：師大動實字第 112003 號)
- (二) 本研究使用益生菌與益生元依特殊的比例所配製而成的合生元 (Synbiotics)，本研究參照過去研究所設定劑量進行攝取，以每隻小鼠自身體重每公斤 100 毫克之合生元粉末混合 1mL 水作為增補劑。

#### 三、實驗器材與設備

- (一) 餵食管、針筒、載玻片、蓋玻片、燒杯、量筒等。
- (二) 小鼠滾輪式跑步機 RotaRod (廠牌名稱: Ugo basile；產品型號: 47600)
- (三) 手術用具(解剖剪刀、手術刀、止血鉗、抽血針筒及鑷子)
- (四) 桌上型微量離心機 (廠牌名稱: Hermle；產品型號: O.Z233M-2)
- (五) 石蠟包埋機 (廠牌名稱: Leica；產品型號: EG1120)

(六) 石蠟切片儀 (廠牌名稱: Leica ; 產品型號: RM2235)

(七) 高倍率顯微鏡 (廠牌名稱: Olympus ; 產品型號: BH-2)

#### 四、實驗藥品

抗體及試劑名稱	濃度或稀釋倍數	抗體來源 產品批號	供應廠商
甲醇 (Methanol)	100%	322415	Sigma-Aldrich Co., St. Louis, MO, USA
多所如比辛(Doxoribicin)	2.4mg/KG	4170002126 545	南光化學製藥股份 有限公司
蘇木精-伊紅染色 (hematoxylin-eosin staining ; HE)	1mL	RE7140- K/RE7150- K.	Leica Biosystems Newcastle Ltd.
超氧化物歧化酶 2 抗體 (SOD2)	1:1000	#13141	Cell signaling
腫瘤壞死因子 $\alpha$ 抗體 (TNF- $\alpha$ )	1:50	#11948	Cell signaling
合生元(Synbiotics)	150mg/KG		吉亞生物科技股份 有限公司

## 第二節 實驗設計

### 一、實驗步驟

本研究採用 ICR 小鼠作為動物模式，本研究向國家動物實驗中心購買 20 隻 4 個月大的雄性 ICR 小鼠，分為空白組 5 隻(Sham 組, N=5)、合生元(Synbiotics) 處理組 5 隻(SBT 組, N=5)、阿黴素(Doxorubicin)處理組 5 隻(DOX 組, N=5)、合生元+阿黴素處理組 5 隻(SBT+DOX 組, N=5)。合生元每天管餵 150 mg/kg，DOX 每週腹腔注射兩次，注射劑量為 2.4 mg/kg。

本實驗設計如圖一，實驗期總共六週，從適應環境開始，第一週增補合生元，第二到三週增補合生元和腹腔注射阿黴素，第四週正常餵食飲水和增補合生元，第五週進行動物行為實驗，第五週結束後灌流犧牲並收集組織。

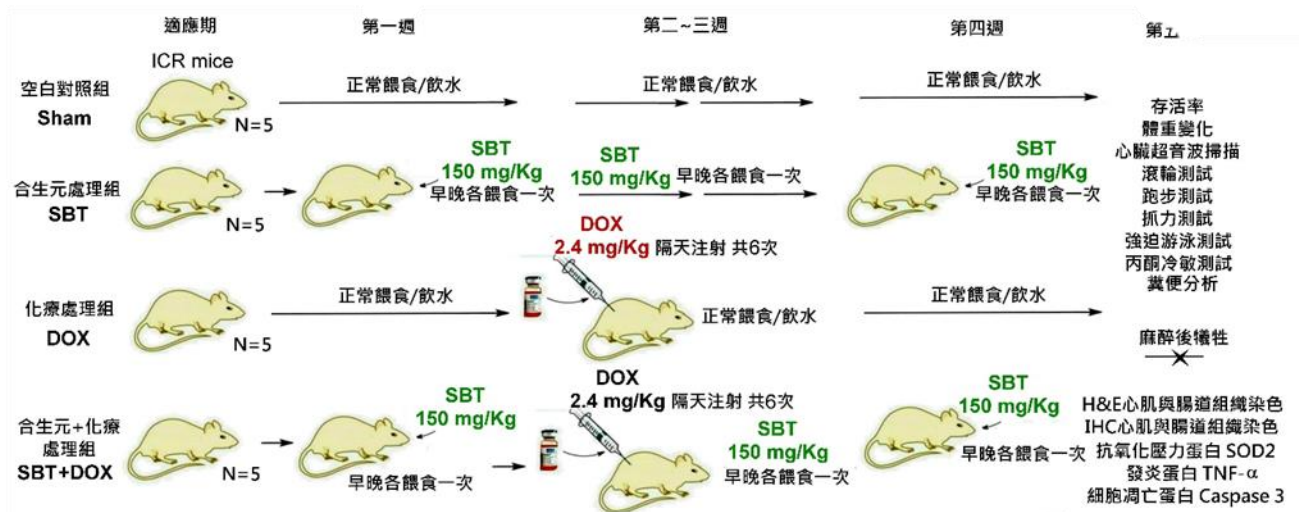


圖 1：探討合生元對於小鼠阿黴素化療誘發心臟與腸道發炎緩解效果的實驗流程圖。

### 第三節 實驗方法

#### 一、心臟超音波掃描 (Cardiac ultrasound scan)

心臟超聲波檢查利用超聲波的反射來檢測物體的距離和大小。這是一種非侵入性、非放射性的方法，提供即時動態影像，並允許進行重複檢查，因此目前是檢查心臟狀況最有效的方式。超聲波探針發出聲波穿過胸壁與心臟接觸後反射回來被探針接收。發出的聲波被接收所需的時間表示物體距離探針的遠近，而反射的強度則反映了反射界面的特性，從而形成了心臟的影像。這允許檢查心臟的心室大小、心肌厚度、心臟收縮和舒張功能，以及瓣膜是否狹窄或漏斗，並且能夠測量心臟血管內的血流方向和速度。心臟超音波評估大小鼠心臟功能有以下幾種基本的影像模式：

- (1) B mode：即時二維解剖影像，可清楚地顯示心臟結構。
- (2) M mode：測量心臟內管腔直徑大小，收縮及舒張的功能，心臟瓣膜移動的情況。
- (3) PW mode：可測量某一深度局部的血流速度，適合測量某一特定點的血流速度和方向，用以辨別正常和異常的血流，例如應用在心室或心房的血流速度測定、心臟瓣膜定點的血流速度。

## 二、蘇木素-伊紅染色(H&E Stain)

蘇木素-伊紅染色這種染色方法主要用於觀察和分析組織切片，以便在顯微鏡下區分不同類型的細胞和組織結構。已脫蠟的切片接續浸泡於三缸 100%酒精各 1 分鐘進行脫二甲苯液；接著進行水化作用分別浸泡於 95%酒精 1 分鐘、75%酒精 1 分鐘及去離子水中 3 分鐘，即完成水化作用。接續進行細胞核染色程序將切片浸入蘇木素染液中浸染 7 分鐘將嗜鹼性結構進行染色。而後進行沖洗程序，將切片以背面為上於水槽以一般自來水小心沖洗 1 分鐘將多餘的蘇木素染液去除，接著使用褪色液浸泡 3-5 秒鐘將細胞質中的染劑褪去；再次以一般自來水小心沖洗切片背面 1 分鐘，而後分別浸泡 75%酒精 1 分鐘及 95%酒精 1 分鐘即完成沖洗染劑的程序。再來進行細胞質染色程序，將切片放入伊紅液缸中浸泡 40 秒即完成細胞質染色。之後進行脫水接續浸泡兩缸 100%酒精中 1 分鐘及 3 分鐘；最後進行脫酒精程序，將切片依序浸泡於兩缸二甲苯液中分別為 1 分鐘和 3 分鐘；以上即完成 H&E 染色程序。最後進行封片，於組織上滴入封片膠並蓋上玻片；注意避免有空氣泡泡於玻片中，即完成所有程序；待封片膠乾固後即可透過高倍率顯微鏡進行拍照。

