



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I805589 B

(45)公告日：中華民國 112 (2023) 年 06 月 21 日

(21)申請案號：107120418 (22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 06 月 13 日

(51)Int. Cl. : *A61P35/00 (2006.01)* *A61P35/04 (2006.01)*
A61K33/04 (2006.01) *A23L17/20 (2016.01)*
A61K47/44 (2017.01) *A61P37/00 (2006.01)*

(30)優先權：2017/06/13 美國 62/519,087

(71)申請人：夏滉(美國) HSIA, HOUN SIMON (US)
美國

(72)發明人：夏滉 HSIA, HOUN SIMON (US)

(74)代理人：邱珍元

審查人員：簡正芳

申請專利範圍項數：5 項 圖式數：24 共 75 頁

(54)名稱

增進癌症放射線療效之營養補充劑的用途

(57)摘要

一種含有魚油及硒的營養補充劑已經被發現可以以協同方式增強腫瘤的放射線療效。與單獨使用放射線療法相比，使用這種補充劑及放射線療法的合併療法可顯著降低動物模型的腫瘤體積，並且減少常見的副作用，例如體重減輕、發炎及胃腸道損傷。這種療法還被發現可降低原發性植入部位的轉移發生率，並調節腫瘤細胞凋亡相關基因的表現。本發明另提供一種這種補充劑的配方，其具良好耐受性又美味。

A nutritional supplement containing fish oil and selenium has been identified that potentiates radiotherapy of tumors in a synergistic fashion. Cotherapy with such a supplement and radiotherapy results in substantially improved reductions in tumor volume of animal models relative to radiotherapy alone, and reduces common side effects such as weight loss, inflammation, and damage to the gastrointestinal tract. Such cotherapy was also found to reduce the incidence of metastasis from the primary implantation site, and to modulate expression of genes associated with apoptosis in tumor cells. A formulation for such a supplement that is both well tolerated and palatable is also provided.

指定代表圖：

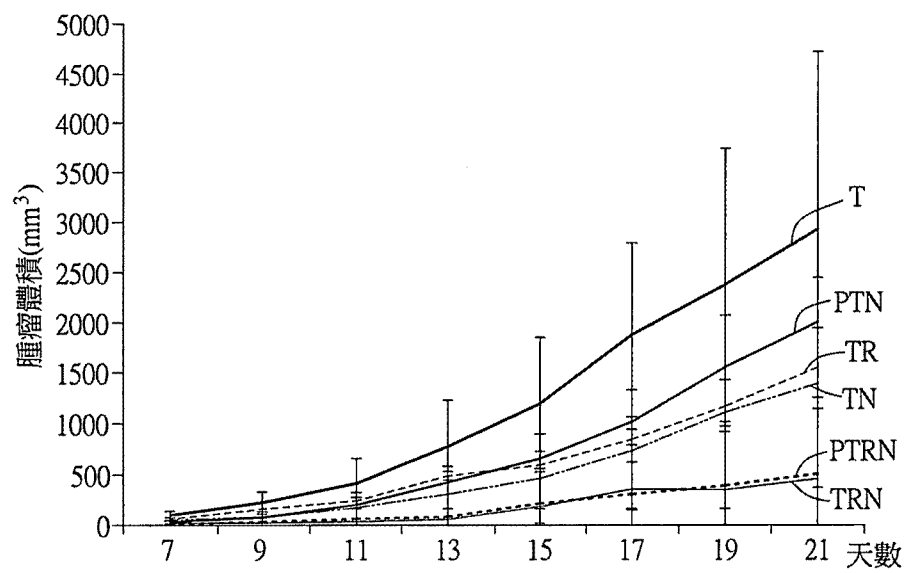


圖 3A



公告本

I805589

【發明摘要】

109年12月29日修正本

【中文發明名稱】 增進癌症放射線療效之營養補充劑的用途

【英文發明名稱】 USE OF A NUTRITIONAL SUPPLEMENT FOR ENHANCING CANCER RADIOTHERAPY

【中文】

一種含有魚油及硒的營養補充劑已經被發現可以以協同方式增強腫瘤的放射線療效。與單獨使用放射線療法相比，使用這種補充劑及放射線療法的合併療法可顯著降低動物模型的腫瘤體積，並且減少常見的副作用，例如體重減輕、發炎及胃腸道損傷。這種療法還被發現可降低原發性植入部位的轉移發生率，並調節腫瘤細胞凋亡相關基因的表現。本發明另提供一種這種補充劑的配方，其具良好耐受性又美味。

【英文】

A nutritional supplement containing fish oil and selenium has been identified that potentiates radiotherapy of tumors in a synergistic fashion. Cotherapy with such a supplement and radiotherapy results in substantially improved reductions in tumor volume of animal models relative to radiotherapy alone, and reduces common side effects such as weight loss, inflammation, and damage to the gastrointestinal tract. Such cotherapy was also found to reduce the incidence of metastasis from the primary implantation site, and to modulate expression of genes associated with apoptosis in tumor cells. A formulation for such a supplement that is both well tolerated and palatable is also provided.

【指定代表圖】 圖3A

【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】 無

【發明說明書】

109年12月29日修正本

【中文發明名稱】 增進癌症放射線療效之營養補充劑的用途**【英文發明名稱】** USE OF A NUTRITIONAL SUPPLEMENT FOR ENHANCING CANCER RADIOTHERAPY**【技術領域】**

【0001】 本申請案主張於西元 2017 年 6 月 13 日申請之 62/519,087 號之美國臨時案之優先權。這些及所有其他參考的外部材料藉由引用而將其整體併為本文揭露之一部份。當以引用方式併入本文的參考文獻中的術語的定義或使用與本文的術語的定義不一致或是相牴觸時，以本文所提供的定義為準。

【0002】 本發明的領域是關於癌症的放射線療法。

【先前技術】

【0003】 背景描述包括可用於理解本發明的資訊，並非承認本文所提供的任何資訊為先前技術或與目前所請求之發明相關，亦非承認任何被具體或隱含地引用的出版物為先前技術。

【0004】 於癌症治療中所使用的放射線療法及化學療法可以明顯地使患者受益，但是對於某些癌症可能無效或不太有效。此外，放射線及化學療法均伴隨著明顯的副作用，包括噁心、體重減輕、掉髮、胃腸道損傷及皮膚刺痛（skin irritation）。

【0005】 已有研究嘗試增進放射線療法的療效。舉例而言，已有研究使用經修飾來靶向腫瘤細胞的金奈米顆粒以增進放射線療效（Yang 等人，ACS Nano，2014,8（9）：8992-9002）。本文中的所有公開文獻藉由引用納為本文揭露的一部份，如同每個單獨的公開文獻或專利申請案被具體地及單獨地指示藉由引用的方式併入本文中。當併入的參考文獻中術語的定義或使用與本文中提供之術語的定義相違背時，採用本文提供之術語的定義，而不採用該參考文獻中之術語的定義。相似地，已有研究使用 COX-2 抑制劑來選擇性地使腫瘤細胞對輻射作用變得敏感（Choy 及 Milas，J.Natl Cancer Inst（2003）95（19）：1140-1452）。然而，這些方法可能存在選擇性問題，且並非對所有腫瘤類型均有效。迄今為止，

減少放射治療副作用的研究，主要是將輻射總劑量分成若干較小的劑量（在每次劑量間留有恢復時間）、利用屏蔽來靶向腫瘤、以及找出腫瘤的邊界並將放射線治療定位在該區域。不幸的是，這些方法可能無法充分治療所有腫瘤細胞。

【0006】 還有研究嘗試增進化學療法的療效。一些研究指出，攝取魚油可以增強化療療效，但是其他研究認為魚油會造成干擾（Daenen 等，*JAMA Oncol*（2015）1（3）：350-358）。另有研究嘗試將化學治療劑做成奈米顆粒配方（Xu 等人，*Coll.Surf.B：Biointerfaces*（2006）48（1）：50-57）。然而，尚不清楚是否所有化學治療藥物都適合這種再配製（*reformulation*）的過程。尚有研究嘗試將化學治療藥物與干擾多重藥抗性的 siRNA 一併施用。然而，此類 siRNA 具序列特異性，且可能不適合某些腫瘤。

【0007】 要減輕化學療法的副作用通常是以緩解症狀的方式來進行。舉例而言，止吐藥搭配改變飲食習慣及少量多餐、避免某些食物，可用來減少噁心感。不幸的是，這種方法並非一直有效。在一些情況下，會選擇以化學治療劑來降低毒性來減少副作用，然而這些藥劑對於腫瘤細胞的功效也可能會降低。

【0008】 因此，仍需要一種安全及有效的組合物及方法，來增進癌症放射線療效及／或癌症化學療效，並降低癌症放射線療法及／或癌症化學治療的副作用。

【發明內容】

【0009】 本發明的主題提供了一種組合物及方法，藉由使用包括魚油及硒的營養補充劑，以協同方式增進及增加腫瘤的放射線療效。

【0010】 本發明概念的一個實施例是一種治療腫瘤的方法，該方法對需要治療的患者施予放射線療程，並將營養補充劑提供給該患者，營養補充劑包括魚油及硒（例如如表 1 中所示的成分），營養補充劑的含量係引起減少腫瘤體積或腫瘤重量的協同作用。在一些實施例中，補充劑係在放射線療程開始之前提供給患者。這樣的補充劑可經配製使得補充劑的二種或以上的成分的含量如表 1 中所示。

【0011】 本發明概念的一個實施例是一種降低副作用的方法，所述方法同時將營養補充劑提供給該患者，營養補充劑經配製包括魚油及硒（例如如表 1 中

所示的成分), 營養補充劑的含量係降低放射線療程之副作用。在一些實施例中, 補充劑係在放射線療程開始之前提供給患者。這樣的補充劑可經配製使得補充劑的二種或以上的成分的含量如表 1 中所示。

【0012】 本發明概念的另一個實施例是一種調控腫瘤中的基因表現(例如, 血管生成因子相關基因、細胞凋亡因子相關基因等)的方法, 所述方法係對腫瘤或具有腫瘤的動物提供營養補充劑, 其中營養補充劑包括魚油及硒(例如表 1 中所示的成分), 且營養補充劑的提供劑量係調控腫瘤中基因的表現。在一些實施例中, 補充劑係在放射線療程開始之前及在放射線療程的過程中提供給患者, 在其他實施例中, 補充劑係在放射線療程的過程中或放射線療程開始時提供給患者。在較佳的實施例中, 補充劑係經配製使得補充劑的二種或以上的成分的含量如表 1 中所示。

【0013】 本發明概念的另一個實施例是一種減少腫瘤轉移的方法, 所述方法係對具有轉移性腫瘤的患者提供營養補充劑, 所述營養補充劑包括魚油及硒(例如表 1 中所示的成分), 且營養補充劑的提供劑量係減少腫瘤之轉移活性。在一些實施例中, 補充劑係在放射線療程開始之前或在放射線療程的開始時提供給患者, 且也可在放射線療程過程中提供給患者。在較佳的實施例中, 補充劑係經配製使得補充劑的二種或以上的成分的含量如表 1 中所示。

【0014】 本發明概念的另一個實施例是一種減少腫瘤中血管新生的方法, 所述方法包括對具有腫瘤的患者提供營養補充劑, 所述營養補充劑與放射線療法合併使用, 並包括魚油及硒(例如表 1 中所示的成分), 其中營養補充劑的提供劑量係減少腫瘤之血管新生活性。在一些實施例中, 補充劑係與放射線療程開始時一起被提供, 且也可在放射線療程過程中提供給患者。在較佳的實施例中, 補充劑係經配製使得補充劑的二種或以上的成分的含量如表 1 中所示。

【0015】 本發明概念的另一個實施例是一種減少腫瘤之癌症幹細胞出現的方法, 所述方法對具有腫瘤的患者提供營養補充劑, 所述營養補充劑包括魚油及硒(例如表 1 中所示的成分), 其中營養補充劑的提供劑量係有效減少該腫瘤中之癌症幹細胞出現。在一個較佳實施例中, 補充劑係與放射線療程過程中一起被提供。補充劑可經配製使得補充劑的二種或以上的成分的含量如表 1 中所示。

【0016】根據以下對各實施例的敘述以及圖式內容，將使本發明中的各種目的，特徵，實施態樣和優點更臻顯著，其中相似的元件符號表示相似的元件。

【圖式簡單說明】

【0017】圖 1：圖 1 描述一種治療療程，其中在實施放射線療法之前 7 天開始提供營養補充劑，或是在腫瘤細胞植入同時開始提供營養補充劑。小鼠在腫瘤細胞植入後第 21 天被犧牲。

【0018】圖 2A 及圖 2B：圖 2A 描繪不同處理組的體重隨著時間的變化。圖 2B 描繪在研究過程中不同處理組的體重變化。需注意的是，體重係在移除原發腫瘤塊後進行測量。

【0019】圖 3A 至圖 3D：圖 3A 至 3D 顯示合併使用放射線療法及含有魚油及硒的補充劑對腫瘤體積及腫瘤重量所產生的典型協同效應。圖 3A 顯示不同處理組中腫瘤體積隨時間的變化。圖 3B 顯示如圖 3A 所示之處理的第 11 天的變化細節。圖 3C 顯示不同處理組之腫瘤重量的直方圖。圖 3D 顯示不同處理組的示例性腫瘤照片。

【0020】圖 4A 及圖 4G：圖 4A 顯示，在注射腫瘤細胞的 21 天後，使用放射線療法、含有魚油及硒的補充劑、以及使用兩者進行合併治療，對於腓腸肌（gastrocnemius muscle）質量所造成的影響。圖 4B 顯示在注射腫瘤細胞的 21 天後，使用放射線療法、NutraWell 補充劑及使用兩者進行合併治療，對比目魚肌（soleus muscle）質量所造成的影響。圖 4C 顯示在注射腫瘤細胞的 21 天後，使用放射線療法、NutraWell 補充劑及使用兩者進行合併治療，對肺（包括轉移性腫瘤）重量所造成的影響。圖 4D 顯示在注射腫瘤細胞的 21 天後，使用放射線療法、NutraWell 補充劑及使用兩者進行合併治療，對肝臟（包括轉移性腫瘤）重量所造成的影響。圖 4E 顯示在注射腫瘤細胞的 21 天後，使用放射線療法、NutraWell 補充劑及使用兩者進行合併治療，對脾臟（包括轉移性腫瘤）重量所造成的影響。圖 4F 為在利用含有魚油及硒補充劑及／或放射線療法進行治療的動物個體中，其肺轉移的量化研究結果。圖 4G 為在利用含有魚油及硒補充劑及／或放射線療法治療對動物個體中，其原發性腫瘤部位及轉移部位中 Ki-67 表現的研究結果。

【0021】圖 5A 及圖 5E：圖 5A 顯示，在腫瘤細胞注射的 21 天後，使用放射線療法、NutraWell 補充劑及使用兩者進行合併治療，對血小板數量所造成的影響。圖 5B 顯示在注射腫瘤細胞的 21 天後，使用放射線療法、NutraWell 補充劑及使用兩者進行合併治療，對白血球數量所造成的影響。圖 5C 顯示在注射腫瘤細胞的 21 天後，使用放射線療法、NutraWell 補充劑及使用兩者進行合併治療，對淋巴細胞數量所造成的影響。圖 5D 顯示在注射腫瘤細胞的 21 天後，使用放射線療法、NutraWell 補充劑及使用兩者進行合併治療，對顆粒性白血球數量所造成的影響。圖 5E 顯示在注射腫瘤細胞的 21 天後，使用放射線療法、NutraWell 補充劑及使用兩者進行合併治療，對嗜中性球／淋巴球比例所造成的影響。

【0022】圖 6A 及圖 6B：圖 6A 顯示在注射腫瘤細胞的 21 天後，使用放射線療法、NutraWell 補充劑及使用兩者進行合併治療，對血清白蛋白所造成的影響。圖 6B 顯示在注射腫瘤細胞的 21 天後，使用放射線療法、NutraWell 補充劑及使用兩者進行合併治療，對血清肌酸酐所造成的影響。

【0023】圖 7A 及圖 7B：圖 7A 顯示在注射腫瘤細胞的 21 天後，使用放射線療法、NutraWell 補充劑及使用兩者進行合併治療，對血清中 IL-6 所造成的影響。圖 7B 顯示在注射腫瘤細胞的 21 天後，使用放射線療法、NutraWell 補充劑及使用兩者進行合併治療，對血清中 IL-1 β 所造成的影響。

【0024】圖 8A 及圖 8G：圖 8A 顯示在注射腫瘤細胞的 21 天後，使用放射線療法、NutraWell 補充劑及使用兩者進行合併治療，對經移植之腫瘤中 VEGF 基因表現所造成的影響。圖 8B 顯示在注射腫瘤細胞的 21 天後，使用放射線療法、NutraWell 補充劑及使用兩者進行合併治療，對經移植之腫瘤中 BAX 基因表現所造成的影響。圖 8C 顯示在注射腫瘤細胞的 21 天後，使用放射線療法、NutraWell 補充劑及使用兩者進行合併治療，對經移植之腫瘤中 Bcl-2 基因表現所造成的影響。圖 8D 顯示在注射腫瘤細胞的 21 天後，使用放射線療法、NutraWell 補充劑及使用兩者進行合併治療，對經移植之腫瘤中半胱天冬酶 3 (caspase 3) 基因表現所造成的影響。圖 8E 顯示在注射腫瘤細胞的 21 天後，使用放射線療法、NutraWell 補充劑及使用兩者進行合併治療，對肺中 BAX 基因表現所造成

的影響。圖 8F 顯示在注射腫瘤細胞的 21 天後，使用放射線療法、NutraWell 補充劑及使用兩者進行合併治療，對肺中 Bcl-2 基因表現所造成的影響。圖 8G 顯示在注射腫瘤細胞的 21 天後，使用放射線療法、NutraWell 補充劑及使用兩者進行合併治療，對肺中半胱天冬酶 3 基因表現所造成的影響。

【0025】圖 9A 及圖 9B：圖 9A 描繪了一種測試流程，小鼠在第 8、10 及 12 天接受放射線治療，且營養補充劑在放射線治療開始時給與。小鼠在腫瘤細胞植入後第 14 天或第 24 天被犧牲。圖 9B 顯示圖 9A 中所示流程的治療組別細節。

【0026】圖 10A 及圖 10C：圖 10A 顯示，以圖 9A 的處理流程將腫瘤細胞移植至小鼠後於第 14 天及第 24 天其血清中白蛋白的濃度。圖 10B 顯示，以圖 9A 的處理流程將腫瘤細胞移植至小鼠後於第 14 天及第 24 天其淋巴球數量。圖 10C 顯示，以圖 9 的處理流程將腫瘤細胞移植至小鼠後於第 14 天及第 24 天其嗜中性球／淋巴球 (N/L) 比例。

【0027】圖 11A 及圖 11D：圖 11A 顯示，以圖 9A 的處理流程將腫瘤細胞移植至小鼠後於第 24 天其腫瘤塊中的 VEGF 表現。FITC 代表對 VEGF 進行特異性染色的結果。圖 11B 顯示，以圖 9A 的處理流程將腫瘤細胞移植至小鼠後於第 24 天其肺中 (轉移) 的 VEGF 表現。FITC 代表對 VEGF 進行特異性染色的結果。圖 11C 顯示，以圖 9A 的處理流程將腫瘤細胞移植至小鼠後於第 24 天其肺中 (轉移) 的 EGFR 表現。FITC 代表對 VEGF 進行特異性染色的結果。圖 11D 顯示，以圖 9A 的處理流程將腫瘤細胞移植至小鼠後於第 24 天其腫瘤塊中的 EGFR 表現。FITC 代表對 VEGF 進行特異性染色的結果。

【0028】圖 12：圖 12 顯示，以圖 9A 的處理流程將腫瘤細胞移植至小鼠後於第 24 天其肺組織中 (轉移) 的 CD31 (癌症幹細胞標誌物) 表現。FITC 代表對 CD31 進行特異性染色的結果。

【0029】圖 13A 及圖 13B：圖 13A 顯示，以圖 9A 的處理流程將腫瘤細胞移植至小鼠後於第 24 天其肺組織中 (轉移) 的 HIF1- α (缺氧標誌物) 蛋白表現。FITC 代表對 HIF1- α 進行特異性染色的結果。圖 13B 顯示腫瘤樣本中的基因表現，該腫瘤樣本是來自以包括魚油及硒的營養補充劑及／或以放射線療法

所處理之個體。

【0030】圖 14 顯示，以圖 9A 的處理流程將腫瘤細胞移植至小鼠後於第 24 天其細胞凋亡標誌物的表現。

【0031】圖 15A 及圖 15B：圖 15A 顯示在用包括魚油及硒之營養補充劑及／或以放射線療法處理後，在人類疾病動物模型中，其原發及轉移性腫瘤處的 PDL-1 基因表現。圖 15B 顯示在以包括有魚油及硒的營養補充劑及／或以放射線療法進行處理後，在人類疾病動物模型中，其原發及轉移性腫瘤處的 PD-1 基因表現。

【0032】圖 16A 及圖 11B：圖 16A 描繪了一種測試流程，小鼠在第 8、10 及 12 天接受放射線治療，且在腫瘤細胞移植前、腫瘤細胞移植時、或放射線治療開始時提供營養補充劑。小鼠在腫瘤細胞植入後第 21 天被犧牲。圖 16B 顯示圖 9 中所示流程的治療組別細節。

【0033】圖 17 為藉由圖 16A 所描述的流程進行處理的小鼠其腸橫切片顯微照片。

【0034】圖 18A 至圖 18F：圖 18A 顯示在注射腫瘤細胞的 21 天後，使用放射線療法、NutraWell 補充劑及使用兩者進行合併治療，對 VEGF 基因表現所造成的影響。圖 18B 顯示在注射腫瘤細胞的 21 天後，使用放射線療法、NutraWell 補充劑及使用兩者進行合併治療，對 BAX 基因表現所造成的影響。圖 18C 顯示在注射腫瘤細胞的 21 天後，使用放射線療法、NutraWell 補充劑及使用兩者進行合併治療，對 Bcl-2 基因表現所造成的影響。圖 18D 顯示在注射腫瘤細胞的 21 天後，使用放射線療法、NutraWell 補充劑及使用兩者進行合併治療，對半胱天冬酶 3 基因表現所造成的影響。圖 18E 顯示在注射腫瘤細胞的 21 天後，使用放射線療法、NutraWell 補充劑及使用兩者進行合併治療，對肺中（即轉移）Bcl-2 基因表現所造成的影響。圖 18F 顯示在注射腫瘤細胞的 21 天後，使用放射線療法、NutraWell 補充劑及使用兩者進行合併治療，對肺中（即轉移）半胱天冬酶 3 基因表現所造成的影響。

【0035】圖 19A 及圖 19B：圖 19A 描繪了一種測試流程，小鼠在第 8、10 及 12 天接受放射線治療，且在腫瘤細胞移植的 7 天前提供營養補充劑。小鼠在

腫瘤細胞植入後第 24 天被犧牲。圖 19B 顯示圖 19A 中所示流程的治療組別細節。

【0036】圖 20A 及圖 20B：圖 20A 顯示了以如圖 19A 所示的流程，先對小鼠進行腫瘤細胞移植再對小鼠進行重複的放射線治療後，使用包括有魚油及硒的營養補充物對於小鼠身體質量所造成的影響。圖 20A 顯示，在利用圖 19A 所示的流程注射腫瘤細胞的 21 天後，使用放射線療法、包括有魚油及硒的營養補充物及使用兩者進行合併治療，對腓腸肌肌肉量的影響。

【0037】圖 21A 及圖 21B：圖 21A 描繪了一種測試流程，小鼠在第 8、10 及 12 天接受放射線治療，且在腫瘤細胞移植的 7 天前或是在腫瘤細胞移植的 8 天後提供營養補充劑。小鼠在腫瘤細胞植入後第 21 天被犧牲。圖 21B 顯示圖 21A 中所示流程的治療組別細節。

【0038】圖 22 顯示，以圖 21A 所示的流程先對小鼠進行腫瘤細胞移植再對小鼠進行重複的放射線治療後，使用 NutraWell 補充劑對於小鼠身體質量所造成的影響。

【0039】圖 23 顯示，以圖 21A 所示的流程處理小鼠後，使用重複的放射線治療合併 NutraWell 補充劑時，其腫瘤體積的時間性變化。

【0040】圖 24A 及圖 24B：圖 24A 顯示以圖 21A 的處理流程，使用重複的放射線治療、NutraWell 補充劑及使用兩者進行合併治療，對於經腫瘤細胞移植後的小鼠在第 21 天其血清中 TNF- α 濃度所造成的影響。圖 24B 顯示以圖 21A 的處理流程，使用重複的放射線治療、NutraWell 補充劑及使用兩者進行合併治療，對於經腫瘤細胞移植後的小鼠在第 21 天其血清中 IL-6 濃度所造成的影響。

【實施方式】

【0041】以下描述包括可用於理解本發明的資訊，並非承認本文所提供的任何資訊為先前技術或與目前所請求之發明相關，亦非承認任何被具體或隱含地引用的出版物為先前技術。

【0042】本發明的主題提供了一種組合物及方法，其中營養補充劑與放射線療法合併使用，所述營養補充劑包括魚油及硒（舉例而言，含有魚油、來自硒酵母的硒及某些維生素、礦物質、胺基酸及醣類的補充劑，例如，「NutraWell」）。

令人驚訝的是，以放射線及這種補充劑所進行合併治療提供了顯著的協同效應來減小腫瘤尺寸。此外，相對於不使用這種補充劑的放射線療法，合併治療的放射線療法所造成的副作用（例如，嗜中性細胞減少、體重減輕，肌肉質量損失，胃腸道酰基細胞損傷等）較為減少及／或減輕。令人驚訝的是，還發現在使用及不使用放射線療法的情況下使用含有魚油及硒的補充劑時，能調節腫瘤細胞中與血管生成及凋亡相關基因的表現。此外，此療法抑止了腫瘤轉移，且其癌症幹細胞的生長及擴散情況也有所減少。