## 三、免疫組織化學染色(Immunohistochemical staining)

免疫組織化學染色是多面向的實驗，過程中需要注意的關鍵包括固定(Fixation)、切片(Microtomy)、前處理(Pretreatment)、封閉(Blocking)、抗體(Primary antibody)、偵測系統(Detection)和呈色試劑(Chromogen)等因素。將組織切片以 60 度烤 2-4 小時烤片，若沒有烤乾，組織切片和玻片之間的黏附性變差，在前處理加熱步驟會讓切片受損或掉片，建議可以 60 度烤片過夜(Overnight)，讓組織貼附更完整，降低掉片機率。脫蠟回水的步驟會因為使用試劑類型有些許差異，脫蠟步驟主要使用二甲苯或及其替代液進行，回水步驟會使用梯度酒精進行。脫蠟不完全時組織抗原會無法完整被抗體辨認，會導致染色強度弱(Weak staining)和無法染上(No Staining)。石蠟若沒有移除乾淨，也容易產生背景染色(Background staining)的情況。二甲苯跟酒精建議要定期更換，避免試劑過飽和造成脫蠟不完全，影響後續染色結果。抗原修復主要有熱誘導抗原修復(Heat Induced Epitope Retrieval, HIER)和酵素誘導抗原修復

(Enzyme Induced Epitope Retrieval, EIER)兩種方式，步驟會因試劑和使用儀器有所不同。抗原修復不完全或是修復試劑使用不當，組織抗原與抗體無法結合完全，會造成染色強度弱(Weak staining)和無法染上(No Staining)的情況，抗原修復太強的情況下，組織會與抗體和呈色劑產生非特異性結合，造成染色背景(Background staining)。常見的抗原修復試劑有 Citrate buffer (pH 5-6) 和 EDTA buffer (pH 8-9)搭配壓力鍋，壓力鍋的溫度和時間較穩定，可以標準化免疫組織染色的流程，大多數抗體進行免疫組織化學染色時使用熱誘導抗原修復搭配 EDTA buffer (pH 8-9)在結果上呈現最佳化的表現。Trilogy 和 Declere 是結合了脫蠟、回水和抗原修復三個前處理步驟的試劑，對於福馬林固定及石蠟包埋的組織切片進行免疫組織化學染色時，可以使用三合一試劑標準化前處理的步驟流程，幫助結果更一致、更穩定的染色結果。

#### 四、革蘭氏染色 (Gram stain)

革蘭氏染色技術是細菌鑑定最常用的方法之一，可根據染色結果區分革蘭氏陽性菌和革蘭氏陰性菌。此技術涉及連續使用熱固定塗片和三種化學試劑。最初，使用初級染色劑對細菌進行染色，並對細菌細胞進行染色。接下來，使用脫色劑來產生顏色對比。由於細菌細胞的化學成分不同，脫色劑可以完全或部分去除初染劑的顏色。最後，使用複染劑，與初級染色劑形成對比。如果脫色過程中原染劑沒有完全洗掉，細胞就不會吸收復染劑的顏色，保留原染劑的顏色。相反，如果第一染色劑被脫色劑去除，細胞將吸收復染劑的對比顏色。透過這些步驟，根據染色過程中保留的顏色來識別細菌細胞或其成分。革蘭氏染色是細菌學中最重要、最普遍的鑑別染色技術之一。此方法是微生物分類和鑑定的主要工具，可將細菌分為兩大類：革蘭氏陽性菌和革蘭氏陰性菌。這種染色技術不僅在微生物學研究中佔有重要地位，而且在臨床診斷和治療中也發揮著至關重要的作用，幫助醫生根據細菌的性質選擇合適的抗生素治療。革蘭氏染色以其簡單有效的操作流程，為細菌的快速鑑定和分類提供了可靠的技術支援。

#### 六、統計與資料分析

各組檢測出來的數值均由平均值±平均值標準誤差(Standard error of the

mean, SEM)來表示，且用單因子變異數分析 (One-way analysis of variance, ANOVA) 以及 S-N-K 多重差距檢定 (Student-Newman-Keuls multiple range test)來分析是否有顯著誤差， $P$ -values 設定 $<0.05$  表示組間具有顯著差異。



### 第三章 研究結果

#### 第一節 合生元緩解小鼠阿黴素化療引起的存活率和體重

我們比較 Sham 組、SBT 組、DOX 組、SBT+DOX 組實驗結束時第五週四組 ICR 小鼠的存活率和體重，結果如圖 2 所示。圖 2A 比較了 Sham 組、SBT 組、DOX 組、SBT+DOX 組實驗結束時四組 ICR 小鼠的存活率，與 Sham 組相比較，DOX 組存活率在第四週時開始顯著下降(圖 2A，DOX vs. Sham， $P<0.01$ )；SBT+DOX 組存活率則在第五週時才開始下降(圖 2A，SBT+DOX vs. Sham， $P>0.05$ )；但是與 DOX 組相比較，SBT+DOX 組存活率則有顯著增加的變化(圖 2A，SBT+DOX vs. DOX， $P<0.01$ )，這結果說明合生元可以有效緩解小鼠阿黴素化療引起的存活率。圖 2B 比較了 Sham 組、SBT 組、DOX 組、SBT+DOX 組實驗結束時四組 ICR 小鼠的體重，與 Sham 組相比較，DOX 組體重顯著降低(圖 2B，DOX vs. Sham， $P<0.01$ )；但是與 DOX 組相比較，SBT+DOX 組體重則有顯著增加的變化(圖 2B，SBT+DOX vs. DOX， $P<0.01$ )，這結果說明合生元可以有效緩解小鼠阿黴素化療引起的體重情形。