【0043】 應當理解，所公開的技術提供了許多有利的技術效果，包括增強用於治療癌症的當前放射線療程的功效，同時減少與這些治療相關的副作用。

【0044】 所述發明內容提供本發明標的的許多示例實施例。雖然每個實施例代表本發明元件的單一組合，但本發明標的被認為是包括所公開元件的所有可能組合。因此，即使不是明確地被揭露，如果一個實施例包括元件 A、B 及 C，且第二個實施例包括元件 B 及 D，則本發明標的也被認為是包括 A、B、C 或 D 的其他剩餘組合。

【0045】 在一些實施例中，用於描述及要求保護本發明的某些實施態樣表示分量、性質（如濃度，反應條件等）的數字，應被理解為在一些情況下被術語「約」所修飾。因此，在一些實施例中，本說明書及其所附請求項中提出的數值參數是近似值，其可以根據特定實施例所試圖獲得的期望特性而改變。在一些實施例中，應該根據所記載的有效位數並應用一般的數值簡化技術來解釋數值參數。儘管闡述本發明的一些實施例的寬泛範圍的數值範圍及數值參數是近似值，但是在具體實例中所提出的數值則是盡可能地精確記載。在本發明的一些實施例中所呈現的數值可能包含某些誤差，其係由存在於其各自試驗測量中的標準偏差所必然導致。

【0046】 在本發明構思的一個實施例中，提供了如表 1 中所示的營養補充劑組合物（「Nutrawell」）以改善放射線療法的結果。

成分	最小量	最大量	單位
麥芽糊精	10000	50000	mg
乳清蛋白分離物	5000	60000	mg
濃縮乳清蛋白	1000	50000	mg
低聚果糖／菊糖	40	15000	mg

顆粒狀蜂蜜	1000	9000	mg
燕麥纖維	500	15000	mg
天然法式香草香料	500	20000	mg
大豆蛋白	500	50000	mg
棕色粉狀紅糖	500	10000	mg
天然香草修飾香料	500	5000	mg
卵磷脂	200	10000	mg
牛奶(不含脂肪)	50	5000	mg
大米蛋白粉	50	5000	mg
酪蛋白酸鈣	50	2000	mg
油類			
亞麻籽油	100	7000	mg
菜籽油	100	7000	mg
琉璃苣油	100	7000	mg
橄欖油	100	7000	mg
魚油	150	10,000	mg
純檸檬油	100	1000	mg
純橘油	50	1000	mg
混合生育酚	0.5	200	mg
維生素/礦物質			
磷酸鉀	200	1500	mg
碳酸鈣	100	5000	mg
膽鹼酒石酸鹽	150	2500	mg
氯化鈉	100	2000	mg
磷酸鈣三元組 (Calcium Phosphate Tribasic)	100	2000	mg
抗壞血酸	50	3000	mg
氯化鉀	50	2000	mg
氧化鎂	50	500	mg
硒酵母	30	4000	mcg
鉻酵母	30	3000	mcg
鉬酵母	30	2000	mcg
肌醇	10	5000	mg
硫酸鋅一水合物	5	200	mg
乾燥維生素 E 醋酸酯	5	2000	IU
菸鹼鹽胺	5	500	mg
正磷酸鐵	3	100	mg
泛酸鈣	3	200	mg
錳硫酸鹽一水合物	3	100	mg
β -胡蘿蔔素	1	100	mg
葡萄糖酸銅	1	15	mg
維生素 D3	25	5000	IU
維生素 K2	2	1000	mcg
吡哆醇鹽酸鹽	0.5	200	mg

碘化鉀	0.5	1500	mg
核黃素	0.5	1000	mg
鹽酸硫胺素	0.5	2500	mg
乾燥維生素 K1	1	500	mcg
維生素 A 醋酸酯	500	100000	IU
葉酸	100	10000	mcg
d-生物素	10	10000	mcg
維生素 B12	1	3000	mcg
胺基酸			
左旋肉鹼	300	30000	mg
左旋麩醯胺酸	500	60000	mg
左旋精胺酸鹼	500	30000	mg
牛磺酸	50	2000	mg
左旋賴胺酸	50	2000	mg
硫辛酸	10	1000	mg
白藜蘆醇	15	1500	mg
輔酶 Q10	10	5000	mg
甘胺酸	5	1000	mg
脯胺酸	5	1000	mg
細菌培養			
嗜酸乳桿菌 (Lact. Acidophilus, 總計約 100 億隻)	2	500	mg
比菲德氏菌 (Bifido Bifidium, 總計約 100 億隻)	2	500	mg
保加利亞桿菌 (Lac. Bulgaricus, 總計約 100 億隻)	2	500	mg
龍根菌 (Bifido Longum, 總計約 100 億隻)	2	500	mg
嗜熱鏈球菌 (Strep. Thermophilus, 總計約 100 億隻)	2	500	mg
酶			
木瓜蛋白酶	5	100	mg
胃蛋白酶	5	100	mg
脂肪酶	5	100	mg
菠蘿蛋白酶	5	100	mg
胰酶 (4 倍濃縮)	0.5	100	mg
乳糖酶	1	100	mg
甜菜鹼 HCl	3	100	mg
植物產品			
鳳梨汁粉	2	500	mg
木瓜果實粉	2	500	mg
槲皮素	30	3000	mg
兒茶素 (EGCG, Epigallocatechin gallate)	25	600	mg

低聚合原花青素 (OPC, Oligomeric Proanthocyanidins)	15	500	mg
花青素	15	5000	mg
鞣花酸	10	300	mg
蝦青素	2	90	mg
褐藻醣膠	20	1500	mg
菌菇類製品			
蟲草 (Cordyceps)	5	6000	mg
赤芝 (Ganoderma Lucidum)	15	10000	mg
香菇 (Shiitake)	40	15000	mg
灰樹花 (Maitake)	30	15000	mg
雲芝 (Turkey Tail)	30	15000	mg

表 1

【0047】表 1 中所示的組合物具有各種生理及生化作用的成分，包括抗炎活性、降低血糖水平、降低膽固醇及抗腫瘤活性。其他成分提供高量的必需維生素、礦物質及胺基酸的補充。其他成分（例如酶、卵磷脂）用於幫助消化及吸收組合物中的成分。該組合提供了協同效應，此協同效應超過單獨成分所造成的效應之單純累加。應當理解，表 1 中所示的組合物還包括某些食用香料（例如紅糖、蜂蜜、香草香料及修飾劑），其用於改善適口性及接受性。某些成分（例如蜂蜜、紅糖、牛奶、大米蛋白、酪蛋白）可以提供風味及熱量。發明人已經發現，上述食用香料的組合可有效地提供使用有效量營養補充劑的順從性。在一些實施例中，可以不使用此類食用香料，但不會對營養補充劑的有效性造成不利的影響。

【0048】表 1 中所示的成分可以作為單獨配方（例如，作為丸劑、片劑、膠囊、粉末、液體、懸浮液等）或可以分離成不同的配方（例如，作為多種丸劑、多種片劑、多種膠囊、多種粉末、多種液體、多種懸浮液或其組合）。表 1 中所示的劑量是示例性的，並且代表給與正常身材及其他正常健康的成年人的一般每日劑量。可以將體重、性別、醫療狀況等的差異列入考量來調整這些劑量。例如，體重 40 公斤以下而相對體型較小的患者，可以從劑量範圍的最低值或低於劑量範圍的劑量中獲得益處，而重量為 100 公斤以上而相對體型較大的患者，可能需要劑量範圍的最高值（或更多）。在一些實施例中，這樣的日劑量可以分散在全天成為多次劑量。在這種實施例的某些態樣中，這種分散型劑量的組合物中各劑的劑量可以是相同的。在其他實施例中，這種分佈型劑量的組合物中各劑的

劑量也可以是不同的，條件是各劑的劑量總和達到所需的補充量。

【0049】 在一個示例性實施例中，人類腫瘤細胞（在移植進入裸鼠之後）係以營養補充劑（每日 1 克）、放射線治療、或營養補充劑（每日 1 克）及化學治療來進行處理。在治療期間對小鼠進行秤重，以分析諸如噁心及食慾不振的副作用。幾週後，犧牲小鼠並分析腫瘤。測量腫瘤體積，並確定治療對器官及肌肉體積所造成的影響。另外，還分析了嗜中性球的減少程度。典型的流程如表 2 所示。

			犧牲（第 21 天）
1	C	控制組	N=6
2	T	腫瘤	N=6
3	PTN	腫瘤+ Nutrawell（第-7 天開始）	N=6
4	TN	腫瘤+Nutrawell（第 0 天開始）	N=6
5	TR	腫瘤+放射線療法(3 葛雷 X 3)	N=6
6	PTRN	腫瘤+放射線療法(3 葛雷 X 3) + Nutrawell（第-7 天開始）	N=6
7	TRN	腫瘤+放射線療法(3 葛雷 X 3) + Nutrawell（第 8 天開始）	N=6

表 2

【0050】 體重／消瘦

【0051】 圖 1 示意性地描繪一般的療程。一些個體在腫瘤細胞植入前接受含有魚油及硒（PTN、PTRN）的補充劑以進行處理，其中一部分個體（PTRN）接受有放射線療法。其他個體在腫瘤細胞植入時（TN、TRN）開始接受這種補

充劑治療，其中一些接受有放射線療法（TRN）。控制組的個體（C）體重與植入腫瘤細胞但未經治療的個體（T）相比的結果示於圖 2A 及 2B。如圖所示，接受放射線療法及含有魚油及硒的補充劑的小鼠，比起僅接受放射線療法的小鼠，其體重顯著增加，代表這種治療模式與副作用減少有關。其中以含有魚油及硒的營養補充劑進行預處理者的效果特別顯著。

【0052】 腫瘤尺寸

【0053】 圖 3A 至 3D 顯示，在人類癌症的鼠類模型以相似方式進行治療的組別中，利用放射線療法及補充劑（含有魚油及硒）進行合併治療對腫瘤體積及腫瘤重量的典型協同作用。圖 3A 顯示了在 3 週的過程中，不同治療方案對腫瘤體積的影響。圖 3B 為最初 11 天內效果的放大視圖。如圖所示，僅用含有魚油及硒的補充劑治療，可使腫瘤體積減少約 60%。使用放射線療法可產生類似的腫瘤體積減少效果。因此，在沒有協同效應的情況下，可以預期腫瘤體積會減少至未治療之腫瘤體積的約 25%。令人驚訝的是，腫瘤減少的體積大於 90%，以至其低至未治療腫瘤體積的約 7%，其協同效應相當顯著。圖 3C 顯示類似的效果也出現在腫瘤的重量測定結果。圖 3D 顯示在治療後，從試驗動物切除的腫瘤的典型實例的照片。以目視檢查來說，含有魚油及硒的營養補充劑與放射線療法進行合併治療法，其效果相當顯著。因此，使用含有魚油及硒的補充劑及放射線療法所進行的合併治療可以在減少腫瘤體積及／或腫瘤質量方面提供顯著的協同效應。

【0054】 肌肉萎縮

【0055】 放射線療法的副作用除了食慾不振及體重減輕之外，還可包括內臟器官損害、肌肉質量損失、貧血、嗜中性細胞減少、腎功能的減少等。為了確定使用含有魚油及硒的補充劑所進行的合併治療對受治小鼠因治療所產生的副作用在肌肉質量及器官重量方面所提供的保護作用，也在治療後進行分析。其結果顯示於圖 4A 至 4E 中。圖 4A 及 4B 顯示用含有魚油及硒的補充劑、放射線療法，及合併使用這種補充劑（有及沒有進行補充的預處理）及放射線療法來進行治療，各自對腓腸肌及比目魚肌的重量所造成的影響。其測試的組別則如前所述。如圖所示，合併使用這種補充劑及放射線療法以進行治療的小鼠，其肌肉重量幾

乎完全不變。

【0056】 轉移

【0057】 圖 4C、4D 及 4E 顯示以上述方式所進行的治療對包括任何轉移性腫瘤的肺重量所造成的影響（圖 4C）、對包括任何轉移性腫瘤的肝臟重量所造成的影響（圖 4D），及對包括任何轉移性腫瘤的脾臟重量所造成的影響（圖 4E）。如圖所示，在沒有治療的情況下，重量會增加，這重量增加的情況至少部分是由於轉移性腫瘤的存在所致。單獨使用放射線療法（TR）無法完全緩解這種重量增加，然而接受含有魚油及硒的補充劑之治療（無論是否有合併使用放射線療法以進行治療）的個體，其器官重量與控制組個體的器官重量相近。

【0058】 相似地，對使用含有魚油及硒的營養補充劑及／或放射線療法進行治療的人類疾病動物模型，也進行了肺內轉移部位的定量。圖 4F 左側的照片顯示了典型的轉移部位，圖 4F 右側以直方圖來顯示其量化的轉移數量。如圖所示，使用這種補充劑（TN）或放射線療法（TR）所進行的治療，在一定程度上減少了轉移部位的數量，但是以補充劑及放射線療法（TRN）所進行的合併治療會使大多數個體的轉移部位完全消失。

【0059】 不希望受理論束縛，發明人認為這種對轉移所造成的影響（以及對於腫瘤尺寸及質量所造成的影響，如上所示），可以歸因於使用含有魚油及硒的營養補充劑與放射線療法進行的合併治療對腫瘤細胞增生所提供的協同效應。如圖 4G 所示，在使用含有魚油及硒的補充劑（TN）、放射線療法（TR），或合併使用兩種模式（TRN）進行治療時，原發性腫瘤部位的增生標誌物 Ki-67 其表現受到抑制。轉移部位（右圖）也顯示出相近的趨勢，即為單獨使用營養補充劑或放射線療法所進行的治療會導致前述增生標誌物的表現些微降低。但令人驚訝地，在轉移部位的 Ki-67 的表現量下降有出現協同效應。這代表使用含有魚油及硒的補充劑可以減少腫瘤轉移，其包涵放射線療法所無法預防的轉移，並且可以協同方式來產生效果。

【0060】 粒細胞減少症／貧血

【0061】 貧血及嗜中性球減少症經常出現在癌症中，也是放射線療法的副作用，其可歸因於骨髓活性受到抑制。圖 5A 至 5E 顯示，使用含有魚油及硒的

補充劑所進行的合併治療，對各種血液細胞群體所造成的影響。圖 5B 顯示，使用含有魚油及硒的營養補充劑、放射線療法，及使用這種營養補充劑及放射線療法進行的合併治療，對白血球所造成的影響。另外，圖 5C 顯示這些治療組合對淋巴球所造成的影響。這代表含有魚油及硒的營養補充劑可用於改善由腫瘤及治療這種腫瘤的放射線療法所引起的紅血球抑制、顆粒白血球抑制、白血球抑制及／或淋巴球抑制。

【0062】如圖 5A 所示，未治療的荷瘤動物 (T) 的血小板濃度有升高的現象。若用含有魚油及硒補充劑或放射線療法進行處理，會使血小板濃度降低，但是在接受這種補充劑及放射線療法所進行合併治療的動物中，血小板濃度降低的現象最為明顯。這種效果在以含有魚油及硒的補充劑進行預處理的個體中特別顯著，其中血小板濃度降低至控制組動物的數值水平。在未治療的荷瘤動物中顆粒球濃度有類似的升高現象 (如圖 5D 中所示)，並且在僅接受放射線療法的動物中其有更進一步的升高。以含有魚油及硒的營養補充劑及放射線療法進行合併治療可以減少這種情況。如圖 5E 所示，相對於控制組動物，荷瘤動物的嗜中性球／淋巴球比例 (NLR) 有升高的趨勢，其在僅接受放射線療法的類似個體中甚至更加提高。單獨使用含有魚油及硒的補充劑治療，或是與放射線療法進行合併治療，可將該比例有效地轉變為較趨近正常的值。這代表含有魚油及硒的營養補充劑可用於降低由於腫瘤的存在及因為治療這種腫瘤的放射線療法而升高的血小板濃度、顆粒白血球濃度及／或嗜中性球／淋巴球比率。

【0063】血清蛋白

【0064】圖 6A 及 6B 顯示使用含有魚油及硒的補充劑所進行的合併療法對各種血清生化標誌物的影響，這些血清生化標誌物可代表腎功能、肝功能及／或營養狀態。圖 6A 顯示了使用含有魚油及硒的營養補充劑、放射線療法，及使用這種補充劑及放射線療法所進行的合併治療，對動物腫瘤模型所造成的影響。如圖所示，未治療的荷瘤動物中其血清白蛋白濃度 (營養狀態的指標) 有降低，並且放射線療法僅能略微改善此情況。使用含有魚油及硒的營養補充劑所進行的治療，不論是以其進行單獨治療或將其與放射線療法進行合併治療，可改善血清白蛋白濃度—特別是以預處理方式提供這種補充劑。使用含有魚油及硒的營

養補充劑進行的合併治療，改善了這個情況。這代表使用含有魚油及硒的營養補充劑，不論是將其進行單獨治療或將其與放射線療法進行合併治療，係可改善荷瘤個體的營養狀況。

【0065】 圖 6B 顯示了血清肌酸酐（衡量腎功能的基準）的相似研究結果。如圖所示，未受治療的荷瘤個體其肌酸酐濃度有升高，這代表腎損傷。這個情況僅藉由放射線療法就可以略微改善。然而，使用含有魚油及硒的營養補充劑與放射線療法所進行的合併治療，在降低血清肌酸酐濃度方面具有協同效應—特別是當這種營養補充劑以預處理的方式給與時。

【0066】 細胞因子

【0067】 腫瘤的生長及擴散與發炎有關，而放射線治療法的施用也是。令人驚訝的是，發明人已發現，使用含有魚油及硒的補充劑所進行的合併治療，可有效降低促炎細胞因子的濃度，代表這種合併治療可有效減少與腫瘤相關及與腫瘤放射治療相關的發炎現象。圖 7A 及圖 7B 顯示 NutraWell 補充劑對促炎細胞因子的血清濃度所造成的影響。圖 7A 顯示控制組動物、未治療的荷瘤動物及經治療的荷瘤動物（以含有魚油及硒的營養補充劑、放射線療法，或以這種補充劑及放射線療法進行合併治療）的 IL-6 濃度。如圖所示，未治療的荷瘤動物其血清 IL-6 濃度大幅增加。透過放射線療法僅能稍微改善這個情況。使用含有魚油及硒的營養補充劑，不論是單獨將其用來進行治療或是將其與放射線療法進行合併治療，係可降低荷瘤動物的血清 IL-6 濃度。圖 7B 顯示了 IL-1 β 的類似研究結果。IL-1 β 的結果與 IL-6 的結果相似。這代表含有魚油及硒的營養補充劑，無論是單獨將其用來進行治療還是將其與放射線療法進行合併治療，是有效地降低荷瘤個體中炎症相關細胞因子的血清濃度。發明人認為，這種細胞因子的濃度減少伴隨著這些動物的發炎程度降低。

【0068】 腫瘤基因表現

【0069】 令人驚訝的是，發明人還發現，使用含有魚油及硒的營養補充劑進行治療可以改變體內腫瘤細胞的基因表現，並且可以對這種因放射線療法所引起的基因表現變化帶來協同效應。在一些實施例中，所述基因係與細胞因子及／或與細胞凋亡有關。圖 8A 至 8G 例示了使用放射線療法、使用含有魚油及硒

的營養補充劑所進行的治療、以及使用該營養補充劑與放射線療法所進行的合併治療，對體內植入的腫瘤細胞其基因表現所造成的影響。圖 8A 顯示了這些治療對腫瘤細胞 VEGF 表現所造成的影響。如圖所示，單獨使用含有魚油及硒的營養補充劑或單獨使用放射線療法所進行的治療降低了 VEGF 的表現。使用含有魚油及硒的營養補充劑與放射線療法所進行的合併治療，顯著降低了 VEGF 的表現。

【0070】圖 8B 及 8D 分別顯示了使用含有魚油及硒的營養補充劑、放射線療法及使用這種補充劑與放射線療法進行的合併治療，對腫瘤中 BAX 表現及轉移性（肺）腫瘤中 BAX 表現的影響。BAX 被認為是細胞凋亡的標誌物。如圖所示，未治療腫瘤中的 BAX 表現低，並且不受放射線療法的影響。單獨使用含有魚油及硒的營養補充劑進行的治療會導致 BAX 表現的顯著增加，並且將營養補充劑與放射線療法合併使用時（特別是補充劑以預處理施與），BAX 表現會升高。如圖 8C 及 8E 所示，Bcl-2 在腫瘤細胞及轉移性（肺）腫瘤細胞中的表現分別升高，且不論是單獨使用含有魚油及硒的營養補充劑或單獨使用放射線療法進行的治療，Bcl-2 表現都有降低。當合併使用這種補充劑與放射線療法時，Bcl-2 表現有更大幅度的降低。胱天蛋白酶 3（與細胞凋亡相關）的表現，在接受單獨使用放射線療法或含有魚油及硒的營養補充劑所進行治療的腫瘤（圖 8D）中有升高的情況，且在使用營養補充劑與放射線療法進行的合併治療（特別是補充劑以預處理給與時）時也有升高的情況。如圖 8F 所示，相較於控制組個體的肺組織，轉移性（肺）腫瘤的胱天蛋白酶 3 其表現降低。如圖所示，使用放射線療法，或使用含有魚油及硒的營養補充劑，以及使用兩者進行的合併治療，增加了此類腫瘤的半胱天冬酶 3 表現。

【0071】重複放射線療法

【0072】使用改良的治療方案進行類似的研究。圖 9A 及 9B 顯示了一種利用多次放射線療法所進行的改良式治療方案，如同典型的人類放射線療法所進行的一般。

【0073】圖 10A 至 10C 是利用圖 9A 所示的治療方案，以 NutraWell 治療、放射線療法、及使用含有魚油及硒的營養補充劑與放射線療法兩者進行合併治

療後，血清白蛋白及血液細胞分析的研究結果。如圖 10A 所示，在荷瘤動物中，血清白蛋白濃度降低（特別是在較晚的時間點）。血清白蛋白濃度降低的情況可藉由單獨使用含有魚油及硒的營養補充劑或放射線療法所進行的治療法或藉由使用兩者所進行的合併治療來改善。如圖 10B 所示，相對於控制組個體，荷瘤動物的淋巴球數量受到抑制（特別是在較晚的時間點）。放射線療法僅能略微改善此情況，但是使用含有魚油及硒的營養補充劑（不論是將其單獨使用或與將其與放射線療法合併使用）進行的治療，可有效增加淋巴球濃度—特別是在較晚的時間點。圖 10C 顯示了類似研究的結果，其係分析了嗜中性球／淋巴球比例（NLR）。如圖所示，在較晚的時間點中，荷瘤動物的嗜中性球／淋巴球比例有顯著的升高。使用含有魚油及硒的營養補充劑、放射線療法，及使用這種補充劑與放射線療法進行的合併治療可減少這種比例顯著升高的情況。

【0074】令人驚訝的是，若以圖 9A 所示的治療方法，使用含有魚油及硒的營養補充劑、放射線療法、以及使用補充劑及放射線療法進行的合併治療，也能影響腫瘤細胞標誌物的表現及腫瘤細胞的轉移。在以下研究中，植入的腫瘤細胞係源自於肺腫瘤，且會強烈的傾向從植入部位轉移至肺。圖 11A 至 11D 顯示了用圖 9A 所示方案處理的小鼠，其不同組織的免疫細胞化學研究結果。值得注意的是，單獨使用 NutraWell 補充劑會降低或消除轉移。

【0075】如圖 11A 所示，在未治療小鼠的腫瘤內有明顯的 VEGF 表現（圖式左側區域，FITC 染色）。單獨使用含有魚油及硒的營養補充劑或放射線療法治療可顯著降低 VEGF 的表現，合併使用營養補充劑及放射線療法也是如此。圖 11A 右側區域顯示量化的結果。如 11B 圖所示，在已轉移至肺部的腫瘤中也發現了類似的結果。如圖所示，在未治療的轉移性腫瘤中有明顯的 VEGF 的表現（圖式左側區域，FITC 染色），並且 VEGF 的表現在接受使用含有魚油及硒的營養補充劑、放射線療法，或使用兩者進行的合併治療的動物中，係顯著降低。這些研究的量化結果顯示於在圖 11B 的右側區域。

【0076】EGFR 的表現也有類似的結果（其過度表現與腫瘤相關）。如圖 11C 所示，在未治療的腫瘤中其 EGFR 表現（圖式左側區域，FITC 染色）明顯升高，並且 EGFR 表現在接受含有魚油及硒的營養補充劑、放射線療法，或接受

使用兩者進行合併治療的個體中係降低的。圖 11C 中的右側區域顯示量化的結果。如圖 11D 所示，已轉移至肺部腫瘤的 EGFR 表現也有類似的結果。如圖所示，EGFR 表現（圖式左側區域，FITC 染色）在未治療的轉移部位中有明顯的升高，而在單獨使用含有魚油及硒的營養補充劑、單獨使用放射線療法治療，以及使用兩者進行合併治療的個體中有所降低。這代表使用含有魚油及硒的營養補充劑、放射線療法及／或使用這種補充劑及放射線療法兩者進行合併治療，可以在接受癌症治療的個體中有效地強化 EGFR 導向的治療方案。

【0077】令人驚訝的是，利用圖 9A 所示方案，使用含有魚油及硒的營養補充劑、放射線療法，及使用這種補充劑及放射線療法進行的合併治療，對腫瘤幹細胞也有影響。這種幹細胞與轉移及對各種癌症療法的抗性發展有關。在以下研究中，植入的腫瘤細胞係源自於肺腫瘤，且具有從植入部位轉移至肺的強烈傾向。圖 12 顯示了用圖 9A 所示方案所處理的小鼠其不同組織的免疫細胞化學研究結果。圖 12 的左側區域顯示幹細胞標誌物 CD31（FITC 染色）的染色結果。圖 12 的右側區域顯示了肺中轉移癌細胞的類似結果。在未經治療的個體中，許多細胞均有 CD31 表現升高的情況。令人驚訝的是，在沒有放射線療法的情況下，使用含有魚油及硒的營養補充劑進行治療，會減少或消除了腫瘤植入部位及肺轉移部位中癌症幹細胞的出現。