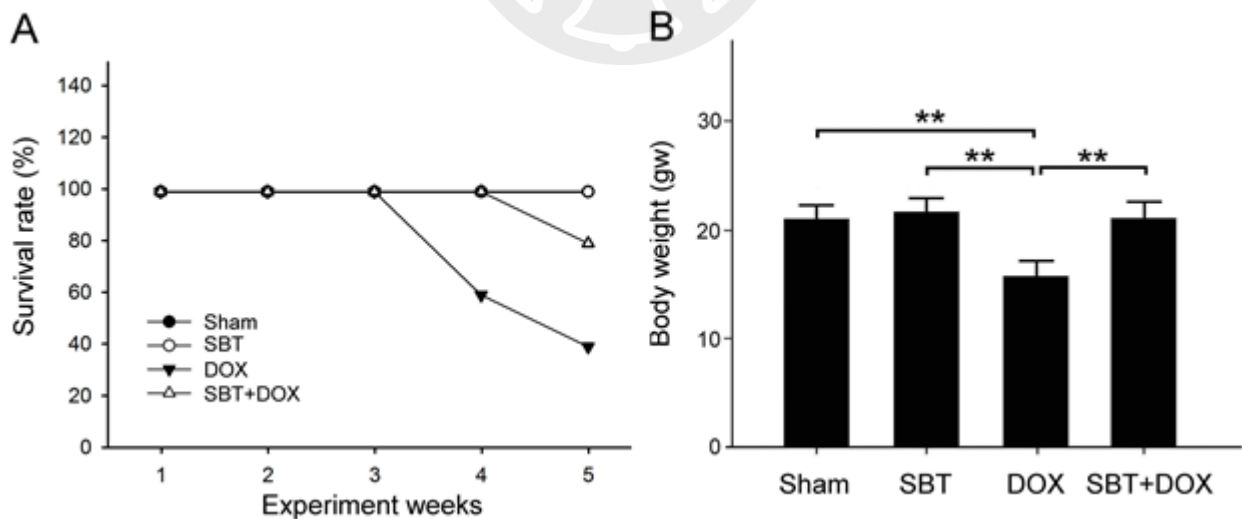


圖 2：比較 ICR 小鼠空白處理組(Sham)、合生元處理組(SBT)、阿黴素處理組(DOX)、合生元+阿黴素處理組(SBT+DOX)的(A)存活率和(B)體重。(每組 N=5；數值表示為平均值±SEM、單向方差分析以及 Student-Newman-Keuls 測試後進行多重比較)。

## 第二節 合生元緩解小鼠阿黴素引起的心臟超音波圖和心肌損傷

我們比較 Sham 組、SBT 組、DOX 組、SBT+DOX 組實驗結束時第五週四組 ICR 小鼠的心臟超音波掃描結果，結果如圖 3A 所示。圖 3A-a 比較了 Sham 組、SBT 組、DOX 組、SBT+DOX 組實驗結束時四組 ICR 小鼠即時二維解剖影像，可清楚地顯示心臟結構、呼吸和心跳狀況。其中 DOX 組的呼吸和心跳有著不規律的現象。圖 3B-b 比較了 Sham 組、SBT 組、DOX 組、SBT+DOX 組實驗結束時四組 ICR 小鼠二維影像中單一切面隨時間變化的運動影像，用於評估一段時間的心臟肌肉厚度與腔室大小的變化和收縮舒張的變化。其中 DOX 組心厚度變薄心腔擴大，收縮舒張的功能減弱以及速率下降。圖 3C-c 比較了 Sham 組、SBT 組、DOX 組、SBT+DOX 組實驗結束時四組 ICR 小鼠的血流速度，用以辨別正常和異常的血流。從實驗結果顯示阿黴素化療會使 ICR 小鼠心跳率與血流變慢(圖 3，DOX vs. Sham)，而合生元可以緩解小鼠阿黴素化療引起的心跳率與血流變慢情形(圖 3，SBT+DOX vs. DOX)。

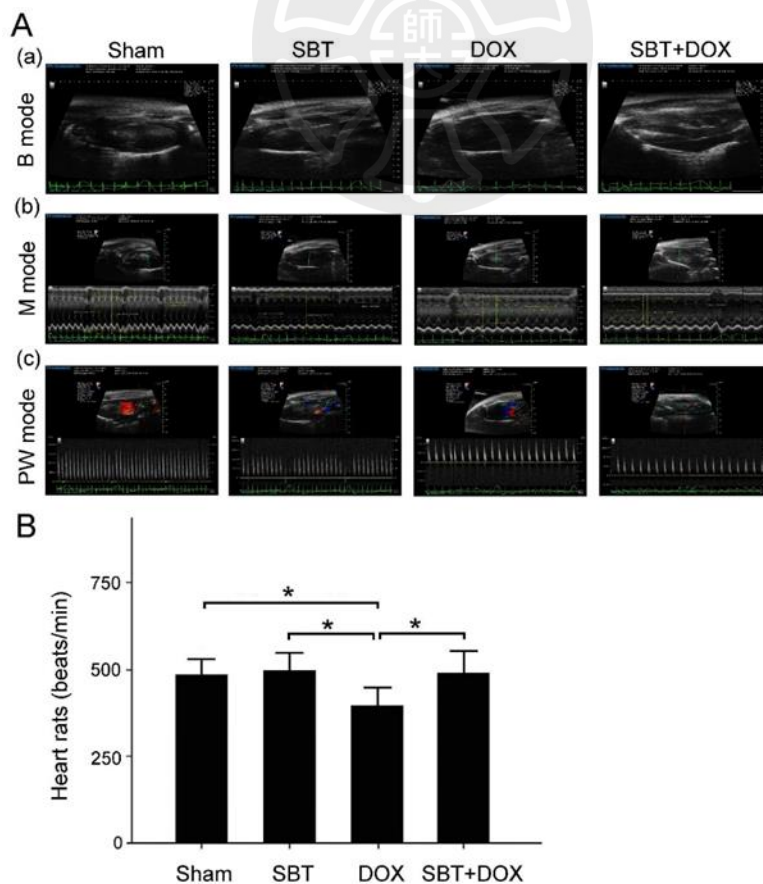


圖 3：比較 ICR 小鼠空白處理組(Sham)、合生元處理組 (SBT)、阿黴素處理組 (DOX)、合生元+阿黴素處理組 (SBT+DOX)的心臟超音波掃描圖。圖 (A)(a) B mode；(b) M mode；(c) PW mode。圖 B 心率。

我們進一步觀察 Sham 組、SBT 組、DOX 組、SBT+DOX 組 ICR 小鼠心肌組織的變化，結果如圖 4A 所示。結果發現阿黴素化療會引起 ICR 小鼠心肌組織損傷(圖 4A，DOX)，而合生元可以緩解小鼠阿黴素化療引起心肌損傷情形(圖 4A，SBT+DOX)。如圖 4B 所示。結果發現在阿黴素化療引起 ICR 小鼠上的 SOD2 表現不明顯(圖 4B，DOX)，而合生元可以緩解小鼠阿黴素化療引起心肌損傷情形 SOD2 的表現明顯增加(圖 4B，SBT+DOX)。如圖 4C 所示。結果發現在阿黴素化療引起 ICR 小鼠上的 TNF- $\alpha$  明顯(圖 4C，DOX)，而合生元可以緩解小鼠阿黴素化療引起心肌損傷情形 TNF- $\alpha$  的表現增加(圖 4B，SBT+DOX)。

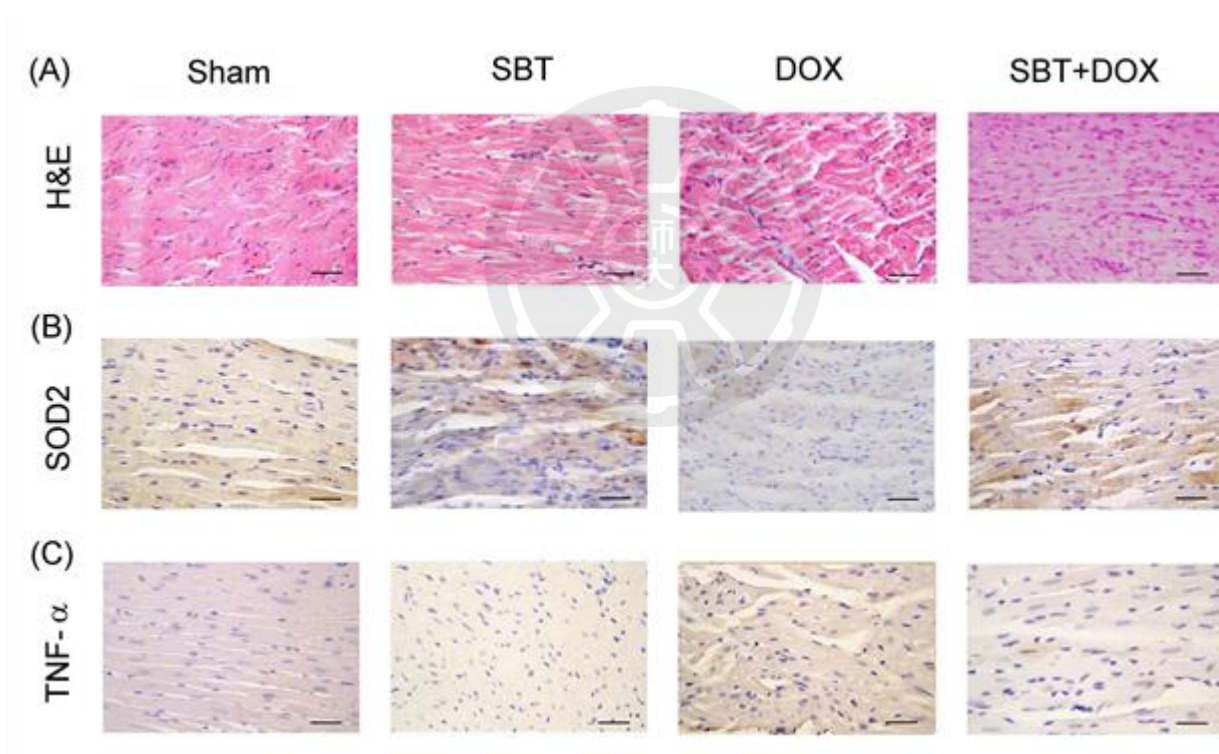


圖 4：比較 ICR 小鼠空白處理組(Sham)、合生元處理組 (SBT)、阿黴素處理組 (DOX)、合生元+阿黴素處理組 (SBT+DOX)心肌組織的圖(A)H&E 染色、圖(B)SOD2、圖(C)TNF- $\alpha$

### 第三節 合生元緩解小鼠阿黴素化療引起的腸道損傷

我們比較 Sham 組、SBT 組、DOX 組、SBT+DOX 組 ICR 小鼠小腸組織的變化情形，結果如圖 5 所示。結果發現阿黴素化療會引起 ICR 小鼠小腸組織損傷(圖 5A，DOX)，而合生元可以緩解小鼠阿黴素化療引起小腸損傷情形(圖 5A，SBT+DOX)。如圖 5B 所示。結果發現在阿黴素化療引起 ICR 小鼠上的 SOD2 表現不明顯(圖 4B，DOX)，而合生元可以緩解小鼠阿黴素化療引起 SOD2 的表現明顯增加(圖 5B，SBT+DOX)。如圖 5C 所示。結果發現在阿黴素化療引起 ICR 小鼠上的 TNF- $\alpha$  明顯(圖 5C，DOX)，而合生元可以緩解小鼠阿黴素化療的 TNF- $\alpha$  的表現增加(圖 5C，SBT+DOX)。

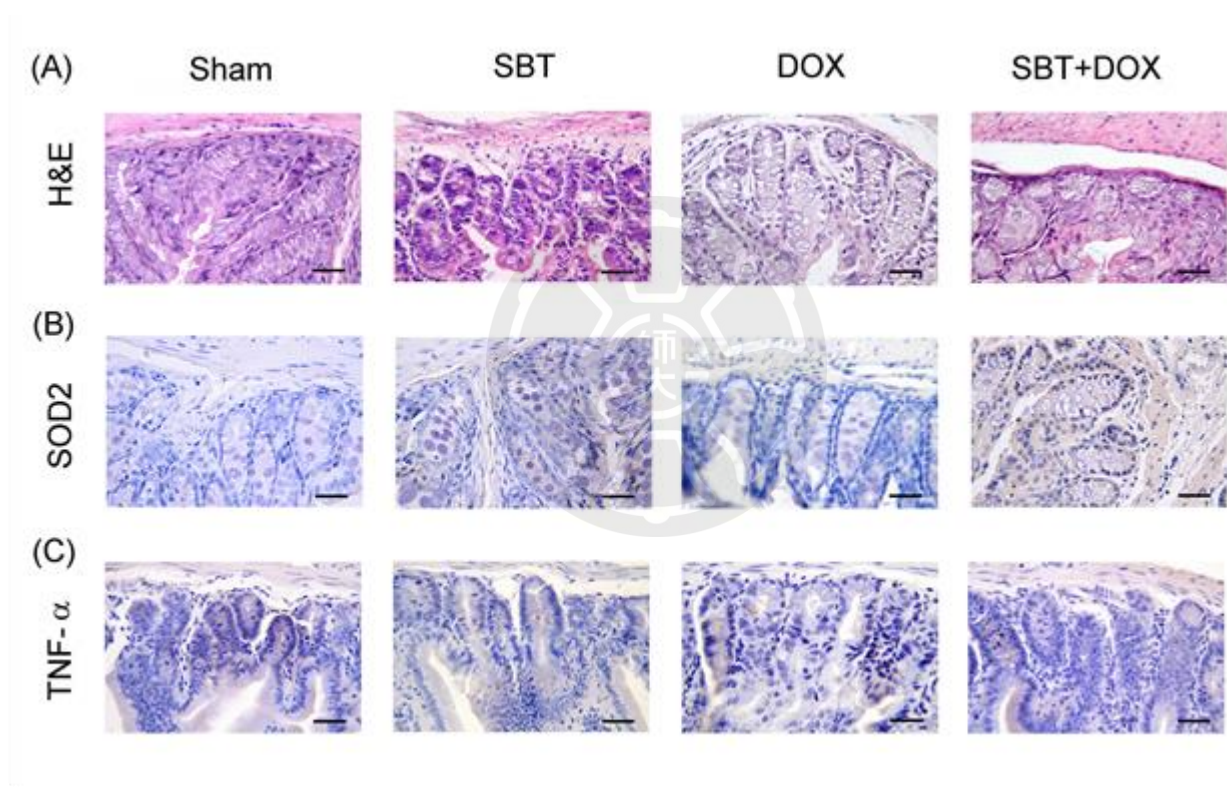


圖 5：比較 ICR 小鼠空白處理組(Sham)、合生元處理組 (SBT)、阿黴素處理組 (DOX)、合生元+阿黴素處理組 (SBT+DOX)小腸組織的染色

我們進一步比較 Sham 組、SBT 組、DOX 組、SBT+DOX 組 ICR 小鼠大腸組織的變化，結果如圖 6 所示。結果發現阿黴素化療會引起 ICR 小鼠大腸組織損傷(圖 6，DOX)，而合生元可以緩解小鼠阿黴素化療引起大腸損傷情形(圖 6，SBT+DOX)。如圖 6B 所示。結果發現在阿黴素化療引起 ICR 小鼠上的 SOD2 表