【0078】利用圖 9A 所示的方案，使用含有魚油及硒的營養補充劑、放射線療法，以及使用 NutraWell 補充劑與放射線療法進行的合併治療，也會影響常見於腫瘤細胞（或其內部）的缺氧情形。HIF1- α 是與缺氧相關的標誌物。在以下研究中，植入的腫瘤細胞係源自於肺腫瘤，且具有從植入部位轉移至肺的強烈傾向。圖 13A 顯示了用圖 9A 所示方案處理的小鼠其不同組織的免疫細胞化學研究結果。圖 13A 的左側區域顯示腫瘤細胞中 HIF1- α （FITC 染色）的免疫細胞化學染色結果，而圖 13A 的右側區域顯示肺轉移部位的類似染色結果。在未經治療的個體中，許多細胞均有 HIF1- α 表現升高的情況。令人驚訝的是，在沒有放射線療法的情況下，使用含有魚油及硒的營養補充劑治療會減少或消除腫瘤植入部位及肺轉移部位的這種缺氧標誌物發生。圖 13B 顯示了來自類似研究的典型量化結果，其係分析腫瘤樣本的基因表現。如圖所示，於接種腫瘤時開始

使用含有魚油及硒的補充劑 (TN) 進行治療及於接種腫瘤前使用含有魚油及硒的營養補充劑進行預處理一周 (PTN) 進行治療均降低腫瘤的 HIF1- α 表現，放射線療法 (TR) 也是如此。當放射線療法及這種營養補充劑組合使用時 (PTRN、TRN)，腫瘤中 HIF1- α 表現係顯著降低，特別是在預處理的個體 (PTRN) 中 (其顯示出協同效應)。顯而易見的是，使用含有魚油及硒的營養補充劑與放射線療法相結合的合併療法，可以降低腫瘤部位的 HIF1- α 蛋白含量及基因表現，可能使腫瘤更容易受到缺氧的影響。

【0079】 利用圖 9A 所示的方案，使用含有魚油及硒的營養補充劑、放射線療法，以及使用補充劑與放射線療法進行合併治療，也會影響腫瘤細胞中的細胞凋亡。圖 14A 顯示在腫瘤細胞植入小鼠中的 24 天後，各種細胞凋亡標誌物 (Bax、Bcl-2 及半胱天冬酶 3) 的 qPCR 檢測結果。如圖所示，腫瘤細胞中 Bax/Bcl-2 表現比例低，且放射線療法僅係略微改善此情況。令人驚訝的是，使用含有魚油及硒的營養補充劑進行治療，可以顯著提高這個比例。此外，在使用這種補充劑及放射線療法進行合併治療，則會出現顯著的協同效應。實際上單獨藉由放射線療法，僅能略微抑制半胱天冬酶 3 的表現，但是藉由單獨使用含有魚油及硒的營養補充劑，或是將營養補充劑與放射線療法合併使用，皆能顯著增加半胱天冬酶 3 的表現。

【0080】 合併使用含有魚油及硒的營養補充劑與放射線療法進行的治療，也被發現可以調節人類疾病動物模型的原發性腫瘤及 (肺) 轉移腫瘤中的 PDL-1 及 PD-1 表現。如圖 15A 所示，原發性 (圖式左側區域) 及轉移性 (圖式右側區域) 腫瘤細胞均顯示高量的 PDL-1 表現 (T)。令人驚訝的是，當預處理 (PTN) 及植入時 (TN) 以含有魚油及硒的營養補充劑進行治療，皆會顯著降低 PDL-1 表現。因此，發明人認為這種補充劑可用於增進治療癌症的免疫療法。放射治療 (TR) 也可減少原發性及轉移部位的 PD-L1 基因表現，代表單獨採取放射線療法可增進治療癌症的免疫療法。此外，無論是在植入前 (PTRN) 還是在植入時 (TRN) 提供補充劑，這種使用營養補充劑與放射線療法進行的合併治療，都可以有效降低原發性腫瘤部位及轉移部位的 PDL-1 表現。令人驚訝的是，在原發腫瘤部位出現的效果比轉移部位更為明顯。這代表含有魚油及硒的營養補充劑

與放射線療法相結合的合併療法，可以使原發性及轉移部位的腫瘤細胞對患者的免疫系統變得更敏感，及／或可以增進癌症免疫治療的療效。

【0081】 此外，也對 PD-1 表現進行了類似的研究。如圖 15B 所示，在以放射線療法（TR）處理的原發性腫瘤細胞中，其 PD-1 的表現有減少，而對動物施予含有魚油及硒的補充劑（不論是在植入前（PTN）或植入時（TRN））則會提高原發性腫瘤細胞中 PD-1 的表現（圖式左側區域）。合併使用營養補充劑及放射線療法進行的治療，出現不同的結果，這情況取決於是在植入前（PTRN）或植入時（TRN）提供補充劑。如圖 15B 的右側區域所示，相對於取自控制組動物的樣本，轉移部位的腫瘤細胞其 PD-1 表現降低。令人驚訝的是，放射線療法會導致轉移部位的 PD-1 表現增加（右圖），且不論在植入前或植入時以含有魚油及硒的補充劑進行治療皆是如此。相較於單獨療法，合併使用放射線療法及這種補充劑進行的治療，會導致更高的 PD-1 表現。顯然，使用含有魚油及硒的營養補充劑進行治療，特別是使用營養補充劑與放射線療法進行的合併治療，可以改變荷瘤個體中所觀察到的 PD-1 低表現情況（特別是在轉移部位）。

【0082】 在腫瘤細胞植入之前、放射治療前，及放射治療開始時補充重複性放射線治療。

【0083】 圖 16A 及 16B 顯示了另一種療程，這種治療療程結合以含有魚油及硒的營養補充劑進行預處理及臨床上所應用的多次放射線療法。在這個流程中，在腫瘤細胞植入之前，腫瘤細胞植入時及放射治療開始時，用補充劑進行治療。

【0084】 腸道吸收的功能喪失，以及因為腸道吸收的功能喪失所導致的營養不良，是放射線療法—特別是重複性放射線療法—的常見副作用。圖 17 顯示多張顯微照片，其顯示在放射線療法期間使用含有魚油及硒的營養補充劑進行治療，對腸道細胞結構所產生的效果。圖 17 左上區域顯示未治療的控制組個體其腸道細胞結構、圖 17 右上區域顯示使用多次放射治療進行治療的腫瘤植入個體其腸道細胞結構、圖 17 左下區域顯示使用含有魚油及硒的營養補充劑進行預處理再用放射線療法進行治療的腫瘤植入個體其腸道細胞結構，而圖 17 右下區域顯示在開始放射治療時使用含有魚油及硒的營養補充劑進行治療的腫瘤植入

個體其腸道細胞結構。如圖所示，使用含有魚油及硒的營養補充劑進行治療，可以在放射線療法期間維持腸道的刷狀緣，而預處理顯然增強了腸道的刷狀緣。這代表使用這種補充劑，特別是以預處理方式進行治療，可以有效地解決放射線療法的副作用。

【0085】 這種治療方案已經被發現可以在體內改變腫瘤細胞的某些基因表現。圖 18A 至 18F 顯示藉由圖 16A 所示流程處理後，小鼠腫瘤細胞的基因表現（例如，血管生成因子相關、凋亡相關等基因）的 qPCR 分析結果。圖 18A 所示，使用含有魚油及硒的營養補充劑進行治療，會減少腫瘤細胞的 VEGF 表現，以重複性放射線進行治療也是如此。以這種補充劑與放射線療法進行的合併治療，則使 VEGF 表現降低的更明顯，特別是在開始放射線療法之前給與營養補充劑的情況。

【0086】 如圖 18B 顯示，使用含有魚油及硒的營養補充劑進行治療，會增加腫瘤細胞中的 BAX 表現。而相對地，若僅以重複性放射線療法來進行治療，則不會影響腫瘤細胞中的 BAX 表現。使用這種補充劑進行預處理再結合重複性放射線療法，也會增加 BAX 的表現。如圖 18D 所示，另一種凋亡相關基因（半胱天冬酶 3）的表現也出現類似的結果。圖 18F 顯示了（肺）轉移腫瘤中半胱天冬酶 3 的表現結果。如圖所示，使用含有魚油及硒的營養補充劑進行處理以及以重複性放射線進行治療，可提高這種轉移腫瘤的半胱天冬酶 3 表現，並且在放射線療法開始之前提供補充劑來進行合併治療，其相對於控制組也有類似的表現。

【0087】 如圖 18C 所示，單獨使用含有魚油及硒的營養補充劑及單獨使用重複性放射線療法，會降低腫瘤細胞中另一種凋亡相關基因 Bcl-2 的表現。在合併使用這種補充劑及重複放射線療法進行的治療中，Bcl-2 表現的減少更加明顯，特別是在放射線療法開始之前就提供補充劑的情況。圖 18E 顯示了（肺）轉移腫瘤的類似研究結果。如圖所示，當合併使用含有魚油及硒的營養補充劑與重複性放射線療法進行治療時，兩者可以以協同作用的方式降低 Bcl-2 的表現，特別是在放射線療法開始之前就提供補充劑的情況。

【0088】 植入前給予補充劑以及重複性放射線療法

【0089】 圖 19A 及 19B 分別顯示了一種療程及其對應的測試分組。其在植

入腫瘤細胞的 7 天前就提供含有魚油及硒的營養補充劑，而在植入後第 8、10 及 12 天進行放射線療法，並在植入後第 24 天犧牲小鼠。

【0090】 體重減輕是癌症及重複性放射線療法所常見的副作用。這種情況可能是由於與疾病相關的肌肉萎縮（wasting）及放射線療法所造成的副作用引起的。圖 20A 及 20B 顯示，使用含有魚油及硒的營養補充劑進行治療，對重複性放射治療後出現的體重及肌肉質量損失所造成的影響。應當理解的是，體重量測是在移除腫瘤塊後才進行。如圖 20A 所示，相對於對照個體，當移除腫瘤塊時，其剩餘體重明顯降低。單獨使用含有魚油及硒的營養補充劑及藉由單獨使用放射線療法，會改善這個情況。令人驚訝的是，將這種補充劑與重複放射線療法組合使用時，體重增加的程度超過對照個體。圖 20B 顯示了不同測試組的腓腸肌重量。在未治療的荷瘤動物中可明顯發現肌肉質量的損失，而僅藉由重複性放射線治療即可以稍微改善這一情況。令人驚訝的是，使用含有魚油及硒的營養補充劑進行治療，可以顯著提高肌肉質量。與未經治療的荷瘤個體相比，合併使用含有魚油及硒的營養補充劑及重複性放射線療法進行治療，可以協同作用的方式來改善肌肉質量。明顯的是，使用含有魚油及硒的營養補充劑進行預處理，係有效地改變了（相對於對照個體）因腫瘤存在及重複性放射治療所引起的體重及肌肉質量損失。

【0091】 植入前給予補充劑及重複放射線療法

【0092】 圖 21A 及 21B 顯示與圖 16A 及 16B 所示流程類似的另一種治療方案以及相關治療組別。在這個方案中，放射線療法是在植入腫瘤細胞後第 8、10 及 12 天進行。含有魚油及硒的營養補充劑的治療是在植入前 7 天、植入當日或放射線療法開始時進行，並在腫瘤細胞植入後第 21 天犧牲小鼠。

【0093】 體重減輕是癌症及放射線療法的常見副作用。圖 22 中顯示在進行重複性放射治療之前或是同時提供含有魚油及硒的營養補充劑，對體重減輕及肌肉質量損失的效果。應當理解的是，體重量測是在移除腫瘤塊後才進行。如圖所示，相對於控制組個體，未治療的荷瘤個體（在切除腫瘤之後）的體重增加情形隨著時間而降低。單獨使用重複性放射線療法時，也有類似的體重降低情況。令人驚訝的是，使用含有魚油及硒的營養補充劑進行治療，無論是將其單獨使用

進行治療還是與重複放射線療法組合使用進行治療，皆隨著時間進展顯著地強化了體重增加情況。這種情況在以預處理方式提供補充劑時尤其明顯。

【0094】如圖 23 所示，發明人還發現，使用含有魚油及硒的營養補充劑進行預處理，可以提升重複性放射治療中會看到的腫瘤體積減少效果。如圖所示，相對於未治療的荷瘤動物，使用重複性放射線治療以及使用含有魚油及硒的營養補充劑進行治療，其腫瘤體積均有些許減少的情況。令人驚訝的是，當合併使用重複性放射線治療與含有魚油及硒的營養補充劑進行治療時，腫瘤體積幾乎不隨時間變化，這代表著合併治療的協同效應。

【0095】腫瘤存在及重複性放射線療法也會導致發炎的發展，其可藉由血清中促炎細胞因子來分析。圖 24A 及 24B 顯示，以圖 21A 所示流程進行處理，給與含有魚油及硒的營養補充劑及重複放射線療法，對小鼠促炎細胞因子濃度所造成的影響。圖 24A 顯示血清中 TNF- α 的數值。明顯的是，未治療的荷瘤動物中其 TNF- α 濃度有明顯升高的情況，重複性放射線治療可在一定程度上降低這種情況。使用含有魚油及硒的營養補充劑進行治療也能降低血清中的 TNF- α ，特別是這種補充劑與重複性放射線療法合併使用時。圖 24B 顯示了類似的結果，其係分析了 IL-6 的血清濃度，並顯示出類似的結果。

【0096】對於本領域技術人員應當明瞭，在不脫離本發明概念的情況下，除了前述已記載的實施例之外，可能存在其他更多的修改形式。因此，任何未脫離本發明之精神與範疇，而對其進行之等效修改或變更，均應包含於後附之申請專利範圍中。此外，在解釋說明書及請求項時，所有技術用語應以與上下文一致之最廣的可能方式進行解釋。特別是用語「包含」及「包括」，應解釋為其係以非排他性的形式指稱元件、成分或步驟，其係表示所指稱之元件、成分或步驟可與其他未被明確提及的元件、成分或步驟一起存在、使用或結合。凡是說明書或申請專利範圍中提及某物係選自由 A、B、C...及 N 所組成的群組中的至少一者時，該敘述應被解釋為僅需要群組中一個元件存在即可，而非必須要有 A 加 N、或 B 加 N 等等。

【符號說明】無。

【發明申請專利範圍】

【第1項】一種營養補充劑用於製備藥物的用途，該藥物用於在具有癌症之個體中增強抗癌放射線療法的有效性，該營養補充劑包括

硒酵母	30 至 4,000 µg ；
魚油	150 至 10,000 mg ；
麥芽糊精	10000 至 50000 mg ；
乳清蛋白分離物	5000 至 60000 mg ；
濃縮乳清蛋白	1000 至 50000 mg ；
低聚果糖／菊糖	40 至 15000 mg ；
顆粒狀蜂蜜	1000 至 9000 mg ；
燕麥纖維	500 至 15000 mg ；
天然法式香草香料	500 至 20000 mg ；
大豆蛋白	500 至 50000 mg ；
棕色粉狀紅糖	500 至 10000 mg ；
天然香草修飾香料	500 至 5000 mg ；
卵磷脂	200 至 10000 mg ；
牛奶（不含脂肪）	50 至 5000 mg ；
大米蛋白粉	50 至 5000 mg ；
酪蛋白酸鈣	50 至 2000 mg ；
亞麻籽油	100 至 7000 mg ；
菜籽油	100 至 7000 mg ；
琉璃苣油	100 至 7000 mg ；
橄欖油	100 至 7000 mg ；
純檸檬油	100 至 1000 mg ；
純橘油	50 至 1000 mg ；
混合生育酚	0.5 至 200 mg ；
磷酸鉀	200 至 1500 mg ；
碳酸鈣	100 至 5000 mg ；

膽鹼酒石酸鹽	150 至 2500 mg ;
氯化鈉	100 至 2000 mg ;
磷酸鈣三元組 (Calcium Phosphate Tribasic)	100 至 2000 mg ;
抗壞血酸	50 至 3000 mg ;
氯化鉀	50 至 2000 mg ;
氧化鎂	50 至 500 mg ;
鉻酵母	30 至 3000 µg ;
鉬酵母	30 至 2000 µg ;
肌醇	10 至 5000 mg ;
硫酸鋅一水合物	5 至 200 mg ;
乾燥維生素 E 醋酸酯	5 至 2000 IU ;
菸鹼醯胺	5 至 500 mg ;
正磷酸鐵	3 至 100 mg ;
泛酸鈣	3 至 200 mg ;
錳硫酸鹽一水合物	3 至 100 mg ;
β-胡蘿蔔素	1 至 100 mg ;
葡萄糖酸銅	1 至 15 mg ;
維生素 D3	25 至 5000 IU ;
維生素 K2	2 至 1000 µg ;
吡哆醇鹽酸鹽	0.5 至 200 mg ;
碘化鉀	0.5 至 1500 mg ;
核黃素	0.5 至 1000 mg ;
鹽酸硫胺素	0.5 至 2500 mg ;
乾燥維生素 K1	1 至 500 µg ;
維生素 A 醋酸酯	500 至 100000 IU ;
葉酸	100 至 10000 µg ;
d-生物素	10 至 10000 µg ;
維生素 B12	1 至 3000 µg ;

左旋肉鹼	300 至 30000 mg ;
左旋麩醯胺酸	500 至 60000 mg ;
左旋精胺酸鹼	500 至 30000 mg ;
牛磺酸	50 至 2000 mg ;
左旋賴胺酸	50 至 2000 mg ;
硫辛酸	10 至 1000 mg ;
白藜蘆醇	15 至 1500 mg ;
輔酶 Q10	10 至 5000 mg ;
甘胺酸	5 至 1000 mg ;
脯胺酸	5 至 1000 mg ;
嗜酸乳桿菌 (Lact. Acidophilus, 總計約 100 億隻)	2 至 500 mg ;
比菲德氏菌 (Bifido Bifidium, 總計約 100 億隻)	2 至 500 mg ;
保加利亞桿菌 (Lac. Bulgaricus, 總計約 100 億隻)	2 至 500 mg ;
龍根菌 (Bifido Longum, 總計約 100 億隻)	2 至 500 mg ;
嗜熱鏈球菌 (Strep. Thermophilus, 總計約 100 億隻)	2 至 500 mg ;
木瓜蛋白酶	5 至 100 mg ;
胃蛋白酶	5 至 100 mg ;
脂肪酶	5 至 100 mg ;
菠蘿蛋白酶	5 至 100 mg ;
胰酶 (4 倍濃縮)	0.5 至 100 mg ;
乳糖酶	1 至 100 mg ;
甜菜鹼 HCl	3 至 100 mg ;
鳳梨汁粉	2 至 500 mg ;
木瓜果實粉	2 至 500 mg ;
槲皮素	30 至 3000 mg ;
兒茶素 (EGCG, Epigallocatechin gallate)	25 至 600 mg ;
低聚合原花青素 (OPC, Oligomeric Proanthocyanidins)	15 至 500 mg ;
花青素	15 至 5000 mg ;

鞣花酸	10 至 300 mg ;
蝦青素	2 至 90 mg ;
褐藻醣膠	20 至 1500 mg ;
蟲草 (Cordyceps)	5 至 6000 mg ;
赤芝 (Ganoderma Lucidum)	15 至 10000 mg ;
香菇 (Shiitake)	40 至 15000 mg ;
灰樹花 (Maitake)	30 至 15000 mg ; 及
雲芝 (Turkey Tail)	30 至 15000 mg ;

其中該營養補充劑與放射線療法提供在降低個體腫瘤體積或個體腫瘤重量上的協同效應。

【第2項】如申請專利範圍第 1 項所述的用途，其中該營養補充劑在放射線療程開始之前提供給該個體。

【第3項】一種營養補充劑用於製備藥物的用途，該藥物用於調控在接受放射線療程之患者的腫瘤中表現的基因，該營養補充劑包括

硒酵母	30 至 4,000 µg ;
魚油	150 至 10,000 mg ;
麥芽糊精	10000 至 50000 mg ;
乳清蛋白分離物	5000 至 60000 mg ;
濃縮乳清蛋白	1000 至 50000 mg ;
低聚果糖／菊糖	40 至 15000 mg ;
顆粒狀蜂蜜	1000 至 9000 mg ;
燕麥纖維	500 至 15000 mg ;
天然法式香草香料	500 至 20000 mg ;
大豆蛋白	500 至 50000 mg ;
棕色粉狀紅糖	500 至 10000 mg ;
天然香草修飾香料	500 至 5000 mg ;
卵磷脂	200 至 10000 mg ;
牛奶 (不含脂肪)	50 至 5000 mg ;

大米蛋白粉	50 至 5000 mg ;
酪蛋白酸鈣	50 至 2000 mg ;
亞麻籽油	100 至 7000 mg ;
菜籽油	100 至 7000 mg ;
琉璃苣油	100 至 7000 mg ;
橄欖油	100 至 7000 mg ;
純檸檬油	100 至 1000 mg ;
純橘油	50 至 1000 mg ;
混合生育酚	0.5 至 200 mg ;
磷酸鉀	200 至 1500 mg ;
碳酸鈣	100 至 5000 mg ;
膽鹼酒石酸鹽	150 至 2500 mg ;
氯化鈉	100 至 2000 mg ;
磷酸鈣三元組 (Calcium Phosphate Tribasic)	100 至 2000 mg ;
抗壞血酸	50 至 3000 mg ;
氯化鉀	50 至 2000 mg ;
氧化鎂	50 至 500 mg ;
鉻酵母	30 至 3000 µg ;
鉬酵母	30 至 2000 µg ;
肌醇	10 至 5000 mg ;
硫酸鋅一水合物	5 至 200 mg ;
乾燥維生素 E 醋酸酯	5 至 2000 IU ;
菸鹼醯胺	5 至 500 mg ;
正磷酸鐵	3 至 100 mg ;
泛酸鈣	3 至 200 mg ;
錳硫酸鹽一水合物	3 至 100 mg ;
β-胡蘿蔔素	1 至 100 mg ;
葡萄糖酸銅	1 至 15 mg ;

維生素 D3	25 至 5000 IU ;
維生素 K2	2 至 1000 µg ;
吡哆醇鹽酸鹽	0.5 至 200 mg ;
碘化鉀	0.5 至 1500 mg ;
核黃素	0.5 至 1000 mg ;
鹽酸硫胺素	0.5 至 2500 mg ;
乾燥維生素 K1	1 至 500 µg ;
維生素 A 醋酸酯	500 至 100000 IU ;
葉酸	100 至 10000 µg ;
d-生物素	10 至 10000 µg ;
維生素 B12	1 至 3000 µg ;
左旋肉鹼	300 至 30000 mg ;
左旋麩醯胺酸	500 至 60000 mg ;
左旋精胺酸鹼	500 至 30000 mg ;
牛磺酸	50 至 2000 mg ;
左旋賴胺酸	50 至 2000 mg ;
硫辛酸	10 至 1000 mg ;
白藜蘆醇	15 至 1500 mg ;
輔酶 Q10	10 至 5000 mg ;
甘胺酸	5 至 1000 mg ;
脯胺酸	5 至 1000 mg ;
嗜酸乳桿菌 (Lact. Acidophilus, 總計約 100 億隻)	2 至 500 mg ;
比菲德氏菌 (Bifido Bifidium, 總計約 100 億隻)	2 至 500 mg ;
保加利亞桿菌 (Lac. Bulgaricus, 總計約 100 億隻)	2 至 500 mg ;
龍根菌 (Bifido Longum, 總計約 100 億隻)	2 至 500 mg ;
嗜熱鏈球菌 (Strep. Thermophilus, 總計約 100 億隻)	2 至 500 mg ;
木瓜蛋白酶	5 至 100 mg ;
胃蛋白酶	5 至 100 mg ;

脂肪酶	5 至 100 mg ;
菠蘿蛋白酶	5 至 100 mg ;
胰酶 (4 倍濃縮)	0.5 至 100 mg ;
乳糖酶	1 至 100 mg ;
甜菜鹼 HCl	3 至 100 mg ;
鳳梨汁粉	2 至 500 mg ;
木瓜果實粉	2 至 500 mg ;
槲皮素	30 至 3000 mg ;
兒茶素 (EGCG, Epigallocatechin gallate)	25 至 600 mg ;
低聚合原花青素 (OPC, Oligomeric Proanthocyanidins)	15 至 500 mg ;
花青素	15 至 5000 mg ;
鞣花酸	10 至 300 mg ;
蝦青素	2 至 90 mg ;
褐藻醣膠	20 至 1500 mg ;
蟲草 (Cordyceps)	5 至 6000 mg ;
赤芝 (Ganoderma Lucidum)	15 至 10000 mg ;
香菇 (Shiitake)	40 至 15000 mg ;
灰樹花 (Maitake)	30 至 15000 mg ; 及
雲芝 (Turkey Tail)	30 至 15000 mg ;