現不明顯(圖 6B, DOX), 而合生元可以緩解小鼠阿黴素化療引起 SOD2 的表現明顯增加(圖 6B, SBT+DOX)。如圖 6C 所示。結果發現在阿黴素化療引起 ICR 小鼠上的 TNF- $\alpha$  明顯(圖 6C, DOX), 而合生元可以緩解小鼠阿黴素化療的 TNF- $\alpha$  的表現增加(圖 6C, SBT+DOX)。

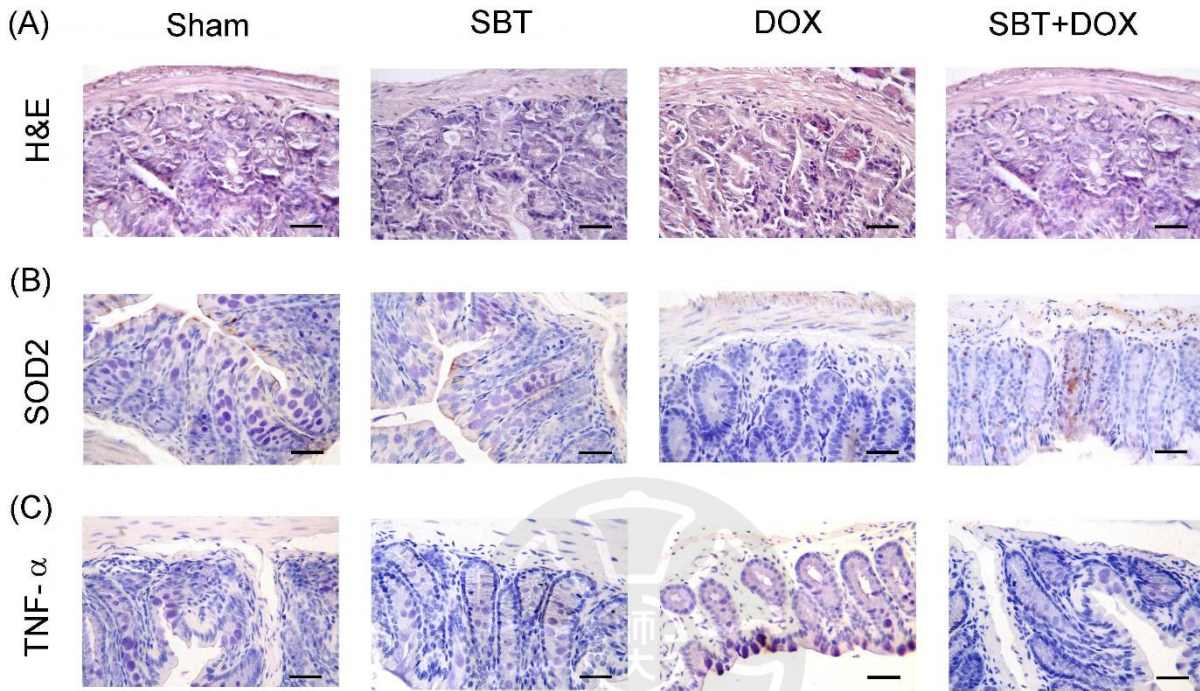


圖 6：比較 ICR 小鼠空白處理組(Sham)、合生元處理組 (SBT)、阿黴素處理組 (DOX)、合生元+阿黴素處理組 (SBT+DOX)大腸組織的染色。

我們檢視了 Sham 組、SBT 組、DOX 組、SBT+DOX 組 ICR 小鼠糞便的革蘭氏陽性菌的變化以及糞便顆粒數量，結果如圖 7 所示。革蘭氏陽性菌染色結果發現阿黴素化療會引起 ICR 小鼠的革蘭氏陽性菌數量減少(圖 7A, DOX)，而合生元可以緩解小鼠阿黴素化療引起革蘭氏陽性菌數量減少情形(圖 7A, SBT+DOX)。通常在糞便中之正常菌叢以比菲德氏菌和乳酸桿菌等革蘭氏陽性厭氧菌居多，腸道微生物菌叢，可以刺激局部及全身的免疫反應，使腸道免疫系統成熟，從新生兒開始並持續終生。包括免疫球蛋白產生、食物過敏的口服耐受性等。這結果表明餵食 ICR 小鼠合生元確實可以藉由增加革蘭氏陽性益生菌的數量，改善阿黴素化療引起的腸道微生物群損傷。

此外，實驗結果發現阿黴素化療會引起 ICR 小鼠的糞便顆粒數量減少(圖

7B, DOX), 而合生元可以緩解小鼠阿黴素化療引起糞便顆粒數量減少情形(圖 7B, SBT+DOX)。這結果表明餵食 ICR 小鼠合生元確實可以藉由增加革蘭氏陽性益生菌的數量, 改善阿黴素化療引起的糞便顆粒數量減少情形。

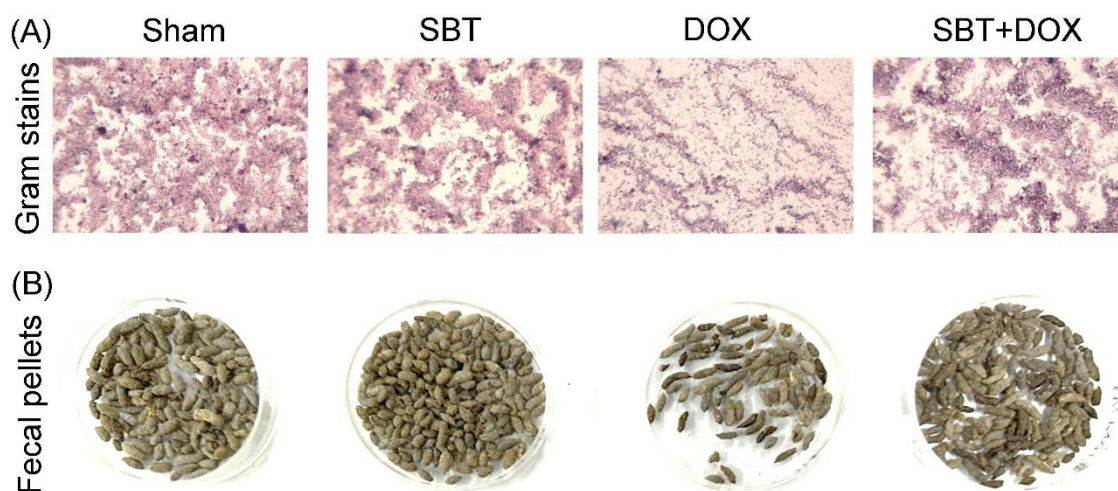
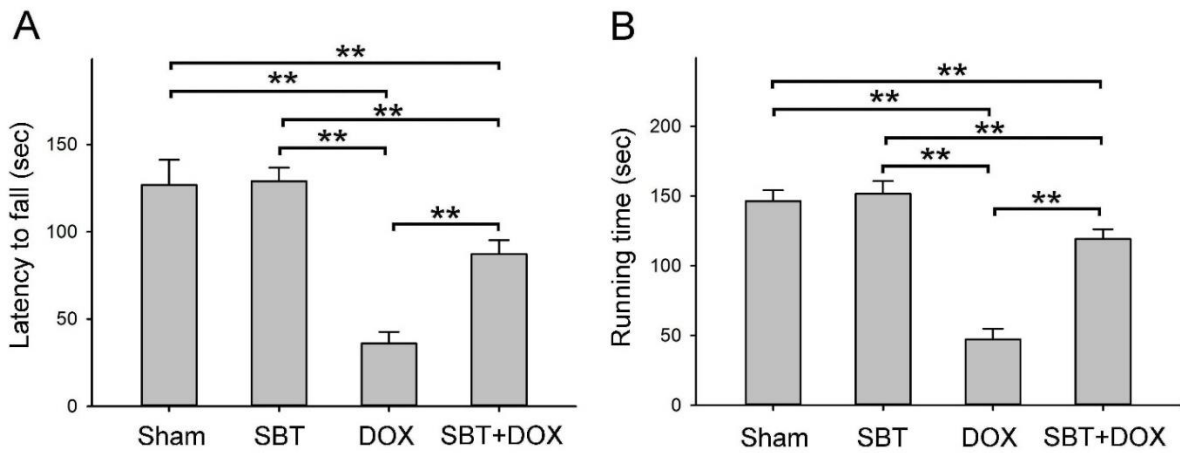