其中該營養補充劑的提供劑量係調控該腫瘤之基因表現，其中該基因係編碼 Bax。

【第4項】如申請專利範圍第 3 項所述的用途，其中該營養補充劑在放射線療程開始之前提供給該患者。

【第5項】如申請專利範圍第 3 項所述的用途，其中該營養補充劑經配製以提供與放射線治療合併時在增加 Bax 表現上的協同效應。

【發明圖式】

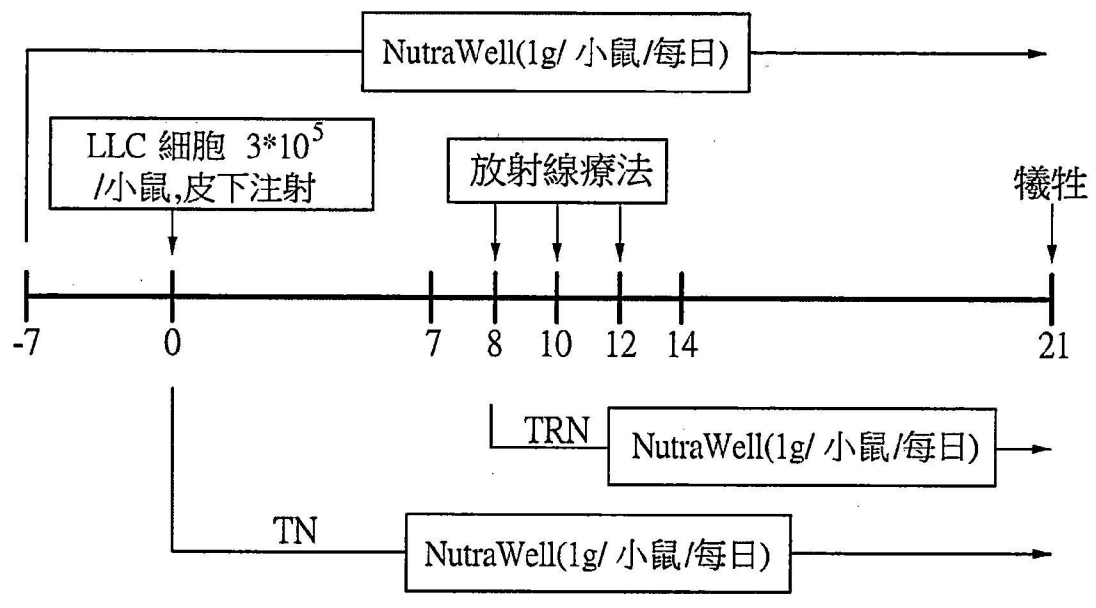


圖 1

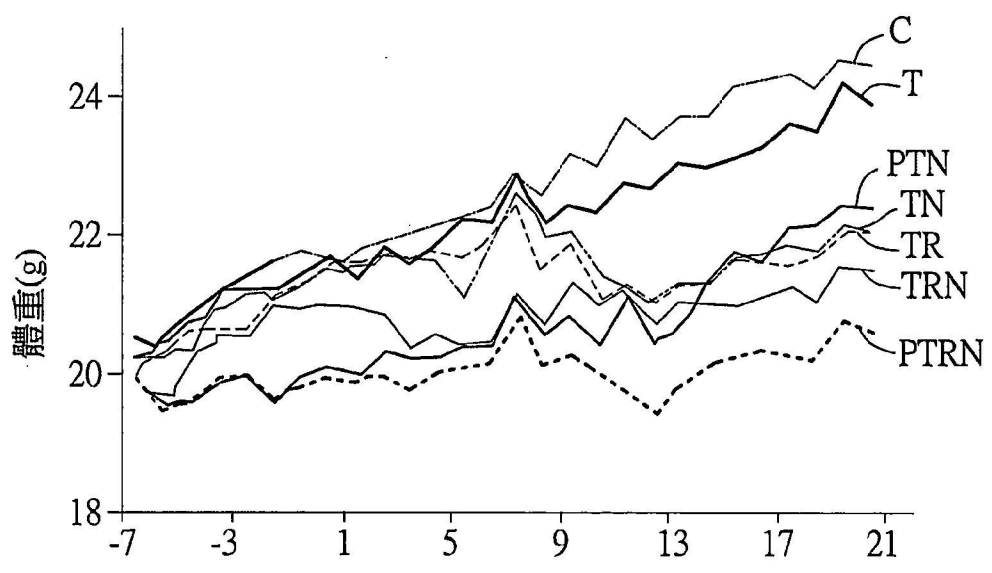


圖 2A

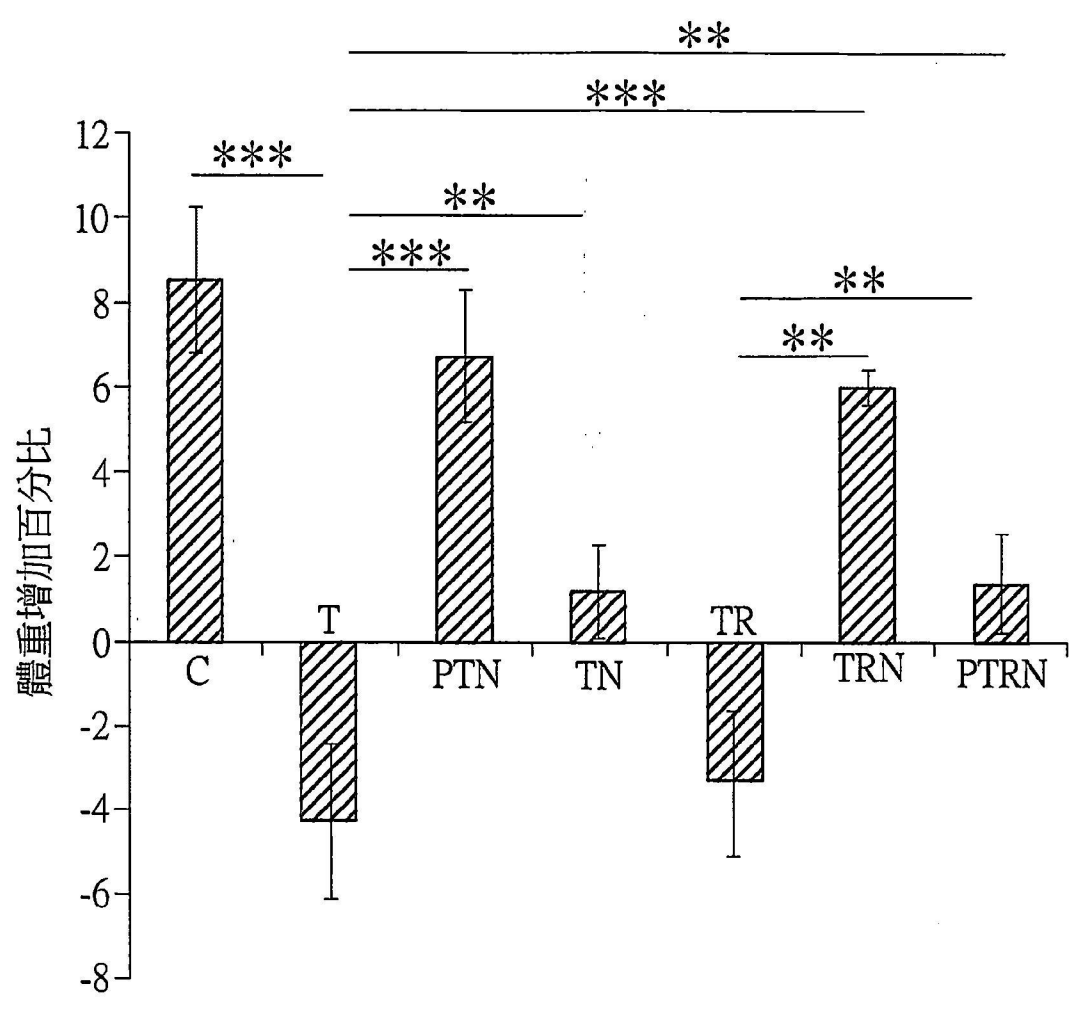


圖 2B

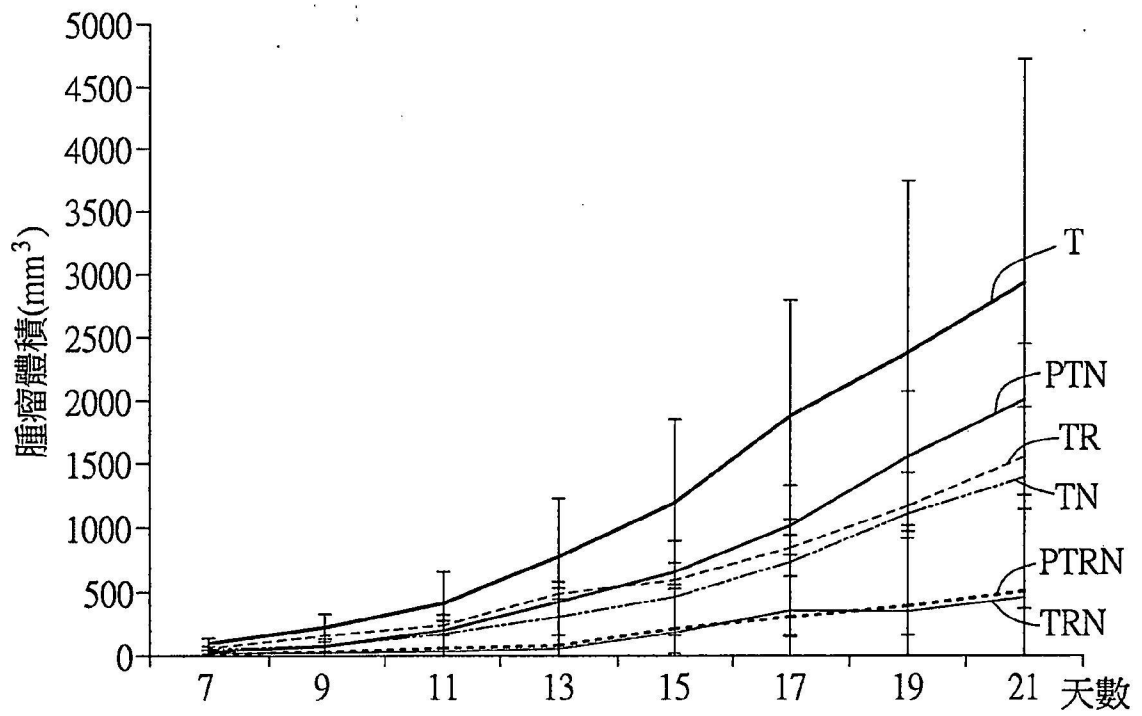


圖 3A

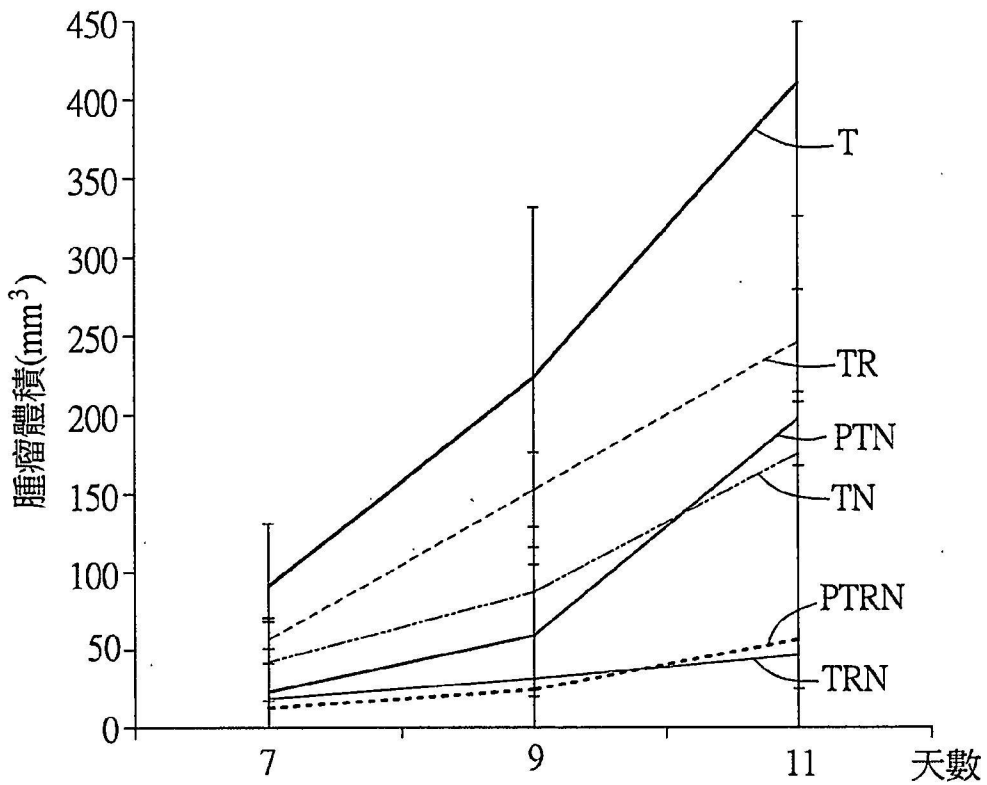


圖 3B

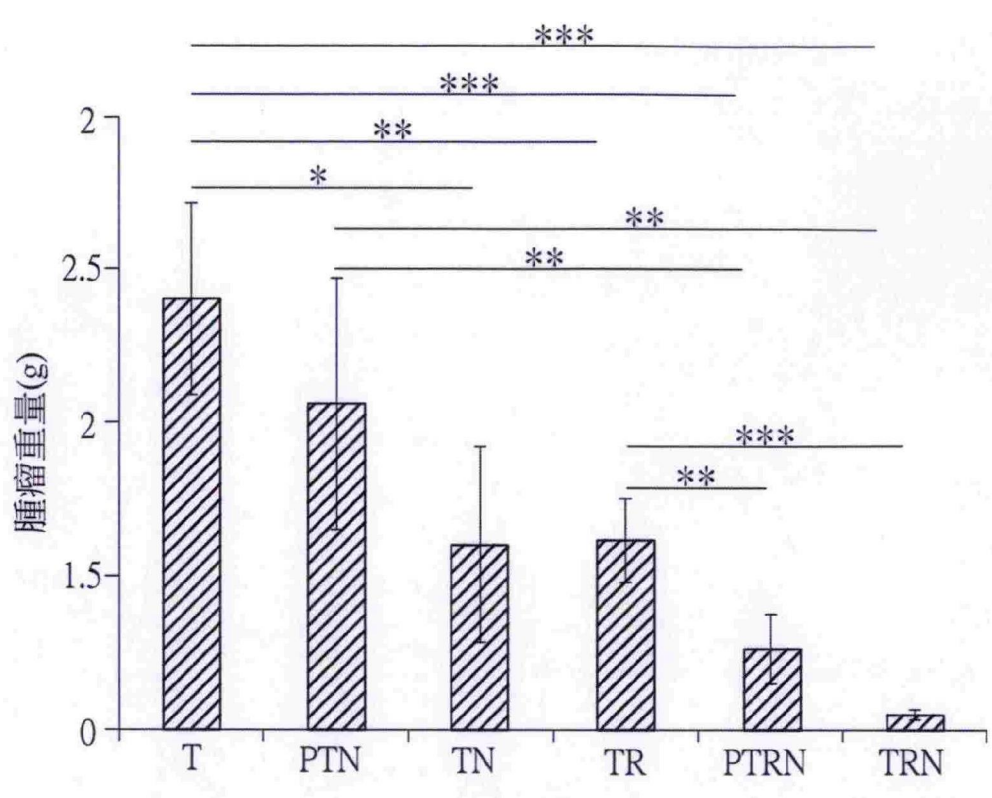


圖 3C

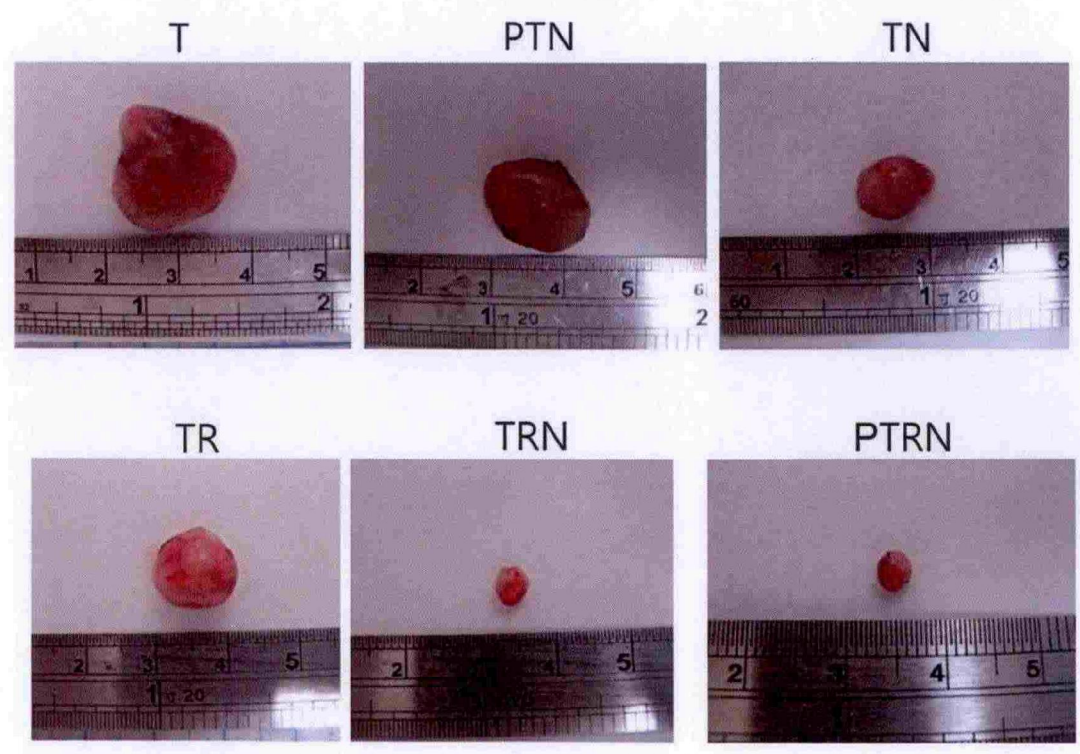


圖 3D

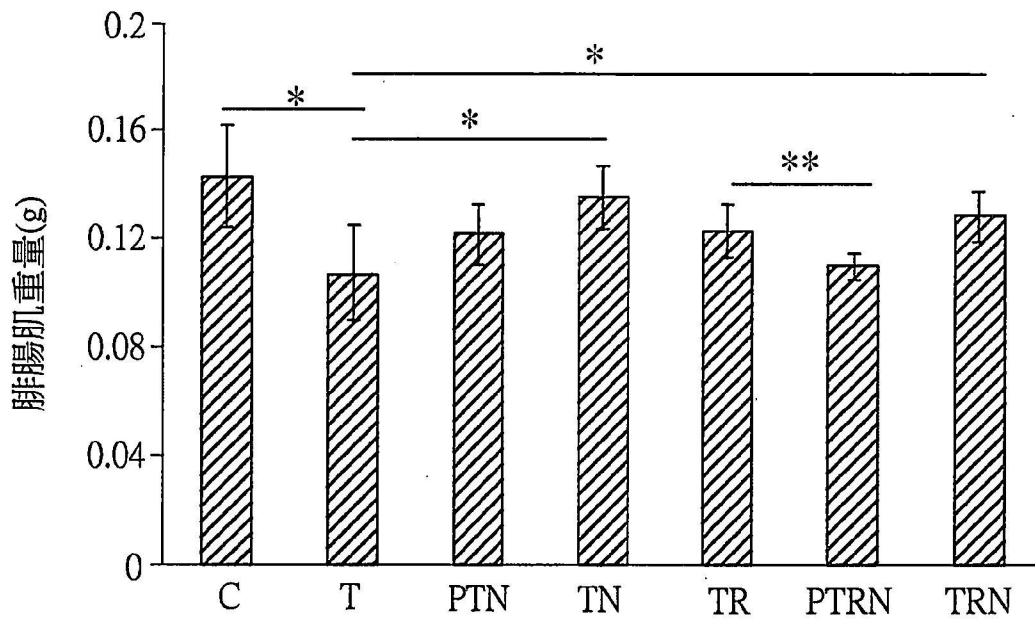


圖 4A

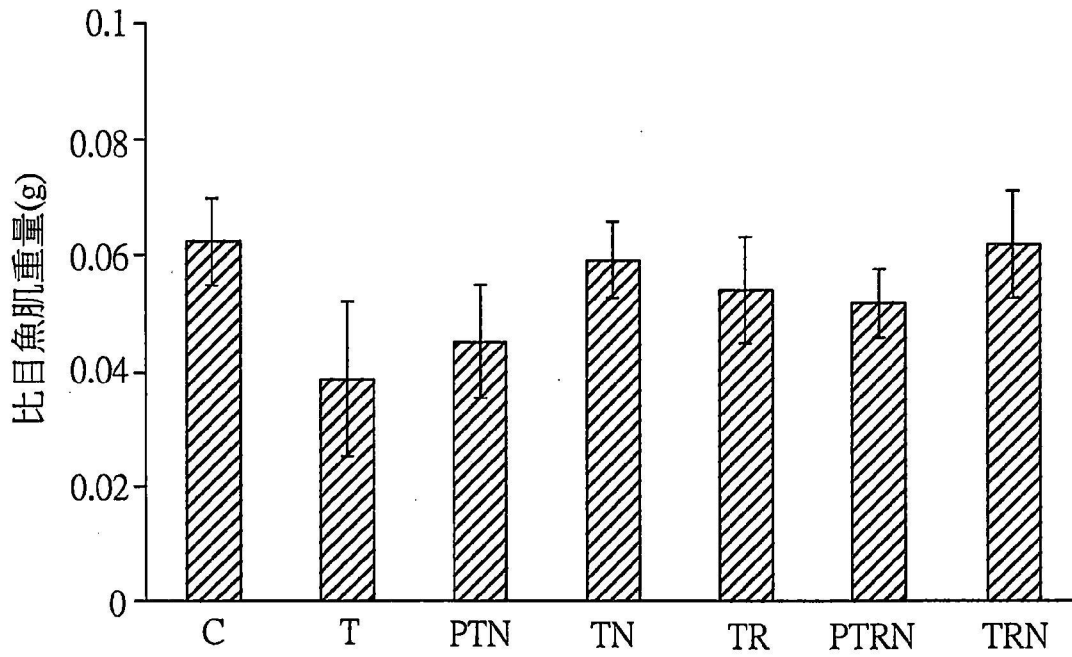


圖 4B

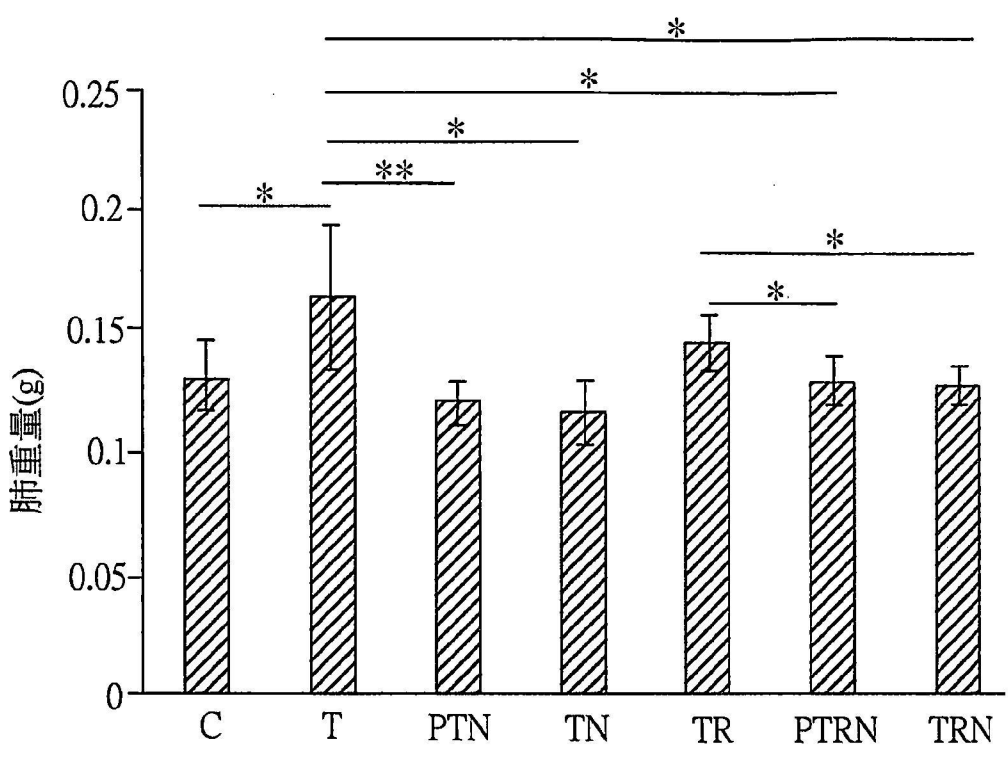


圖 4C

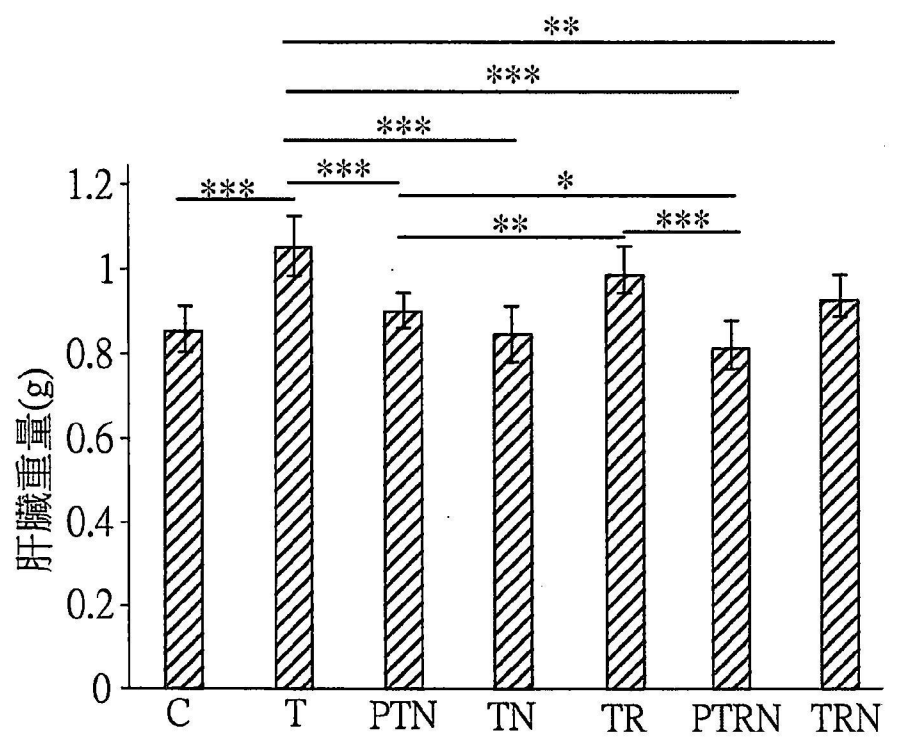


圖 4D

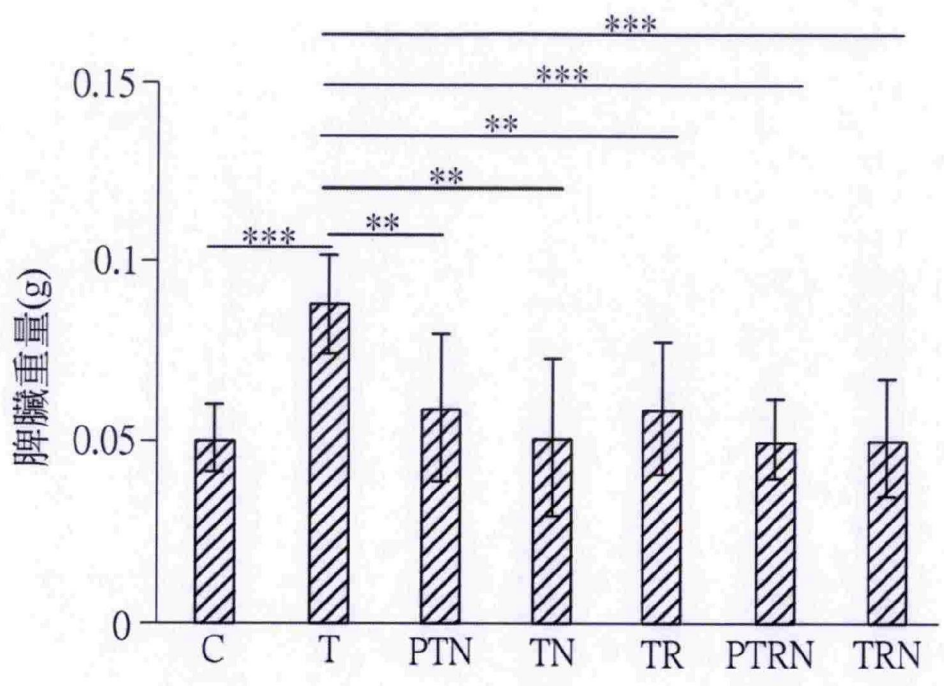


圖 4E

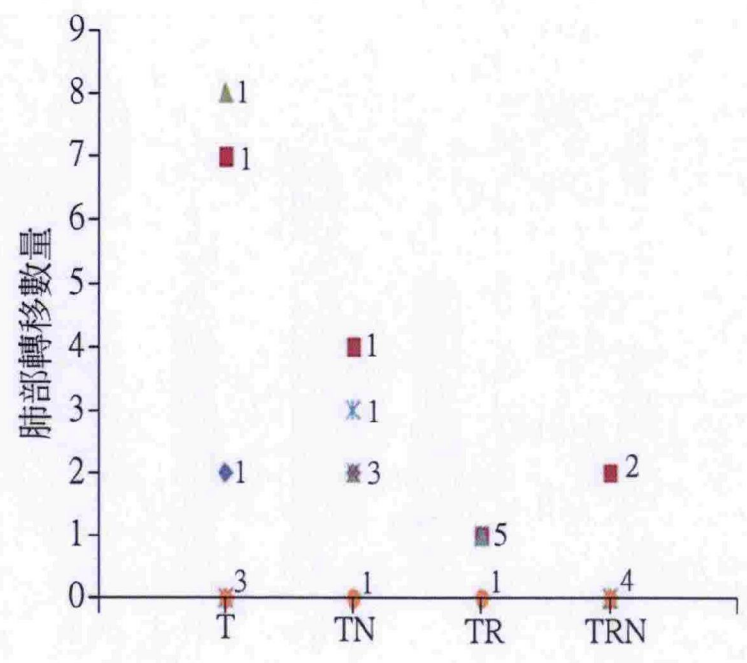


圖 4F

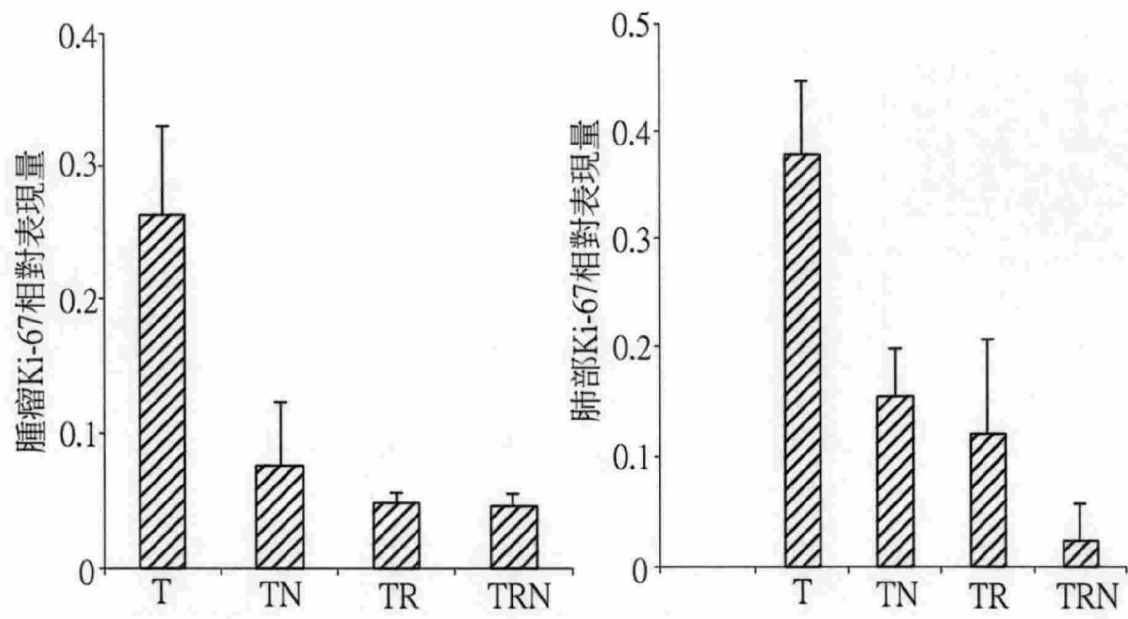


圖 4G

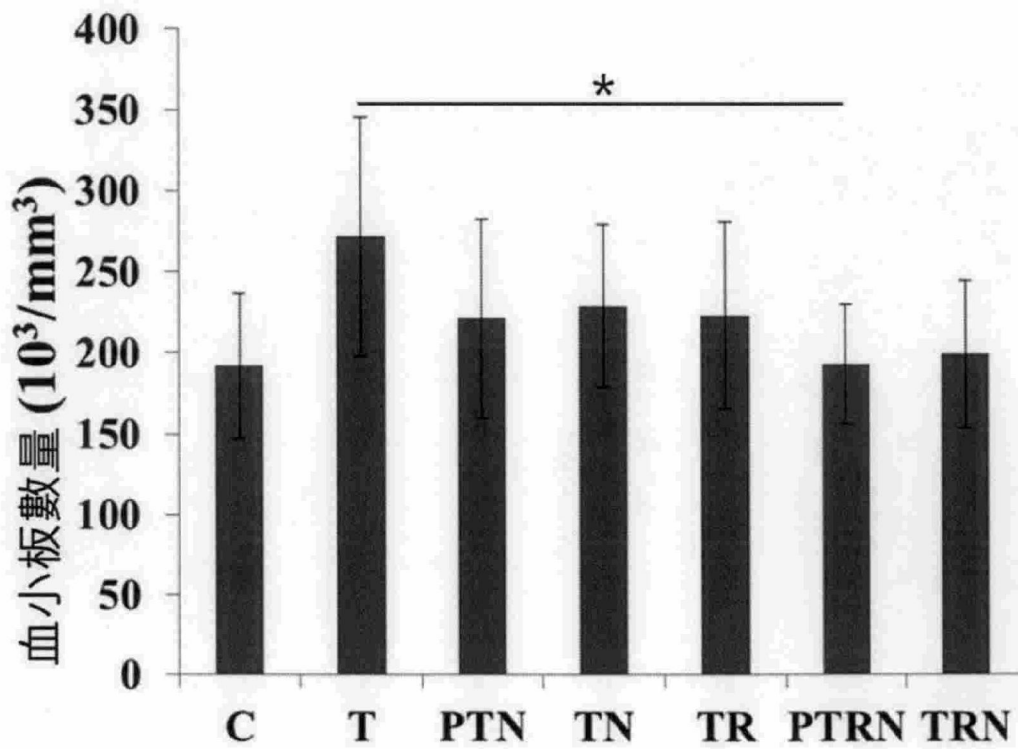


圖 5A

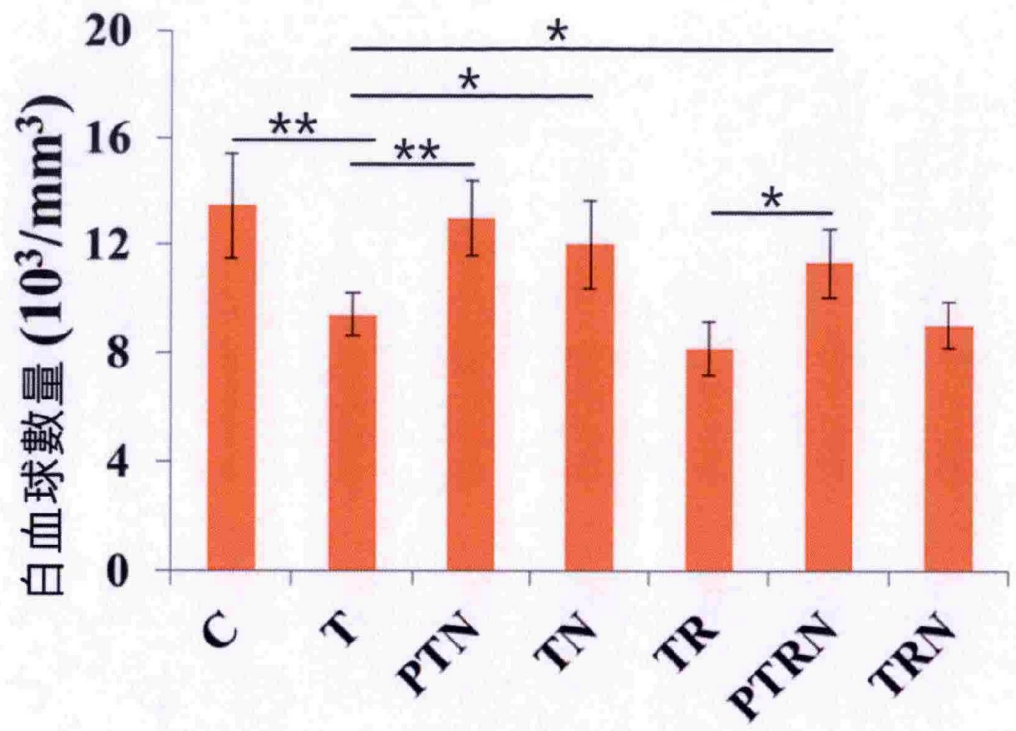


圖 5B

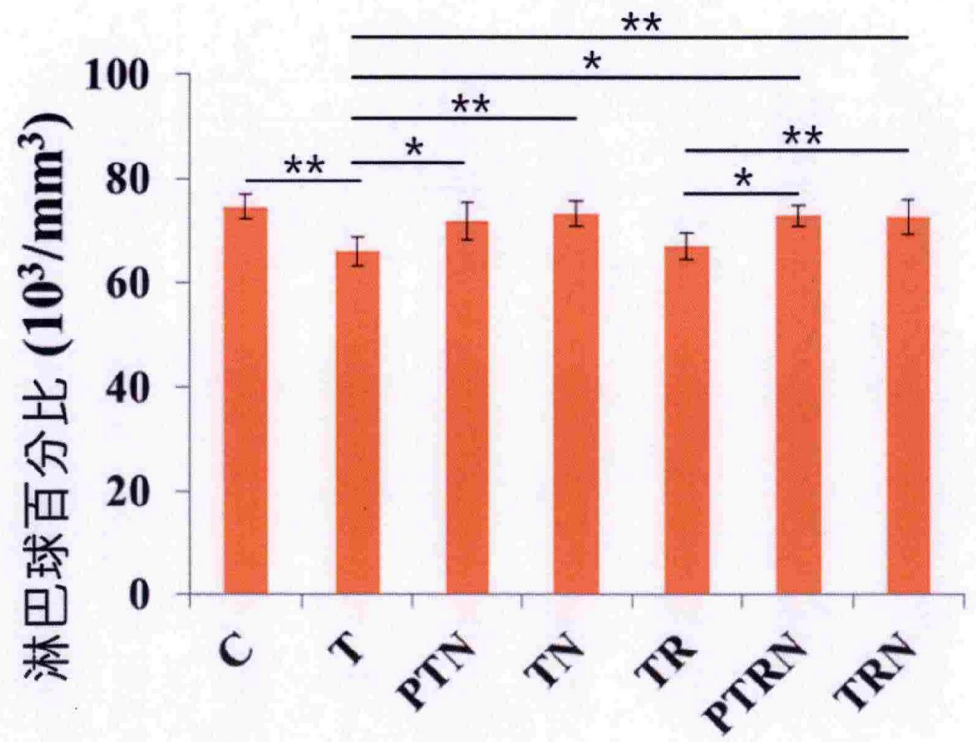


圖 5C

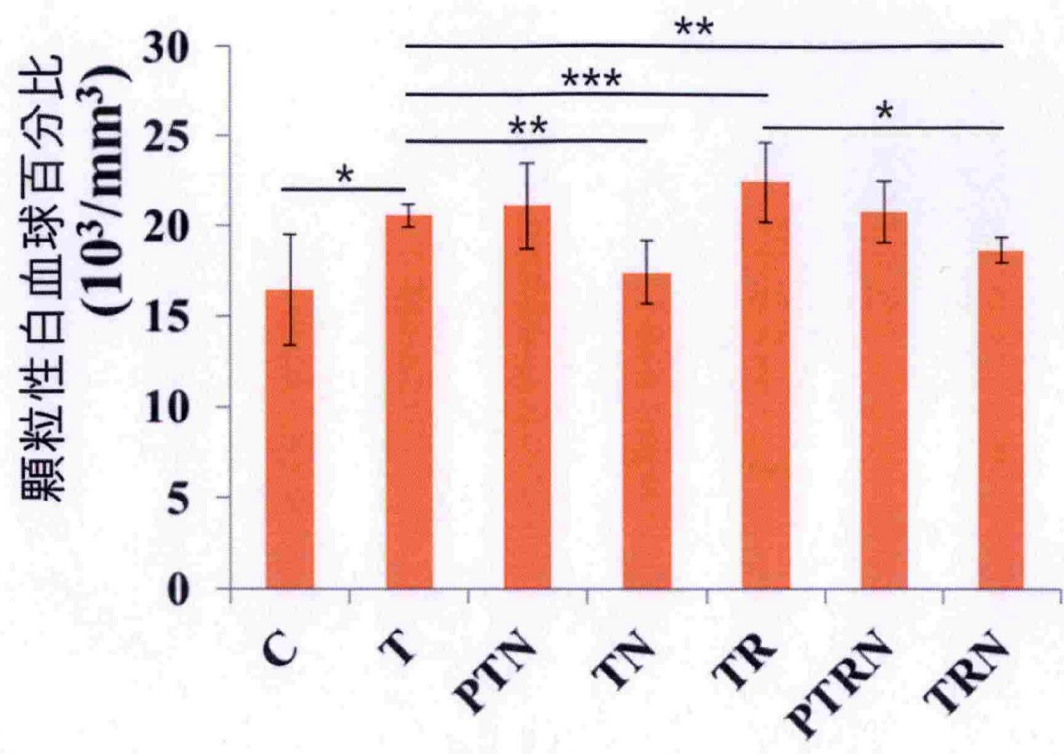


圖 5D

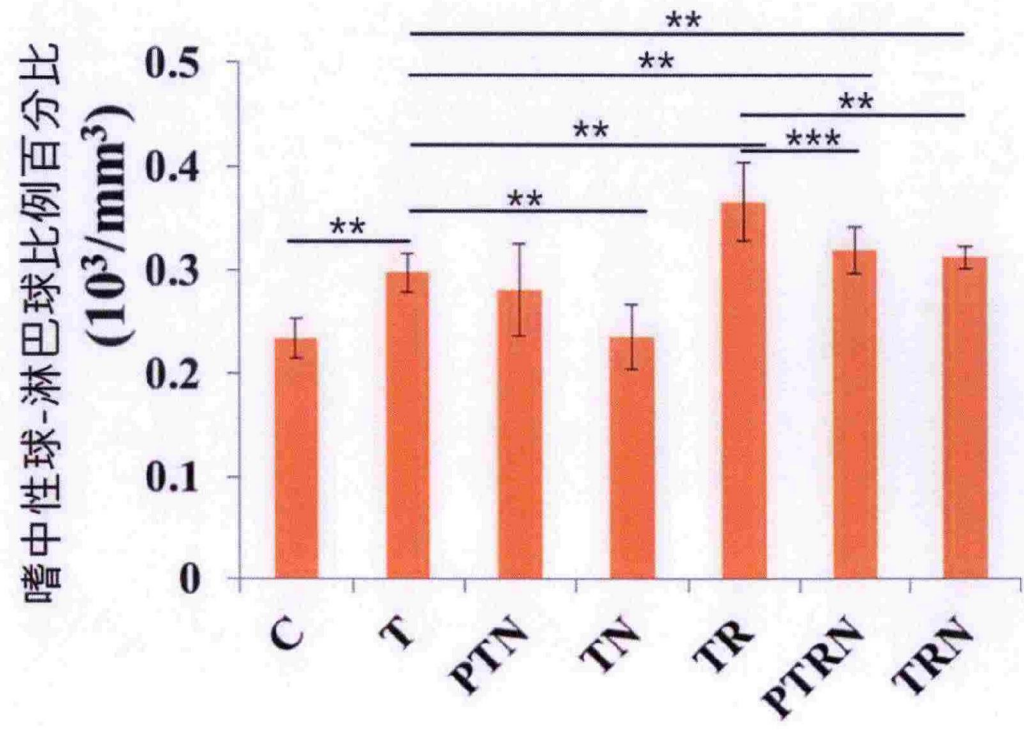


圖 5E

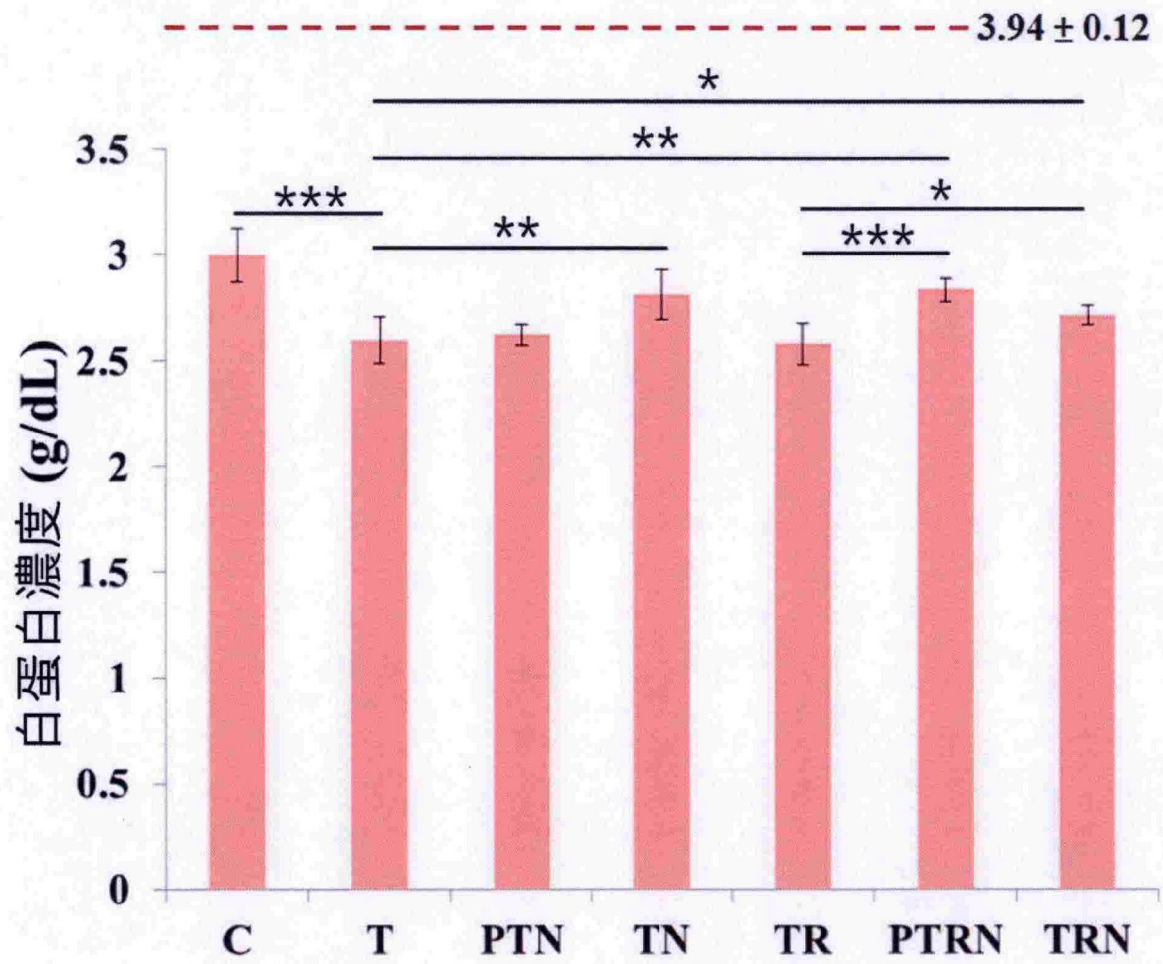


圖 6A

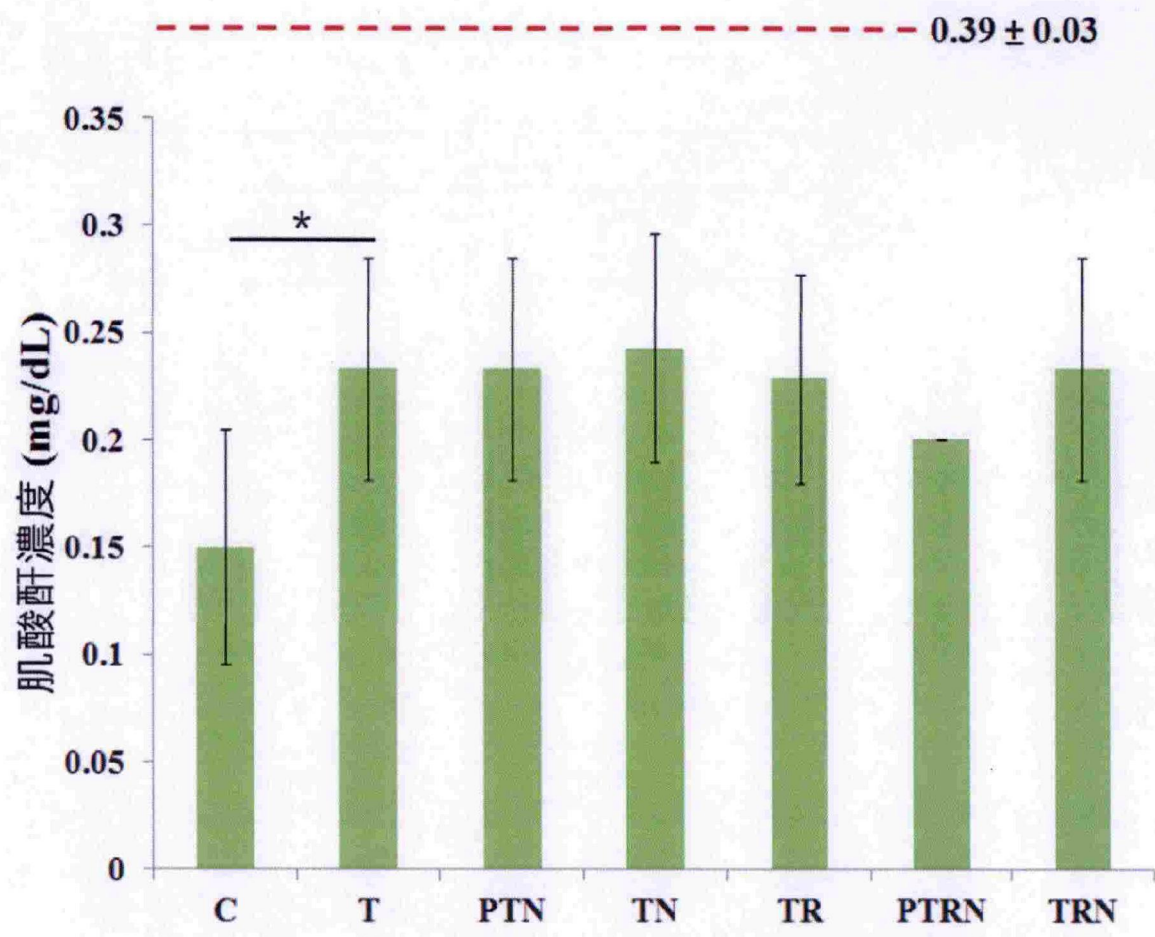


圖 6B

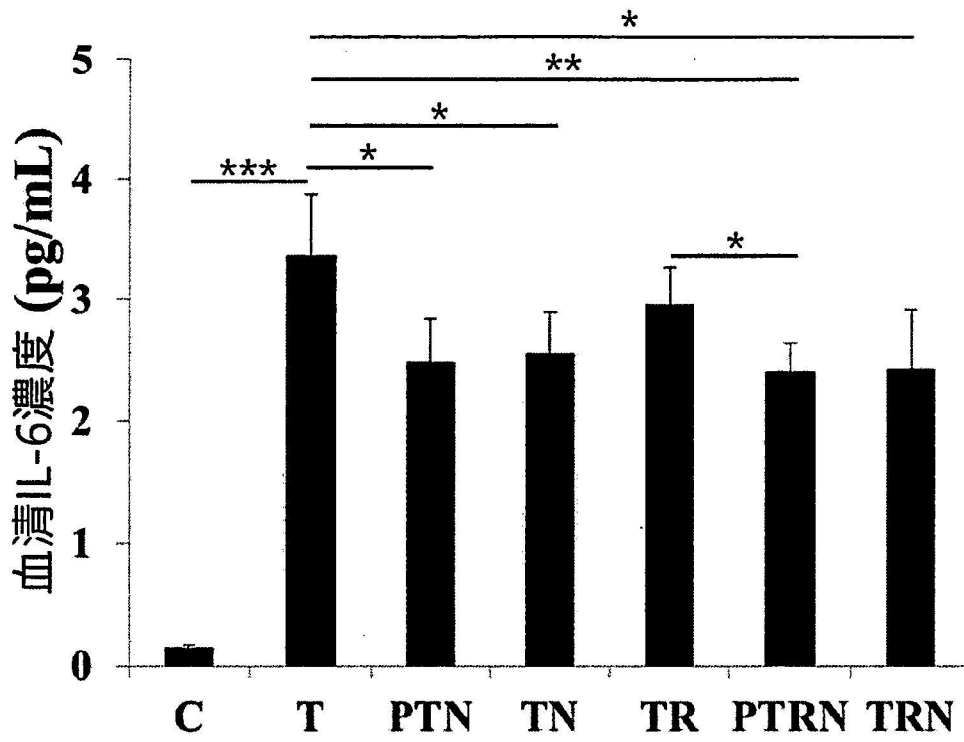