圖 7: 比較 ICR 小鼠空白處理組(Sham)、合生元處理組 (SBT)、阿黴素處理組 (DOX)、合生元+阿黴素處理組 (SBT+DOX)的(A)糞便革蘭氏陽性菌染色; 以及(B) 糞便顆粒數量。

#### 第四節行為實驗

我們比較 Sham 組、SBT 組、DOX 組、SBT+DOX 組實驗結束時第五週四組 ICR 小鼠的滾輪和跑步機, 探索小鼠的運動行為、學習和記憶。訓練小鼠在滾輪設備和跑步機上行走, 觀察其活動情況並分析數據。通過這些實驗更深入地了解小鼠的行為模式和認知能力, 結果如圖 8A 所示。發現阿黴素化療會引起 ICR 小鼠走在滾輪上的時間降低(圖 8A, DOX), 而合生元可以緩解小鼠阿黴素化療引起時間增加的情形(圖 8A, SBT+DOX)。圖 8B 結果發現阿黴素化療會引起 ICR 小鼠在跑步機上跑步的時間降低(圖 9B, DOX), 而合生元可以緩解小鼠阿黴素化療引起在跑步機上跑步的時間有顯著上升(圖 9B, SBT+DOX)。



**圖 8:** 比較 ICR 小鼠空白處理組(Sham)、合生元處理組 (SBT)、阿黴素處理組 (DOX)、合生元+阿黴素處理組 (SBT+DOX)的行為實驗。圖八(A)滾輪實驗圖 8(B)跑步機

我們比較 Sham 組、SBT 組、DOX 組、SBT+DOX 組實驗結束時第五週四組 ICR 小鼠的游泳時間和抓力。結果如圖 9A 所示。結果發現阿黴素化療會引起 ICR 小鼠游泳時間顯著降低(圖 9A，DOX)，而合生元可以緩解小鼠阿黴素化療引起時間減少情形(圖 9A，SBT+DOX)。圖 9B 結果發現阿黴素化療會引起 ICR 小鼠抓力顯著降低(圖 9B，DOX)，而合生元可以緩解小鼠阿黴素化療引起抓力減少情形(圖 9B，SBT+DOX)。

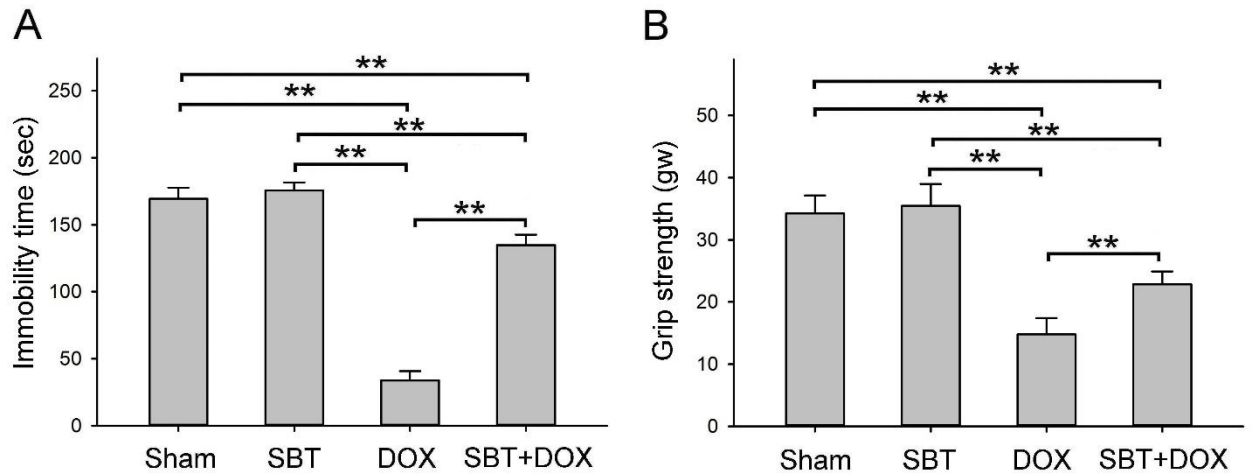


圖 9：比較 ICR 小鼠空白處理組(Sham)、合生元處理組 (SBT)、阿黴素處理組 (DOX)、合生元+阿黴素處理組 (SBT+DOX)的(A)游泳時間；以及(B) 抓力。

我們比較 Sham 組、SBT 組、DOX 組、SBT+DOX 組實驗結束時第五週四組 ICR 小鼠的丙酮冷敏性實驗，評分方式:0=沒有反應；1=快速收回，輕彈或踩爪子；2=長時間退縮或反覆輕彈爪子；3=重複輕彈爪子並舔爪子。研究丙酮冷敏性實驗結果如圖 10A 所示。結果發現阿黴素化療會引起 ICR 小鼠冷敏性的反應相較活躍 (圖 10，DOX)，而合生元可以緩解小鼠阿黴素化療引起冷敏性情形 (圖 10，SBT+DOX)。