圖 7A

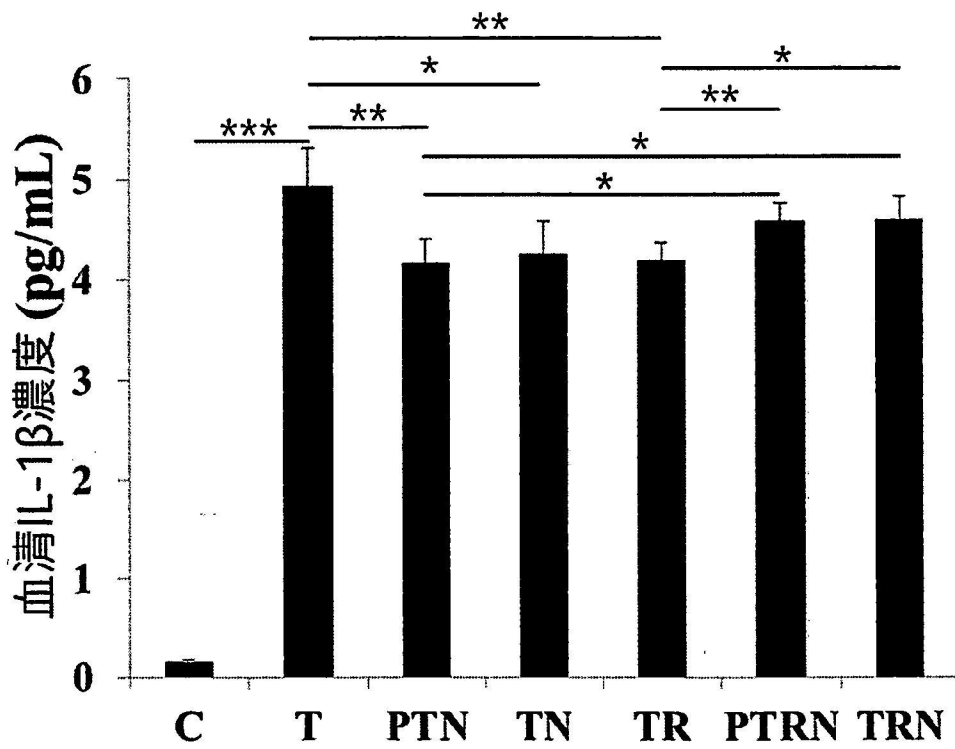


圖 7B

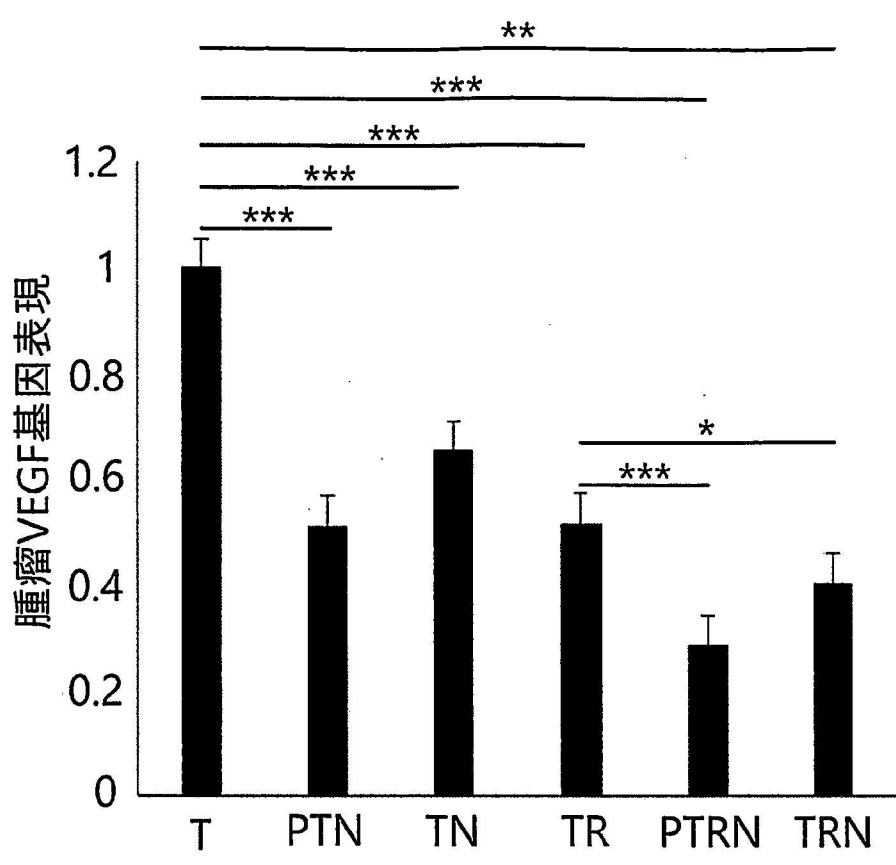


圖 8A

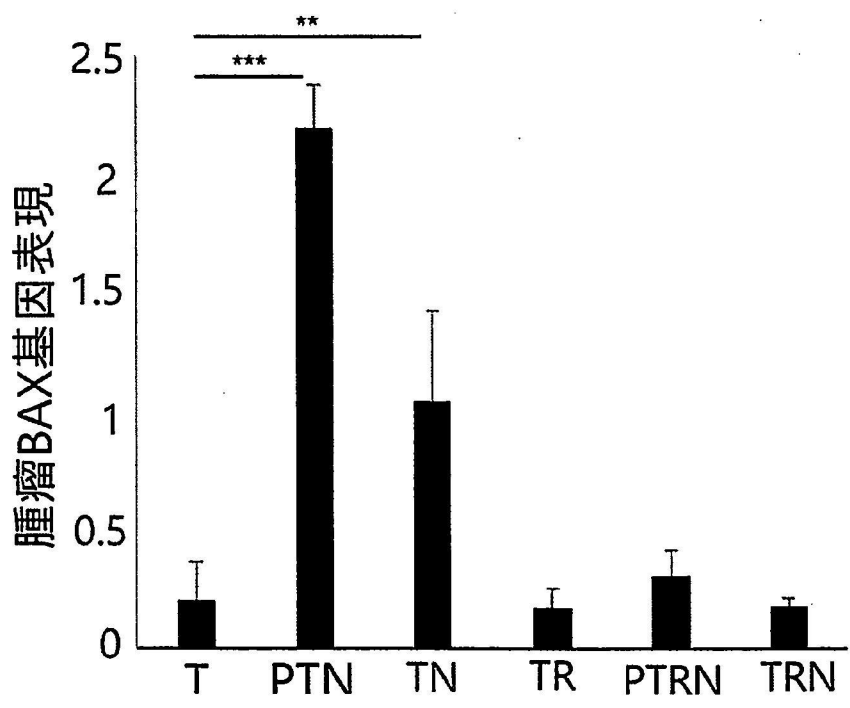


圖 8B

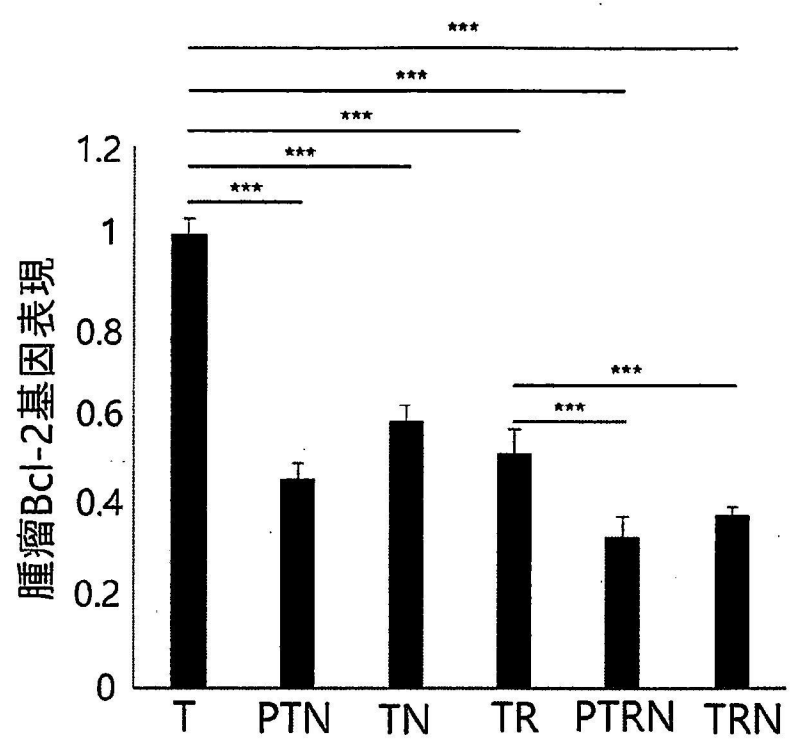


圖 8C

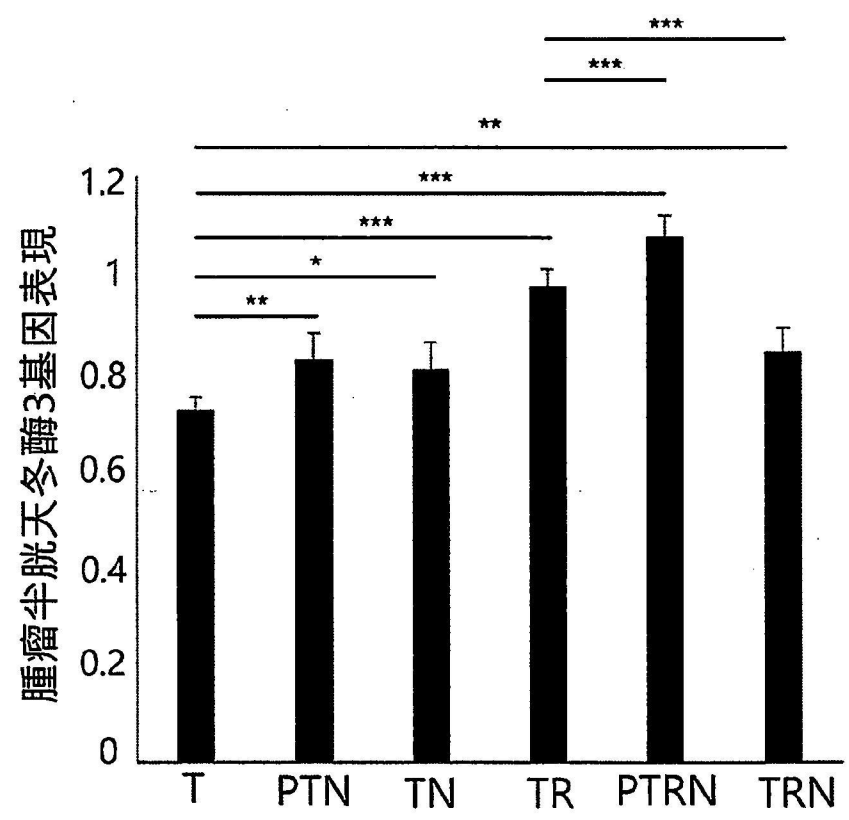


圖 8D

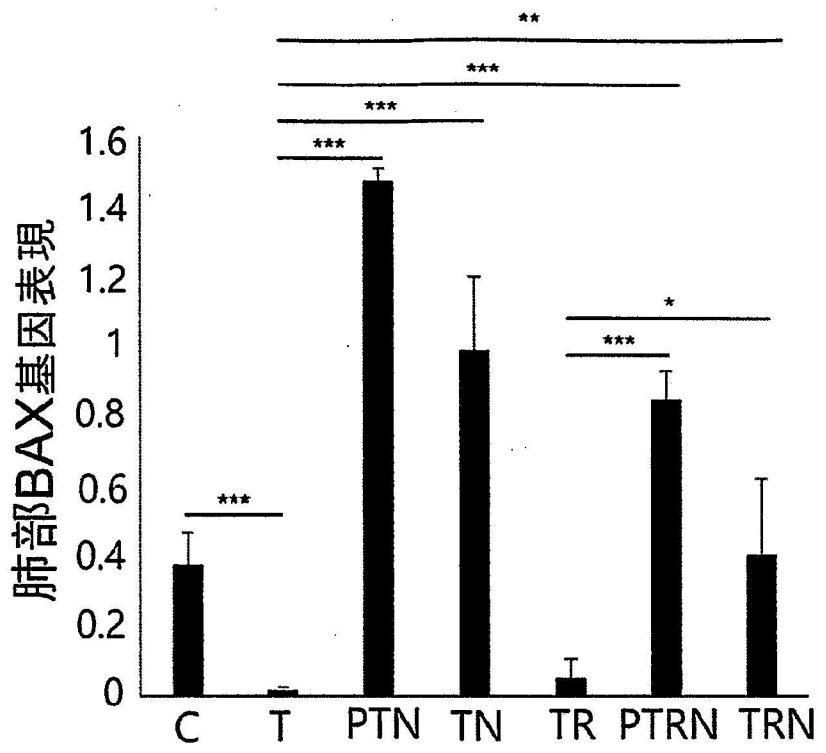


圖 8E

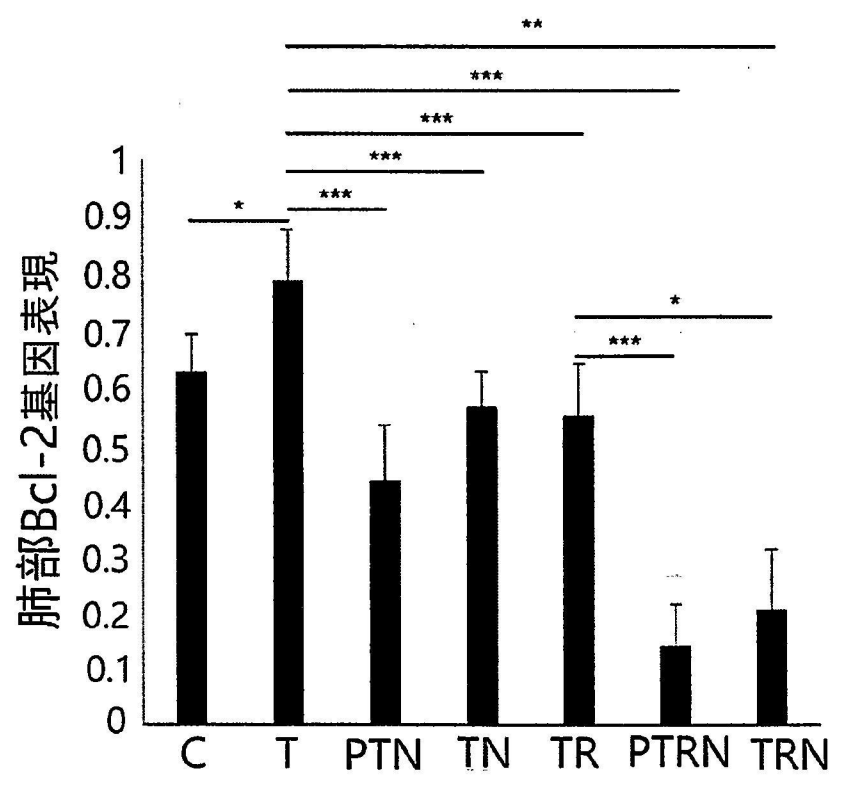


圖 8F

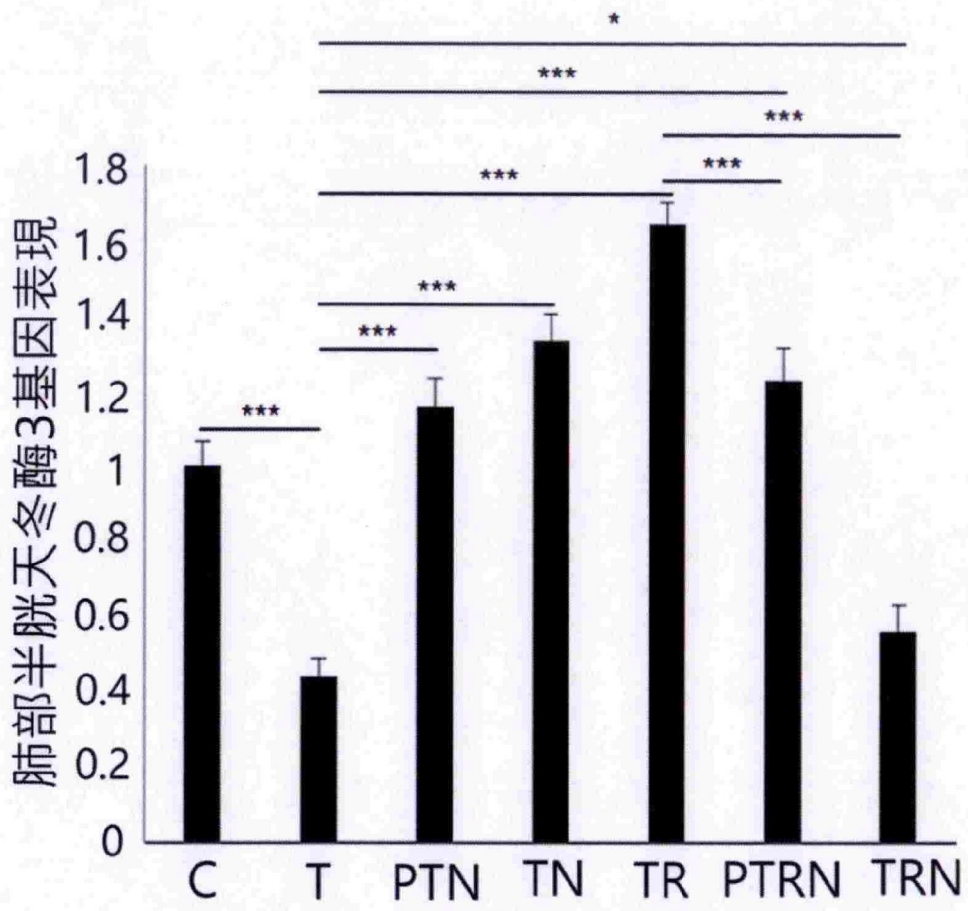


圖 8G

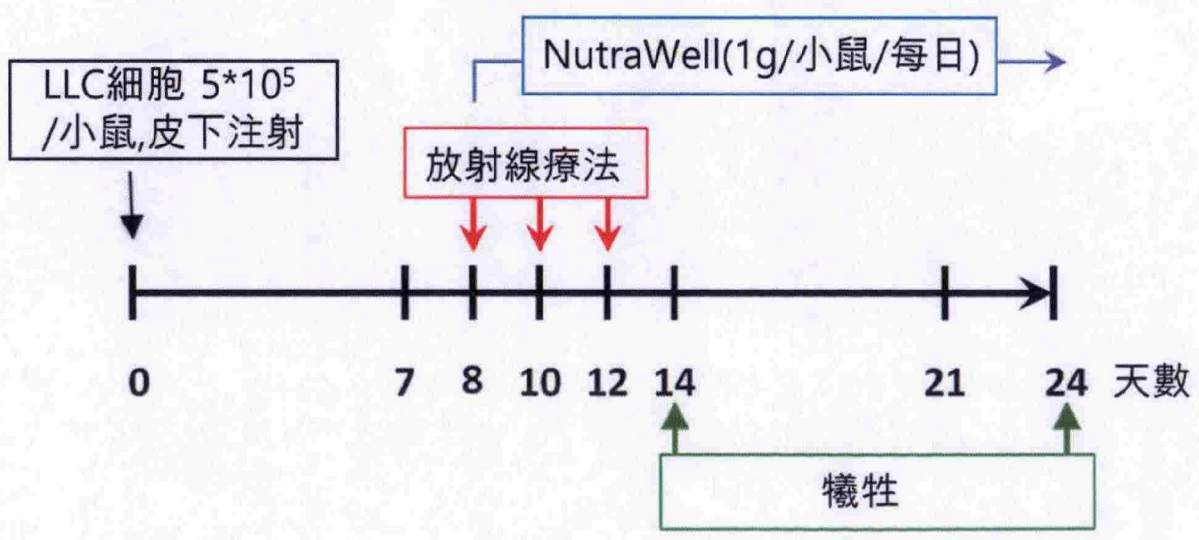


圖 9A

			犧牲(第14天)	犧牲(第24天)
1	C	控制組	N=6	N=6
2	T	腫瘤	N=6	N=6
3	TN	腫瘤+NutraWell	N=6	N=6
4	T3R	腫瘤+放射線療法X3	N=6	N=6
5	T3RN	腫瘤+放射線療法X3+NutraWell	N=6	N=6

圖 9B

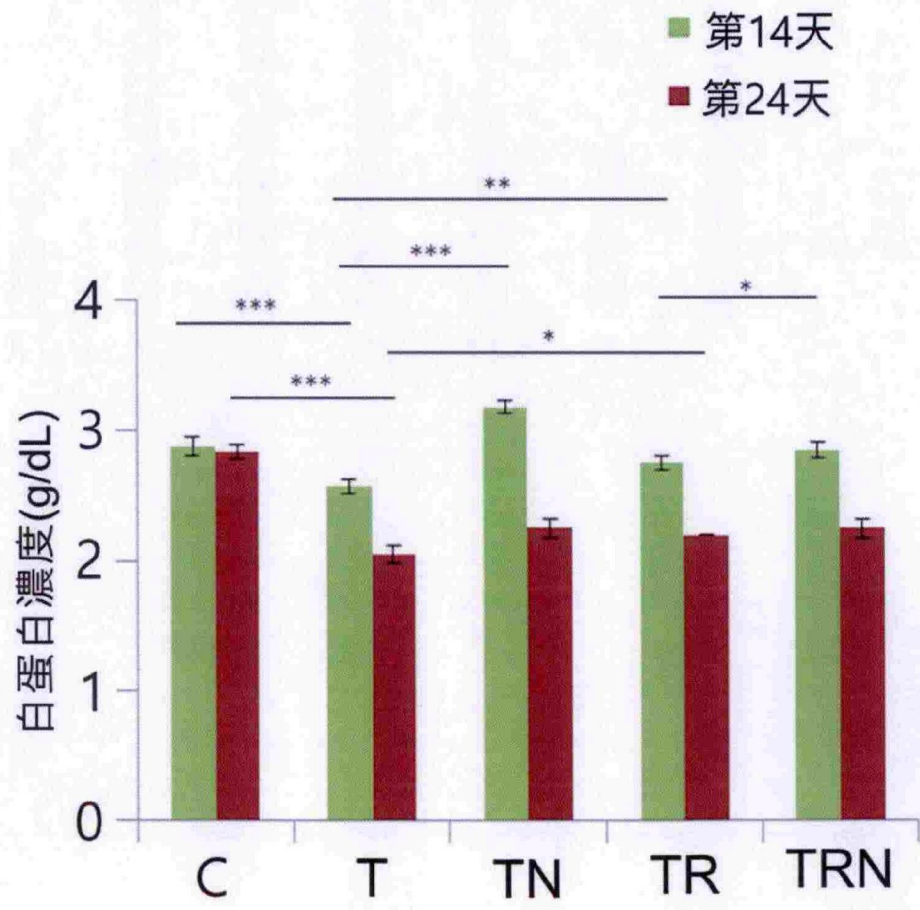


圖 10A

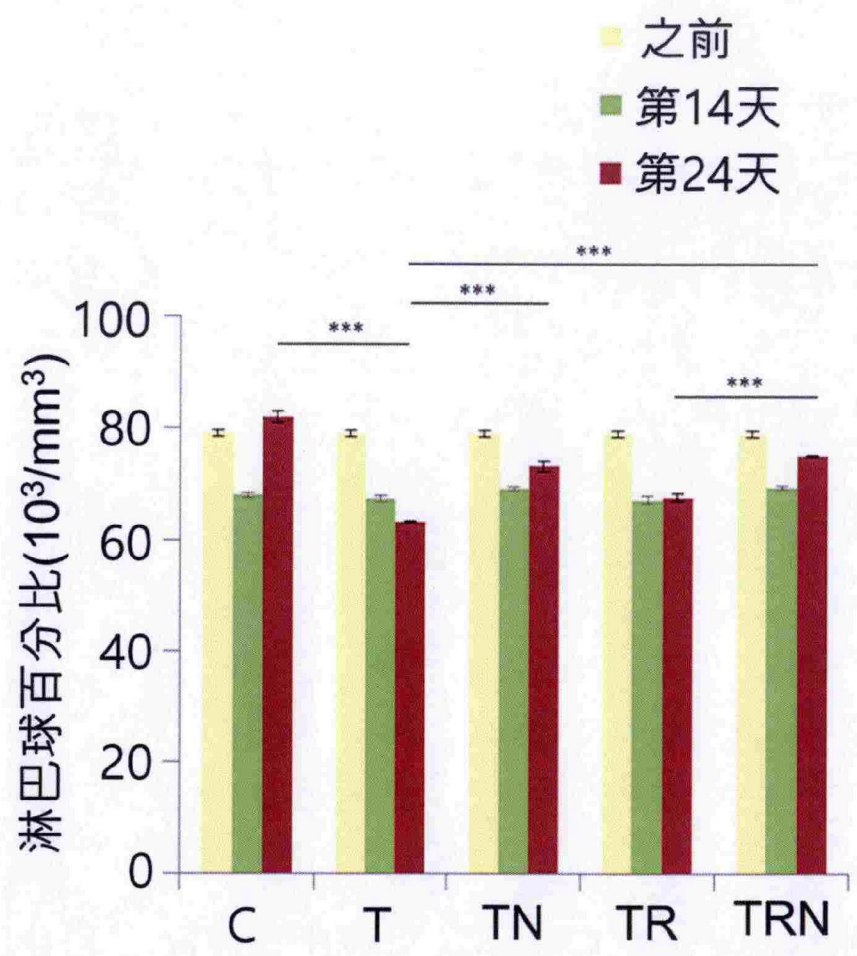


圖 10B

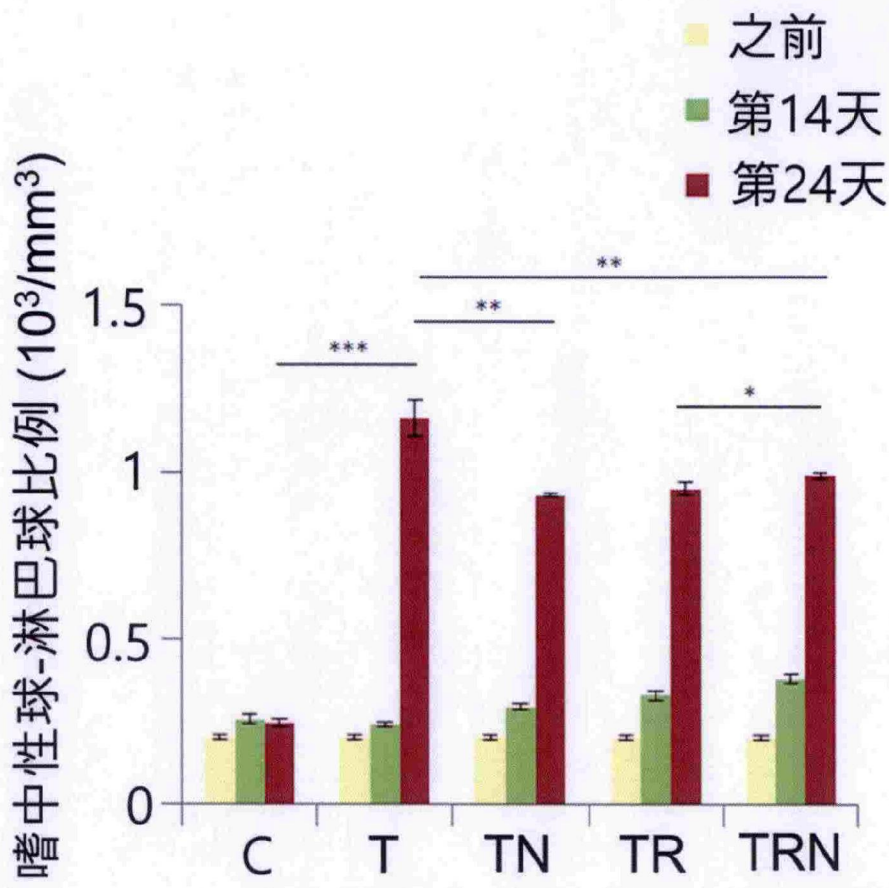


圖 10C

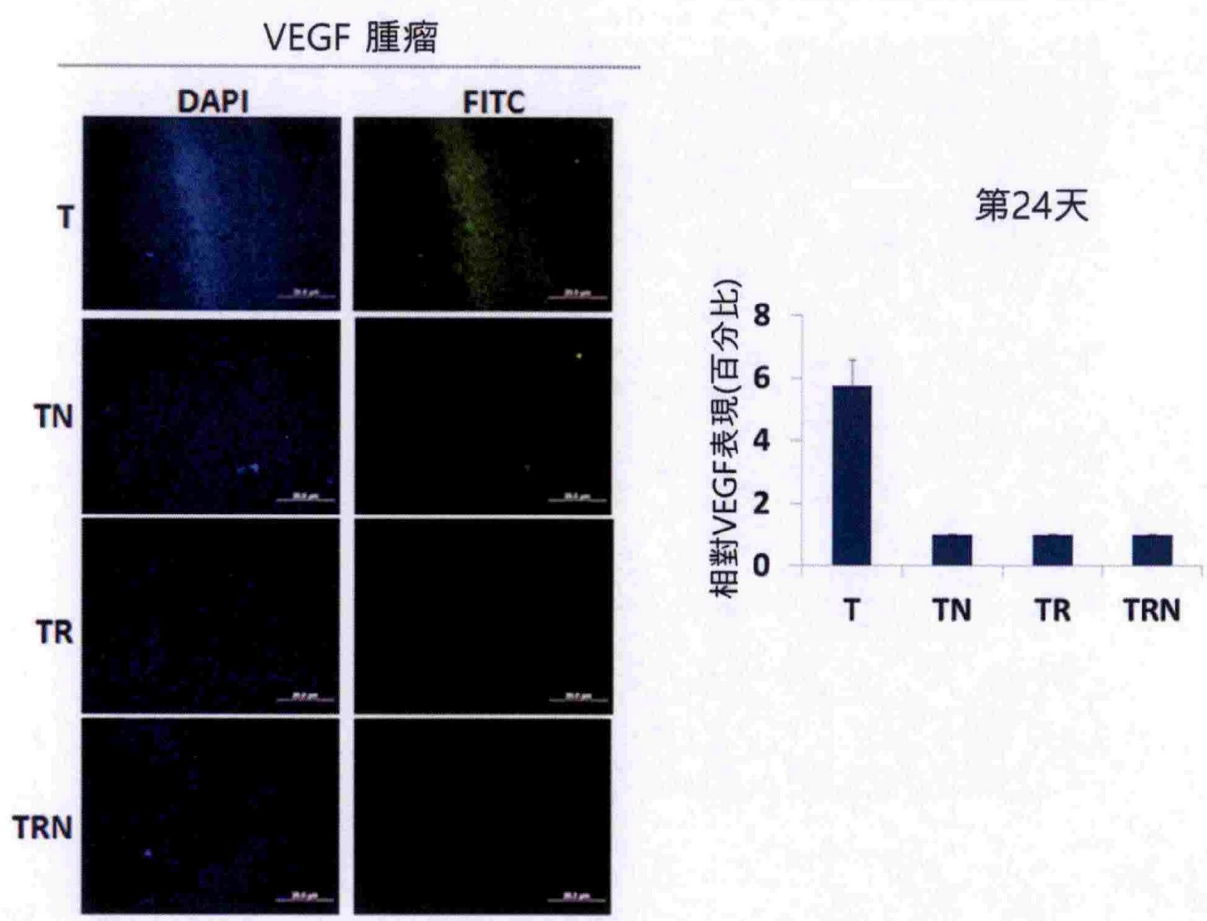


圖 11A

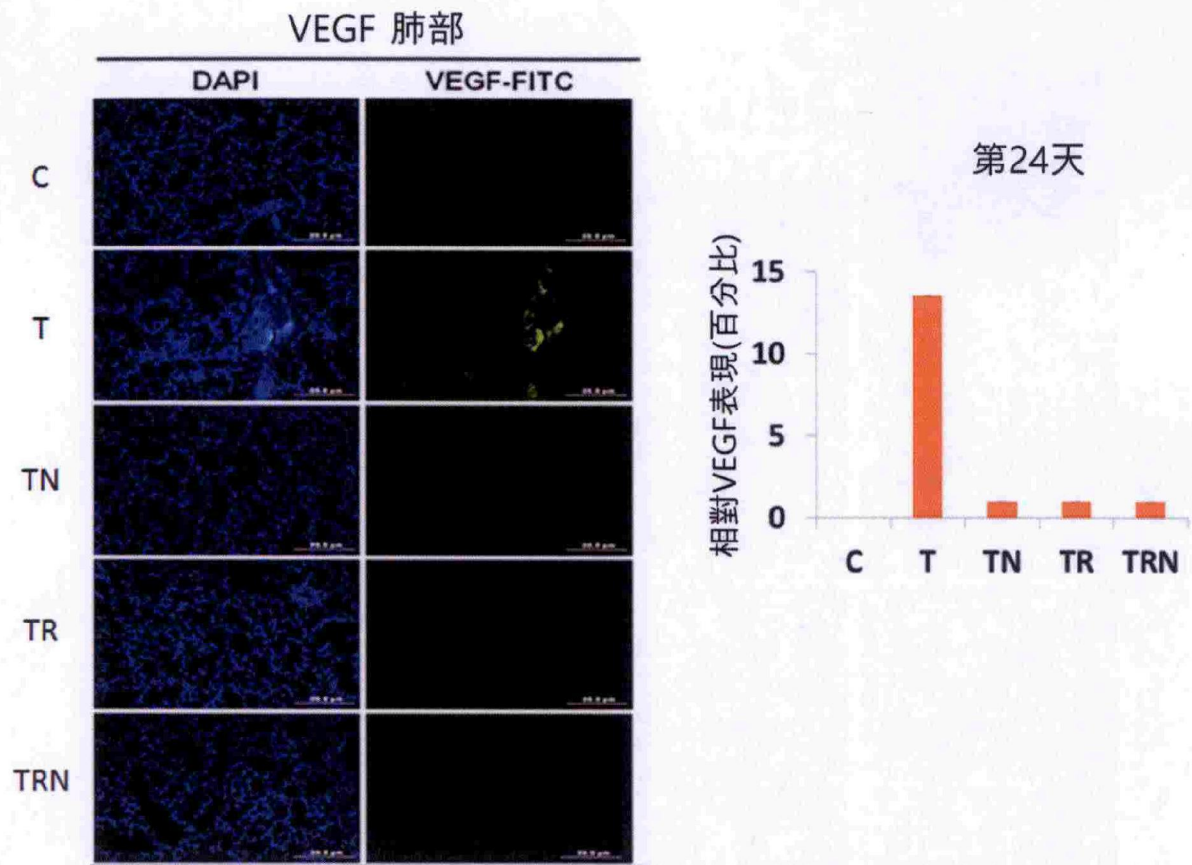


圖 11B

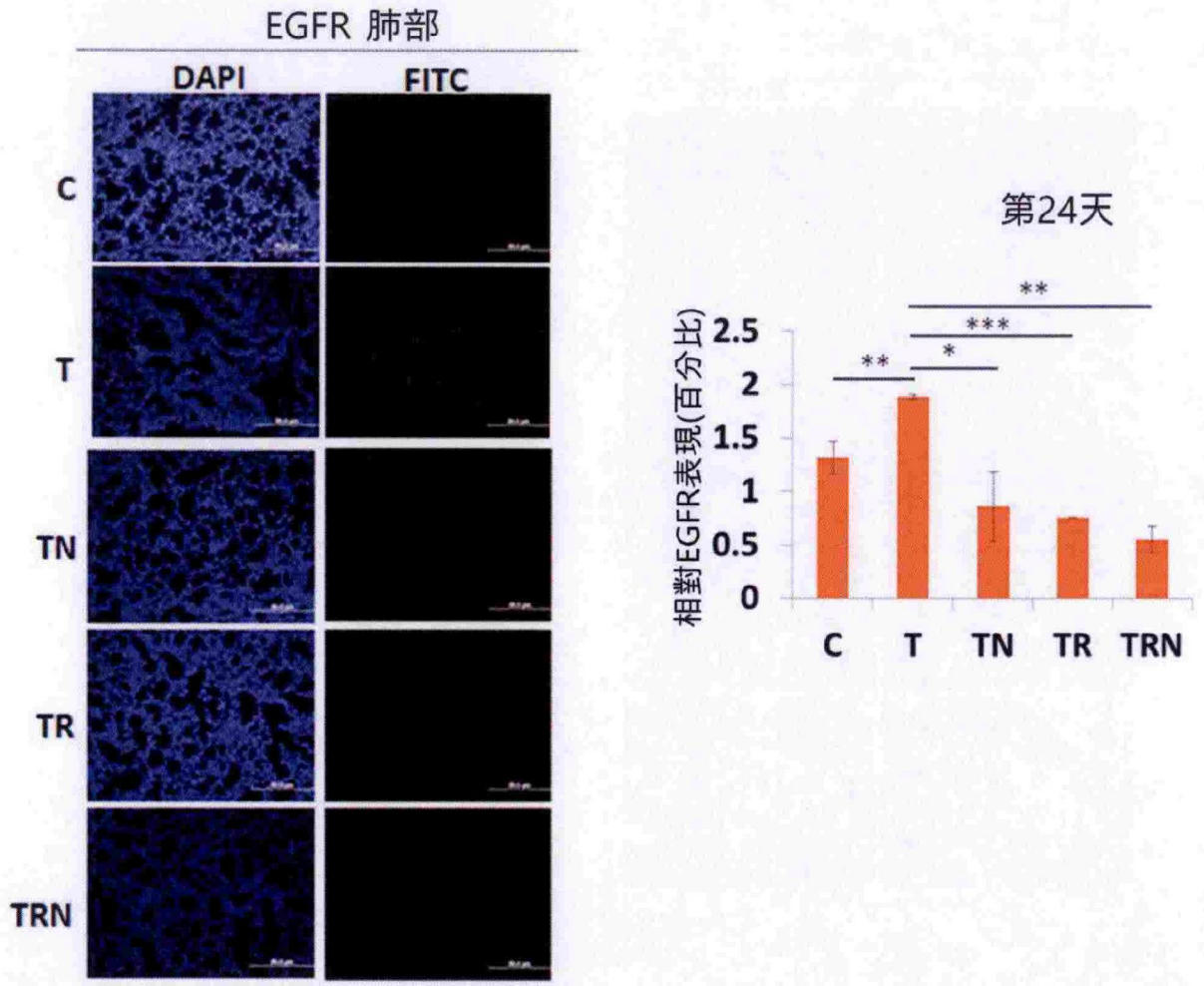


圖 11C

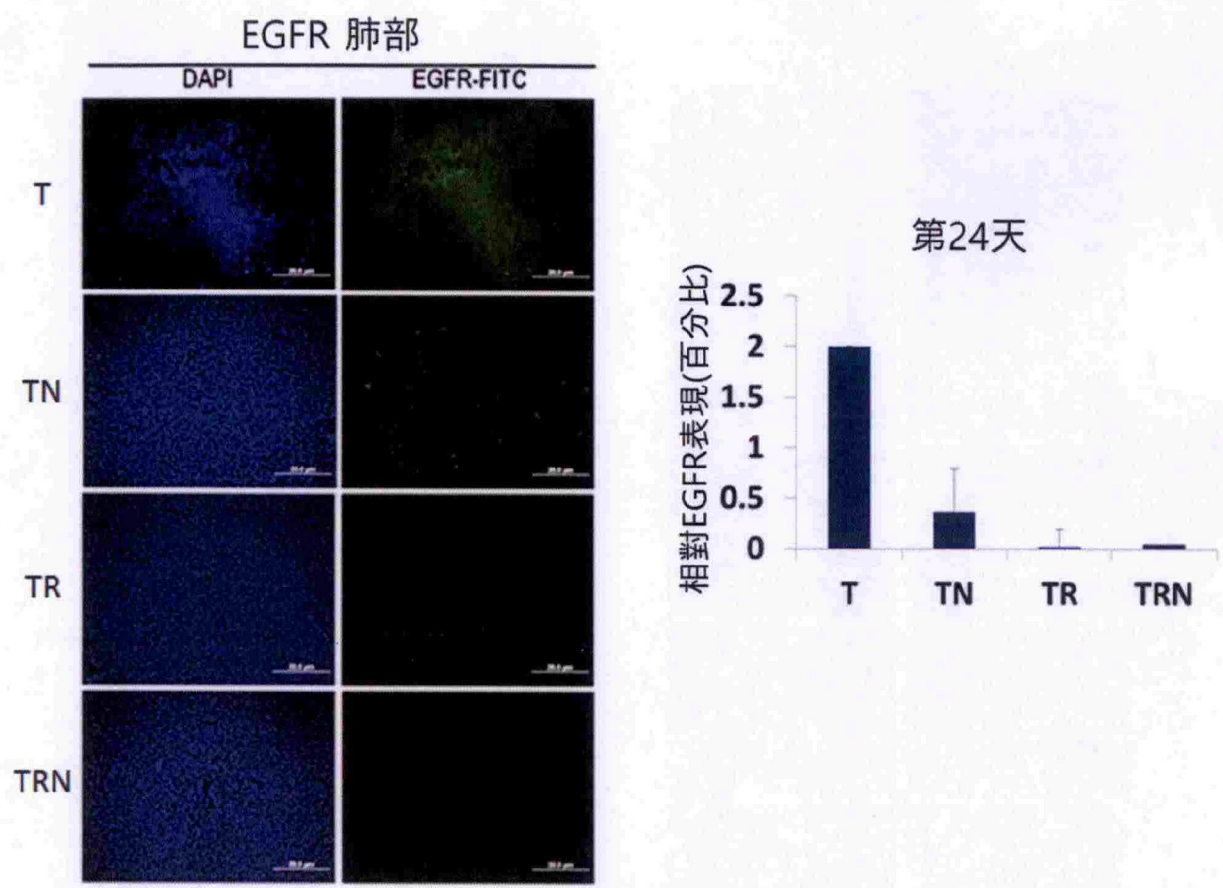


圖 11D

第24天

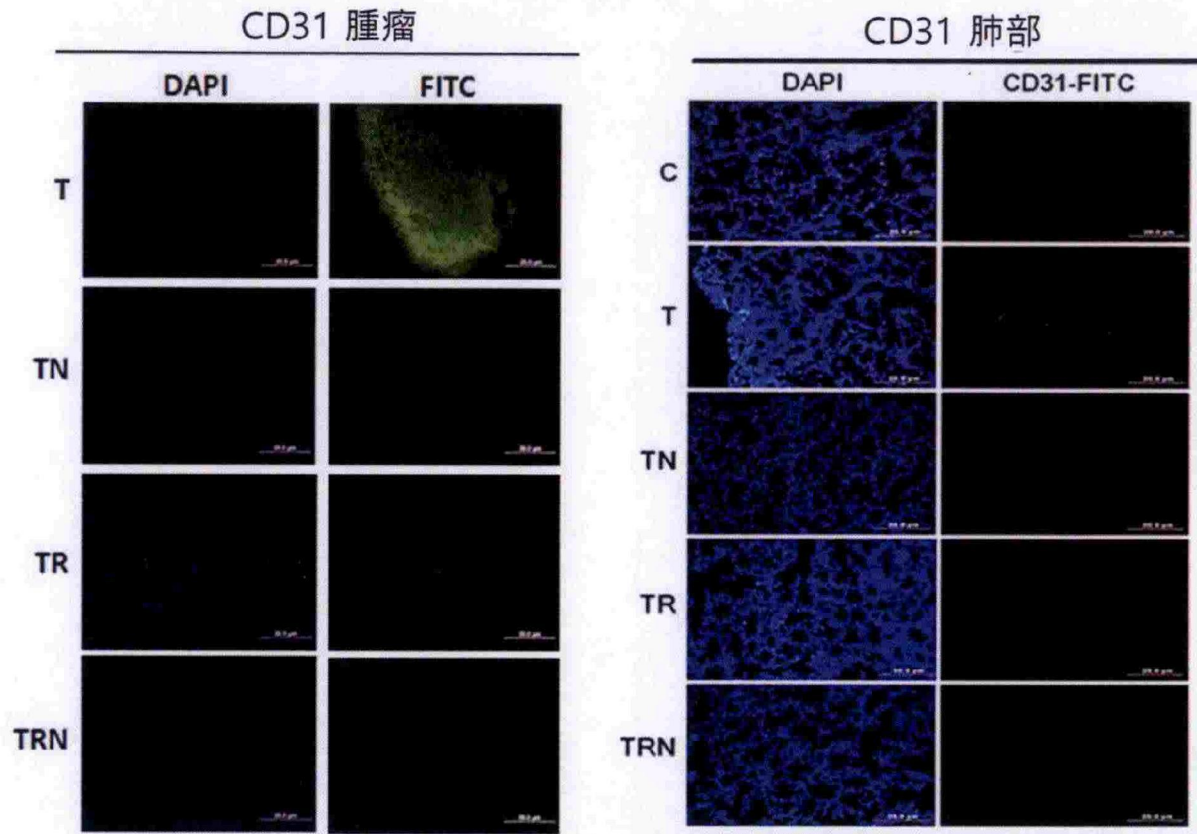


圖 12

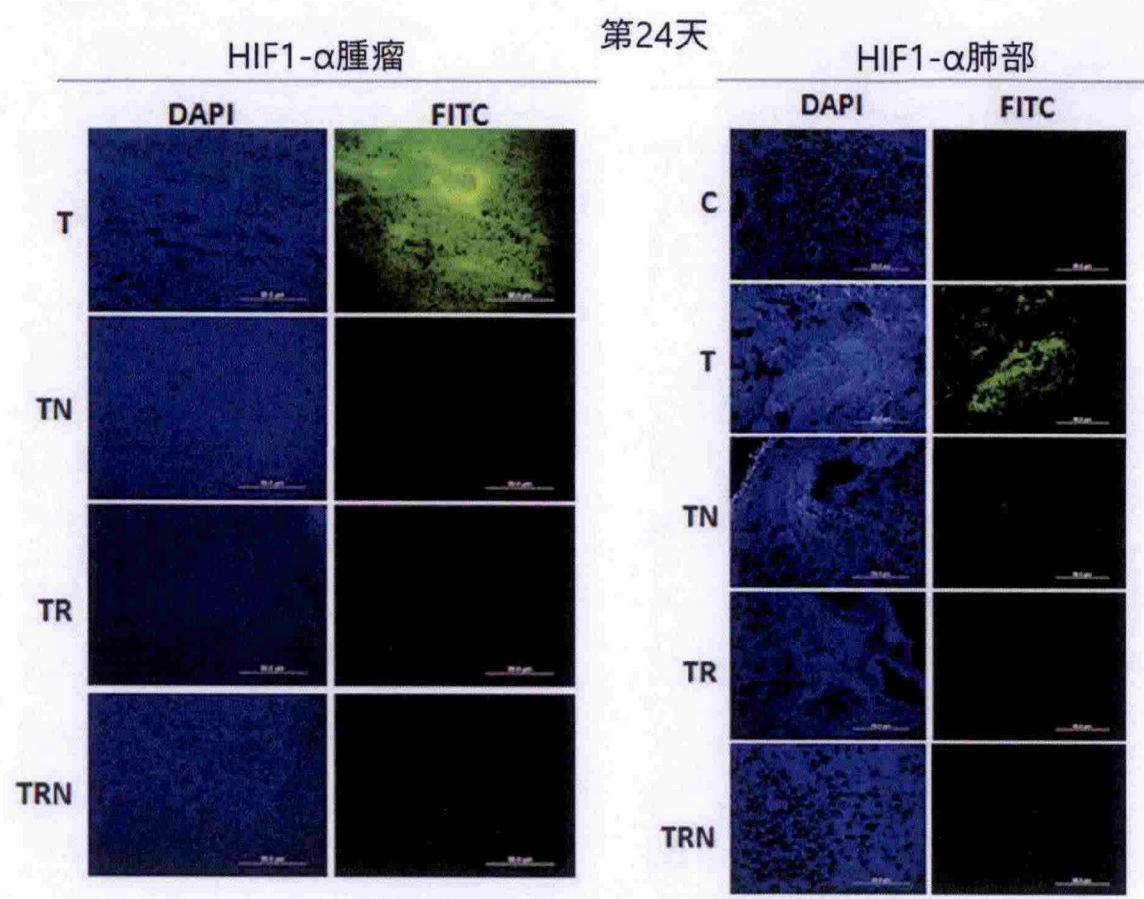


圖 13A

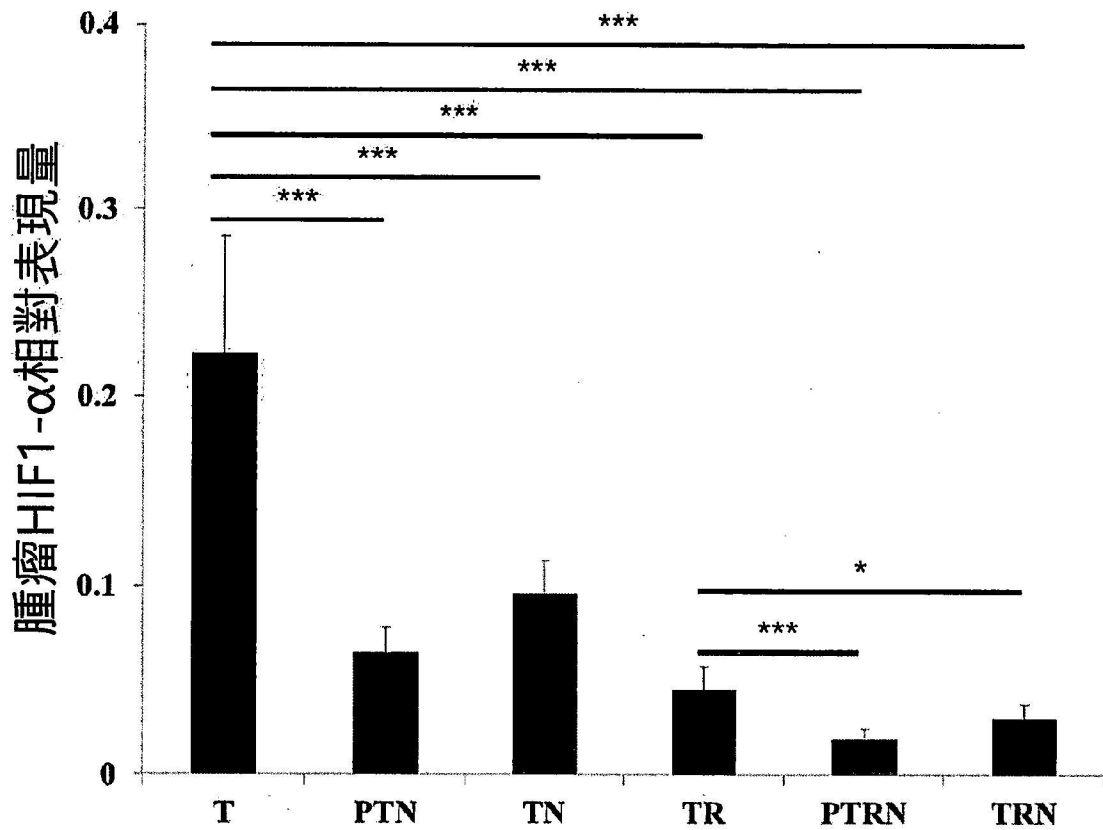


圖 13B

	Bax	Bcl-2	Bax/Bcl-2	半胱天冬酶3
T	0.31±0.00	1.41±0.67	0.22±0.12	1.03±0.88
TN	5199.29±2321.78	241.89±7.44	21.49±10.19	47708.35±7808.87
TR	1.09±1.39	0.99±0.16	1.10±0.03	0.71±0.06
TRN	7858.24±1593.75	213.40±8.45	36.82±9.56	46977.1±5263.41