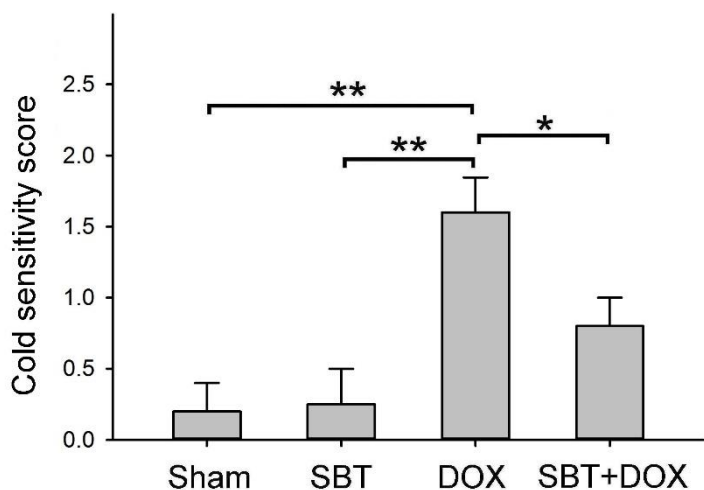


圖 10：比較 ICR 小鼠空白處理組(Sham)、合生元處理組 (SBT)、阿黴素處理組 (DOX)、合生元+阿黴素處理組 (SBT+DOX)的丙酮冷敏性



## 第四章 討論

通過口服益生菌來豐富腸道微生物群已被用於減少化療後的患者身體的不良感受，以及減少化療引起的胃腸道副作用，例如腹瀉。一般來說，已知在臨床環境中使用益生菌具有廣泛的益處，包括改善抗生素的腹瀉，以及改善呼吸道感染(Rondanelli et al., 2017)。目前，幾項研究正在通過將益生菌作為食品補充劑對癌症患者進行不同的治療，來探索腸道微生物群改變的治療效果。這些正在進行的研究表明益生菌具有巨大的治療潛力。2010年在接受結直腸切除術的患有癌症患者來進行了一項隨機分配和雙盲臨床試驗，發現益生菌的給藥有益於腸道微生物群的組成和腸道免疫功能的調節(Gianotti et al., 2010)。此外，2015年一項臨床研究調查了包含多種細菌菌株的益生菌製劑在接受化療的結直腸癌患者中的安全性和有效性。該研究表明接受益生菌治療的患者腹瀉的總體發生率有所降低(Demers et al., 2014)。一項在接受結腸切除術的結直腸癌患者中使用酵母菌的隨機臨床研究報告稱，腸黏膜中的發炎和抗炎細胞因子顯著下調(Consoli et al., 2016)。

由於益生菌被認為是胃腸道健康的重要調節劑，透過增加有益細菌的定殖而改變腸道微生物群。儘管益生菌的有益作用現在已得到廣泛認可，但新出現的證據表明，腸道菌群的改變也會透過通常稱為腸心軸的過程影響包括心臟在內的許多其他器官系統。此外，心臟衰竭等心臟功能障礙會導致腸道菌叢失衡，進而進一步促進心臟功能障礙(Karmazyn et al., 2023)。就心血管系統而言，益生菌的施用已被證明可以降低實驗動物和人類受試者的血壓。例如在飲用水中給予自發性高血壓小鼠施用益生菌發酵乳桿菌或棒狀乳桿菌與加氏乳桿菌的組合，持續5週，可顯著降低高血壓小鼠的收縮壓，此作用與改善主動脈內皮依賴性舒張反應有關(Gómez-Guzmán et al., 2015)。一項涉及846名高血壓患者的臨床研究的統合分析結果顯示，益生菌治療可顯著降低高血壓受試者的收縮壓和舒張壓(Chi et al., 2020)。事實上，腸-心軸的重要性可以在實驗動物中得到清楚的證明，在實驗動物中，給予抗生素處理會導致小鼠腸道微生物群損失以及心肌梗塞，而給予益生菌處理則可以豐富腸道微生物群，以及緩解心肌梗塞(Tang et al., 2019)。最近人們認為三甲胺 N-氧化物(Trimethylamine N-oxide)應該是腸道微生物群與心血管疾病(包括動脈粥狀硬化和高血壓)之間的關鍵關聯。然而目前缺乏三甲胺 N-氧化物介導的促心肌重塑作用的數據，因此，需要進行更

多的研究來闡明三甲胺 N-氧化物在介導腸-心軸中的作用。

本研究開始聚焦合生元對抗癌症化療引起症狀的影響，在我們實驗室的 ICR 小鼠模型中施用合生元(益生菌和益生元的組合)，結果顯示結腸粘膜損傷和心肌發炎顯著降低。這結果支持之前研究利用發炎性腸道疾病小鼠模型中使用合生元，結果顯著降低結腸粘膜損傷和發炎。2016 年一項臨床研究發現使用合生元處理，能夠降低接受結直腸癌切除術的癌症患者發生術後併發症例如腸激躁症(irritable bowel syndrome)的風險(Theodoropoulos et al., 2016)

由於接受化療的癌症患者通常容易受到感染，這些感染可能導致各種併發症，例如敗血症、心臟衰竭或胃腸道破壞。這可能導致住院、停止化療以及加速病患死亡。本論文已經研究利用合生元對抗癌症化療引起症狀的影響，並且避免癌症化療的副作用，但合生元尚未被批准用於臨床使用或化療管理方案。這是由於試驗效力不足或結果未達到臨床或統計顯著性。如果腸道有著完善的功能那對於腸道菌群的良好發展會是一個非常好的作用，且化療會對腸粘膜層造成嚴重損害，並導致有益腸道微生物群的喪失。因此，當前的研究工作旨在開發可用於安全恢復腸道粘膜完整性和減少生態失調的方法，這應該有助於減輕化療誘發的腸粘膜損傷和心肌發炎。此外，益生菌的功效可以通過與益生元共同給藥來增強功效，這種組合被稱為合生元，這種協同組合提供了更好的益生菌在腸道環境中的存活率。因此，未來的研究應側重於精心設計的人體試驗，以研究合生素對接受常規癌症化療的療效。

## 第五章 結論

本研究在動物實驗中探討了合生元對化療引起的心臟和腸道發炎的緩解作用。

結果表明，合生元有效減少阿黴素(DOX)引起的心臟腸道的損傷，從而保護心臟健康，腸道發炎。此外，合生元也改善整體健康狀況，進而改善其行為表現，進而改善化療引起的小鼠行為。總之，合生元在化療中的輔助使用對於有效減少對心臟和腸道的副作用，從而提高患者的生活品質。



## 參考文獻

- Dorr, R. T., & Von Hoff, D. D. (1994). *Cancer Chemotherapy Handbook* (2nd Ed.). Appleton & Lange. (n.d.).
- Gottesman M. M. (2002). Mechanisms of cancer drug resistance. *Annual review of medicine*, 53, 615–627.
- Jemal, A., Siegel, R., Xu, J., & Ward, E. (2010). Cancer statistics, 2010. *CA: a cancer journal for clinicians*, 60(5), 277–300.
- DeVita, V. T., Lawrence, T. S., & Rosenberg, S. A. (2015). *Cancer: Principles & Practice of Oncology* (10th Ed.). Wolters Kluwer Health. (n.d.).
- Minotti, G., Menna, P., Salvatorelli, E., Cairo, G., & Gianni, L. (2004). Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacological reviews*, 56(2), 185–229.
- Weiss R. B. (1992). The anthracyclines: will we ever find a better doxorubicin?. *Seminars in oncology*, 19(6), 670–686.
- Hortobágyi G. N. (1997). Anthracyclines in the treatment of cancer. An overview. *Drugs*, 54 Suppl 4, 1–7.
- Carvalho, C., Santos, R. X., Cardoso, S., Correia, S., Oliveira, P. J., Santos, M. S., & Moreira, P. I. (2009). Doxorubicin: the good, the bad and the ugly effect. *Current medicinal chemistry*, 16(25), 3267–3285.
- Tacar, O., Sriamornsak, P., & Dass, C. R. (2013). Doxorubicin: an update on anticancer molecular action, toxicity and novel drug delivery systems. *The Journal of pharmacy and pharmacology*, 65(2), 157–170.
- Octavia, Y., Tocchetti, C. G., Gabrielson, K. L., Janssens, S., Crijns, H. J., & Moens, A. L. (2012). Doxorubicin-induced cardiomyopathy: from molecular mechanisms to therapeutic strategies. *Journal of molecular and cellular cardiology*, 52(6), 1213–1225.
- Kalyanaraman B. (2020). Teaching the basics of the mechanism of doxorubicin-induced cardiotoxicity: Have we been barking up the wrong tree?. *Redox biology*, 29, 101394.
- Swain, S. M., Whaley, F. S., & Ewer, M. S. (2003). Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer*, 97(11), 2869–2879.
- Monsuez, J. J., Charniot, J. C., Vignat, N., & Artigou, J. Y. (2010). Cardiac side-effects of cancer chemotherapy. *International journal of cardiology*, 144(1), 3–15.
- Mordente, A., Meucci, E., Silvestrini, A., Martorana, G. E., & Giardina, B. (2009). New developments in anthracycline-induced cardiotoxicity. *Current medicinal chemistry*, 16(13), 1656–1672.
- McGowan, J. V., Chung, R., Maulik, A., Piotrowska, I., Walker, J. M., & Yellon, D. M. (2017). Anthracycline Chemotherapy and Cardiotoxicity. *Cardiovascular drugs and therapy*, 31(1), 63–75.
- Volkova, M., & Russell, R., 3rd (2011). Anthracycline cardiotoxicity: prevalence, pathogenesis and

treatment. *Current cardiology reviews*, 7(4), 214–220.

Lederman, L., Madden, D., Battle, D., Connolly, H. K., & Smith, M. L. (2016). Patient Advocates Collaborate to Ensure Patients Are Members of Their Own Oncology Care Teams. *Journal of oncology practice*, 12(11), 980–982.

Shan, K., Lincoff, A. M., & Young, J. B. (1996). Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Annals of internal medicine*, 125(1), 47–58.

Yu, W., & Fang, H. (2007). Clinical trials with oncolytic adenovirus in China. *Current cancer drug targets*, 7(2), 141-148.

Myers C. (1998). The role of iron in doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Seminars in oncology*, 25(4 Suppl 10), 10–14.

Yeh, E. T., Tong, A. T., Lenihan, D. J., Yusuf, S. W., Swafford, J., Champion, C., Durand, J. B., Gibbs, H., Zafarmand, A. A., & Ewer, M. S. (2004). Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management. *Circulation*, 109(25), 3122–3131.

Cardinale, D., Colombo, A., Lamantia, G., Colombo, N., Civelli, M., De Giacomi, G., Rubino, M., Veglia, F., Fiorentini, C., & Cipolla, C. M. (2010). Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *Journal of the American College of Cardiology*, 55(3), 213–220.

Lipshultz, S. E., Alvarez, J. A., & Scully, R. E. (2008). Anthracycline associated cardiotoxicity in survivors of childhood cancer. *Heart (British Cardiac Society)*, 94(4), 525–533.

Takemura, G., & Fujiwara, H. (2007). Doxorubicin-induced cardiomyopathy from the cardiotoxic mechanisms to management. *Progress in cardiovascular diseases*, 49(5), 330–352.

Brana, I., & Tabernero, J. (2010). Cardiotoxicity. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 21 Suppl 7, vii173–vii179.

Olson, R. D., & Mushlin, P. S. (1990). Doxorubicin cardiotoxicity: analysis of prevailing hypotheses. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 4(13), 3076–3086.

Khouri, M. G., Douglas, P. S., Mackey, J. R., Martin, M., Scott, J. M., Scherrer-Crosbie, M., & Jones, L. W. (2012). Cancer therapy-induced cardiac toxicity in early breast cancer: addressing the unresolved issues. *Circulation*, 126(23), 2749–2763.

Chang, H. M., Moudgil, R., Scarabelli, T., Okwuosa, T. M., & Yeh, E. T. H. (2017). Cardiovascular Complications of Cancer Therapy: Best Practices in Diagnosis, Prevention, and Management: Part 1. *Journal of the American College of Cardiology*, 70(20), 2536–2551.

Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 71(3), 209–249.

Bray, F., Jemal, A., Grey, N., Ferlay, J., & Forman, D. (2012). Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008-2030): a population-based study. *The Lancet. Oncology*, 13(8), 790–801.

- Kintzel P. E. (2001). Anticancer drug-induced kidney disorders. *Drug safety*, 24(1), 19–38.
- Miller, K. D., Nogueira, L., Mariotto, A. B., Rowland, J. H., Yabroff, K. R., Alfano, C. M., Jemal, A., Kramer, J. L., & Siegel, R. L. (2019). Cancer treatment and survivorship statistics, 2019. *CA: a cancer journal for clinicians*, 69(5), 363–385.
- Swain, S. M., Whaley, F. S., & Ewer, M. S. (2003). Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer*, 97(11), 2869–2879.
- Yeh, E. T., & Bickford, C. L. (2009). Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *Journal of the American College of Cardiology*, 53(24), 2231–2247.
- Rondanelli, M., Faliva, M. A., Perna, S., Giacosa, A., Peroni, G., & Castellazzi, A. M. (2017). Using probiotics in clinical practice: Where are we now? A review of existing meta-analyses. *Gut microbes*, 8(6), 521–543.
- Gianotti, L., Morelli, L., Galbiati, F., Rocchetti, S., Coppola, S., Beneduce, A., Gilardini, C., Zonenschain, D., Nespoli, A., & Braga, M. (2010). A randomized double-blind trial on perioperative administration of probiotics in colorectal cancer patients. *World journal of gastroenterology*, 16(2), 167–175.
- Demers, M. S., Pal, S., & Delp, S. L. (2014). Changes in tibiofemoral forces due to variations in muscle activity during walking. *Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society*, 32(6), 769–776.
- Consoli, D., Marin, G., Marzucchi, A., & Vona, F. (2016). Do green jobs differ from non-green jobs in terms of skills and human capital?. *Research Policy*, 45(5), 1046-1060.
- Karmazyn, M., & Gan, X. T. (2023). Probiotics as potential treatments to reduce myocardial remodelling and heart failure via the gut-heart axis: state-of-the-art review. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 478(11), 2539-2551.
- Gómez-Guzmán, M., Toral, M., Romero, M., Jiménez, R., Galindo, P., Sánchez, M., Zarzuelo, M. J., Olivares, M., Gálvez, J., & Duarte, J. (2015). Antihypertensive effects of probiotics *Lactobacillus* strains in spontaneously hypertensive rats. *Molecular nutrition & food research*, 59(11), 2326–2336.
- Chi, X., Yan, R., Zhang, J., Zhang, G., Zhang, Y., Hao, M., Zhang, Z., Fan, P., Dong, Y., Yang, Y., Chen, Z., Guo, Y., Zhang, J., Li, Y., Song, X., Chen, Y., Xia, L., Fu, L., Hou, L., Xu, J., ... Chen, W. (2020). A neutralizing human antibody binds to the N-terminal domain of the Spike protein of SARS-CoV-2. *Science (New York, N.Y.)*, 369(6504), 650–655.
- Tang, K. L., Pierce, M. P., & Guénard, B. (2019). Review of the genus *Strumigenys* (Hymenoptera, Formicidae, Myrmicinae) in Hong Kong with the description of three new species and the addition of five native and four introduced species records. *ZooKeys*, 831, 1.
- Theodoropoulos, G. E., Memos, N. A., Peitsidou, K., Karantanos, T., Spyropoulos, B. G., & Zografos, G. (2016). Synbiotics and gastrointestinal function-related quality of life after elective colorectal cancer resection. *Annals of gastroenterology*, 29(1), 56–62.