圖 14

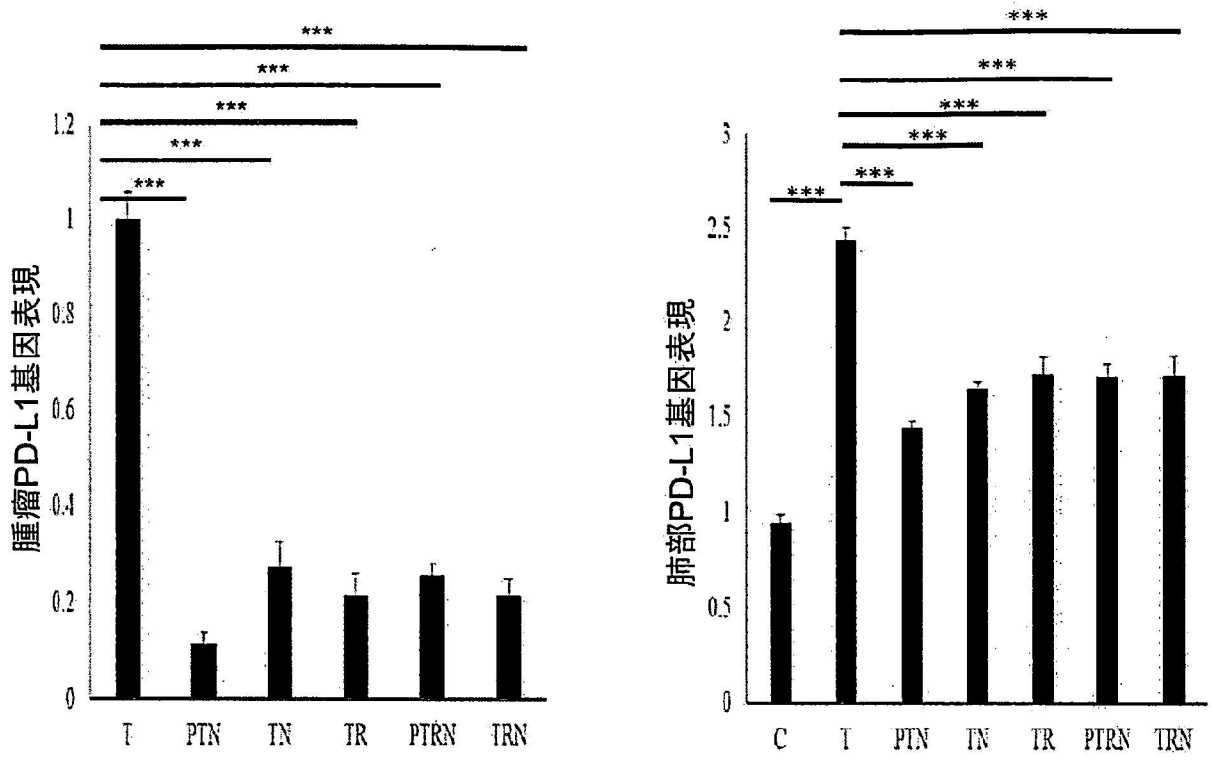


圖 15A

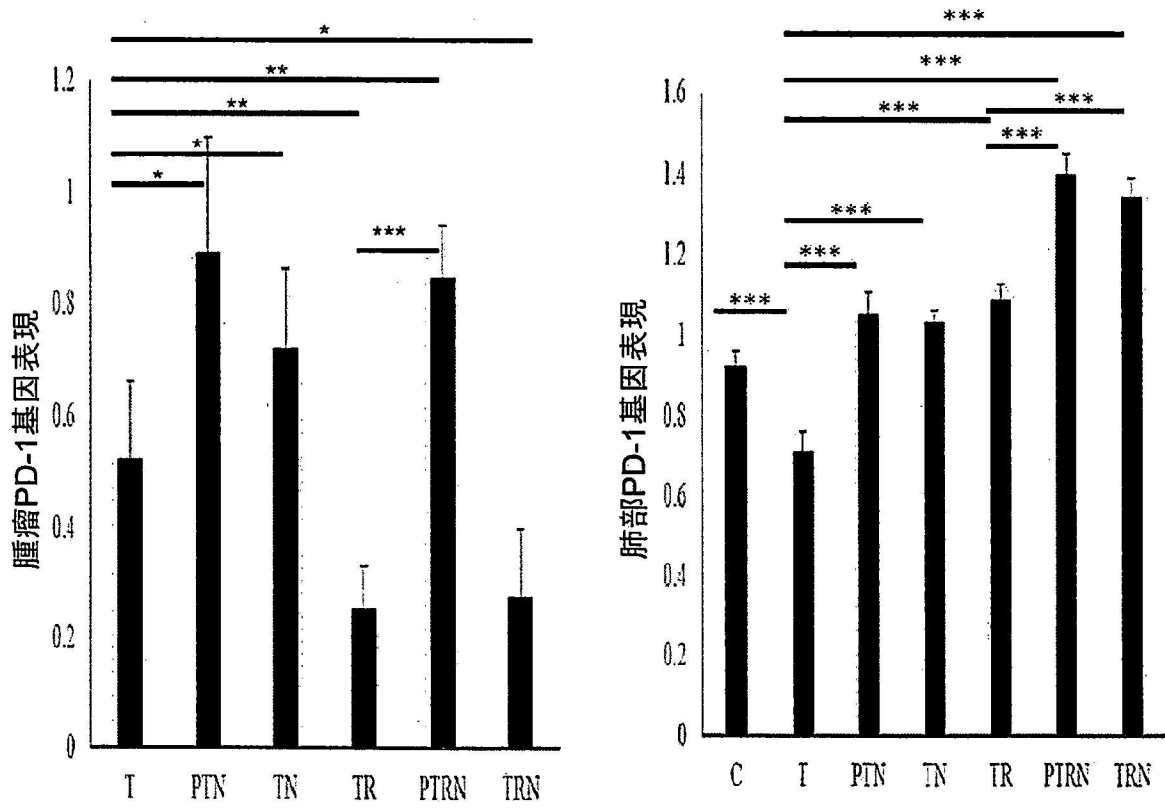


圖 15B

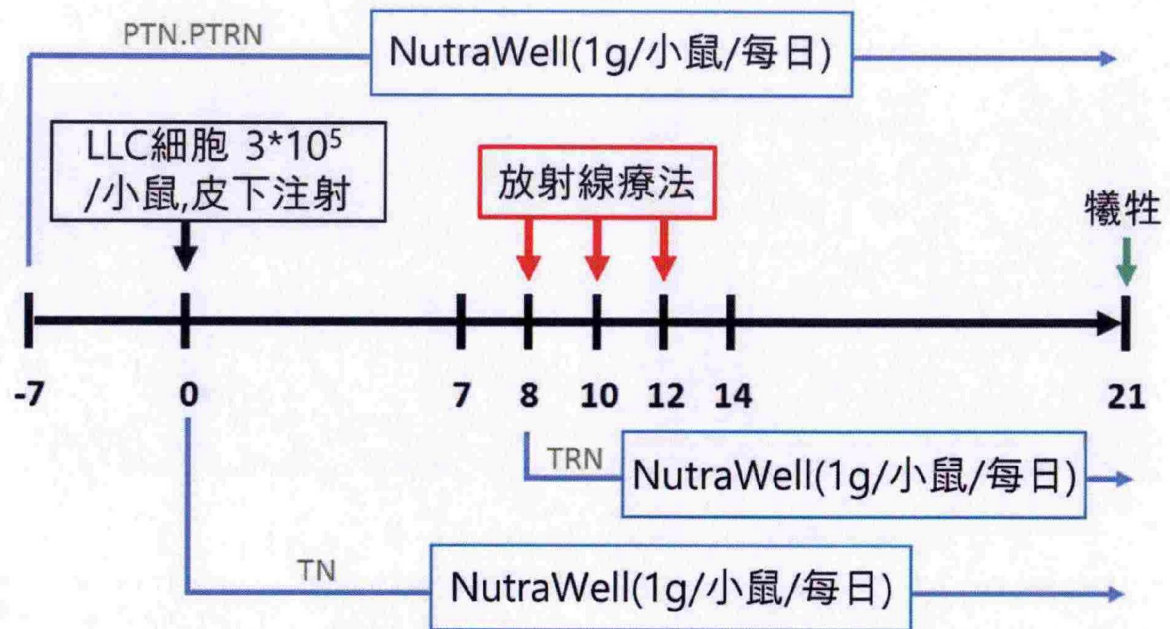


圖 16A

			犧牲 (第21天)
1	C	控制組	N=6
2	T	腫瘤	N=6
3	PTN	腫瘤+NutraWell(第-7天開始)	N=6
4	TN	腫瘤+NutraWell(第0天開始)	N=6
5	TR	腫瘤+放射線療法(3葛雷X3)	N=6
6	PTRN	腫瘤+放射線療法(3葛雷X3)+NutraWell(第-7天開始)	N=6
7	TRN	腫瘤+放射線療法(3葛雷X3)+NutraWell(第8天開始)	N=6

圖 16B

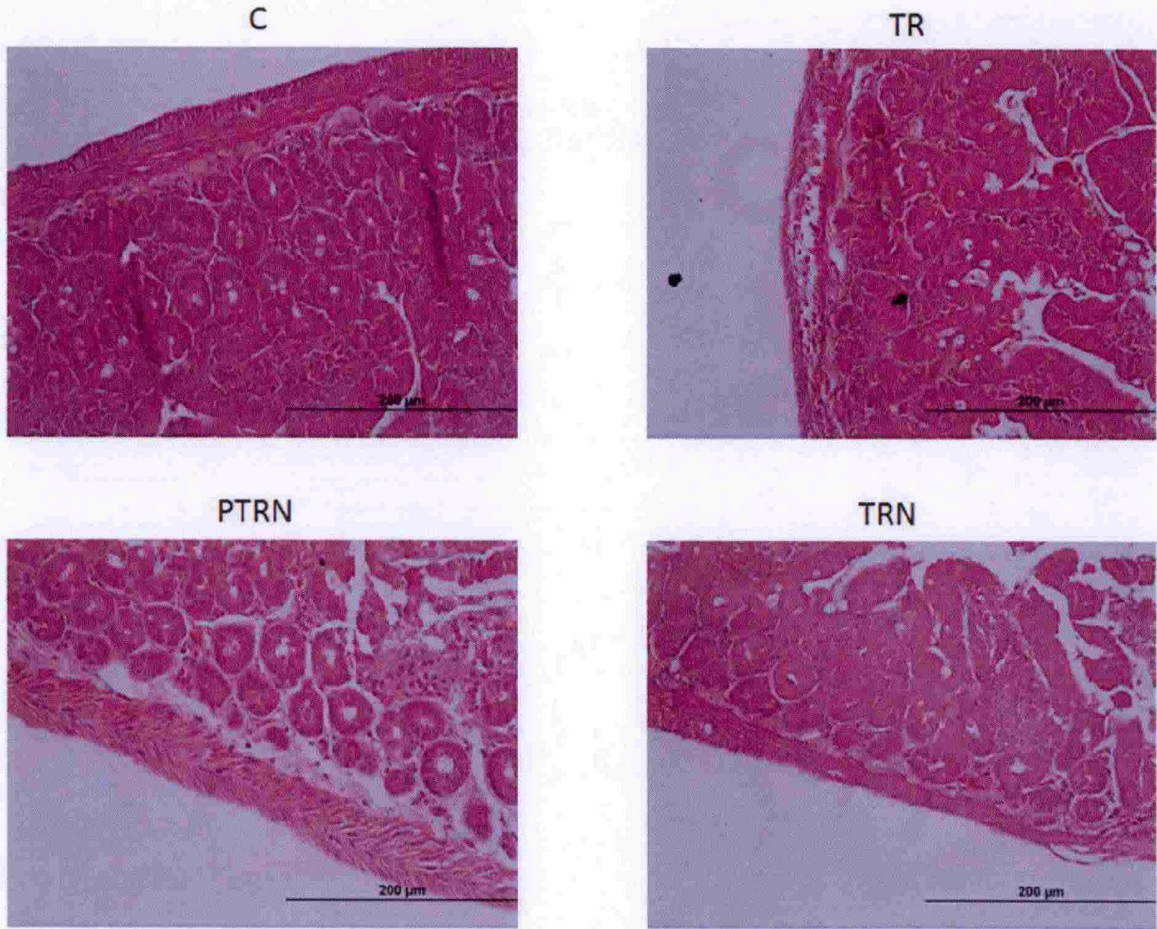


圖 17

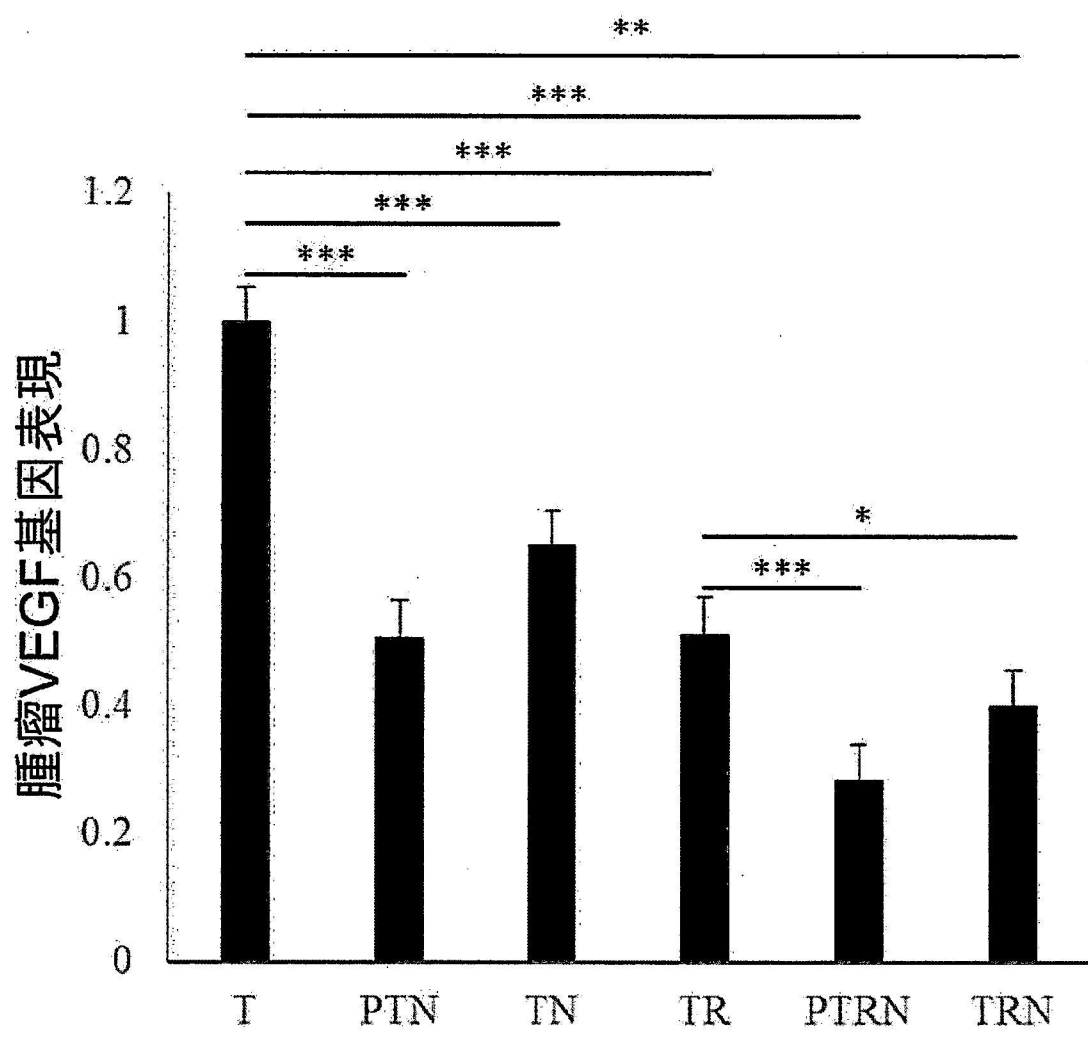


圖 18A

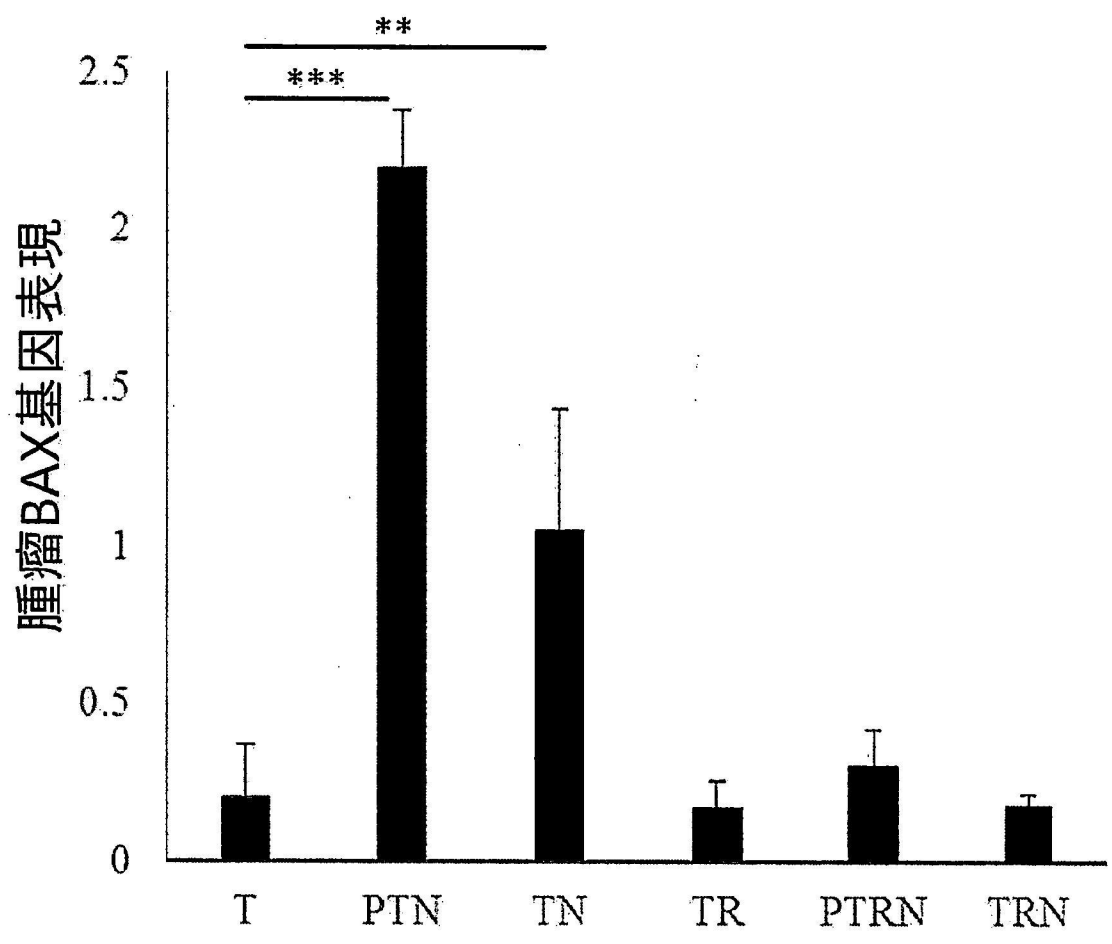


圖 18B

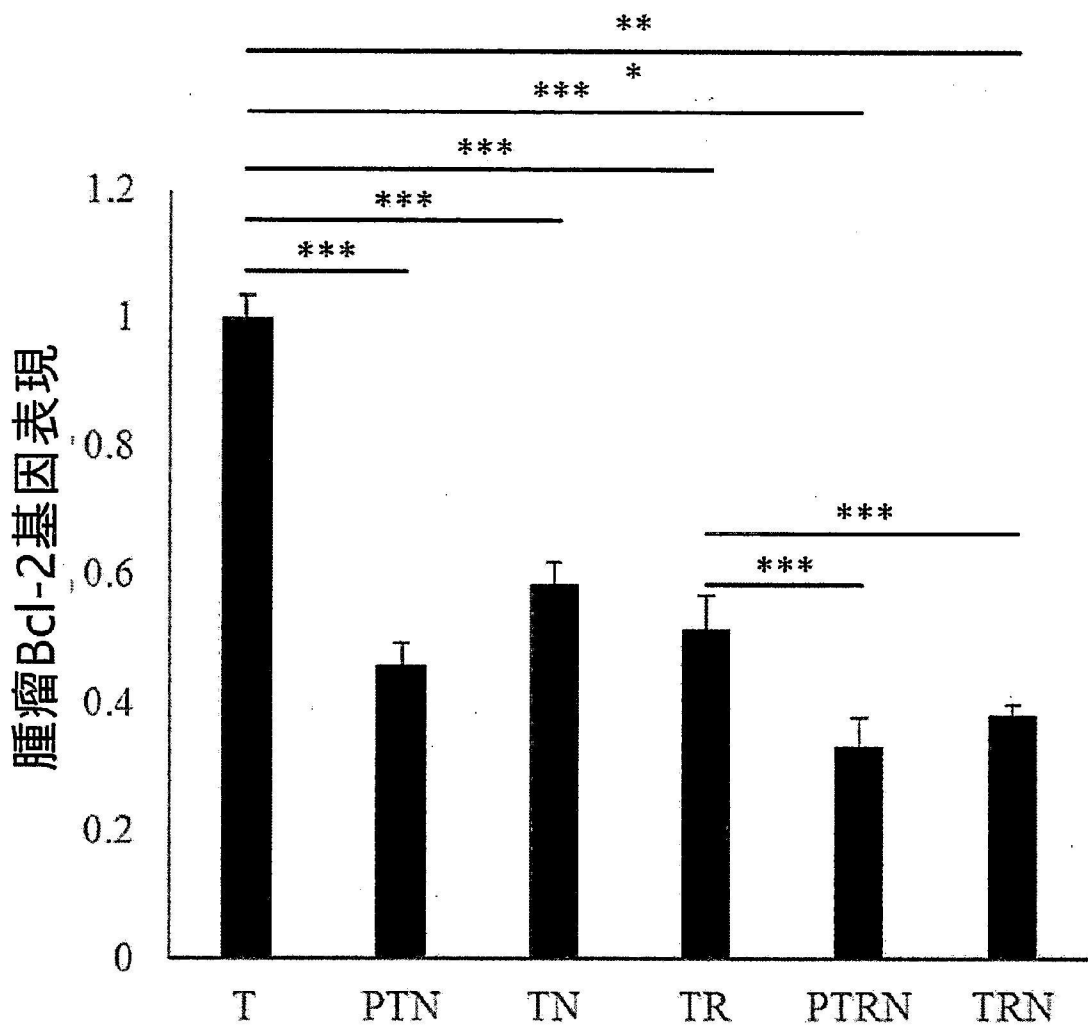


圖 18C

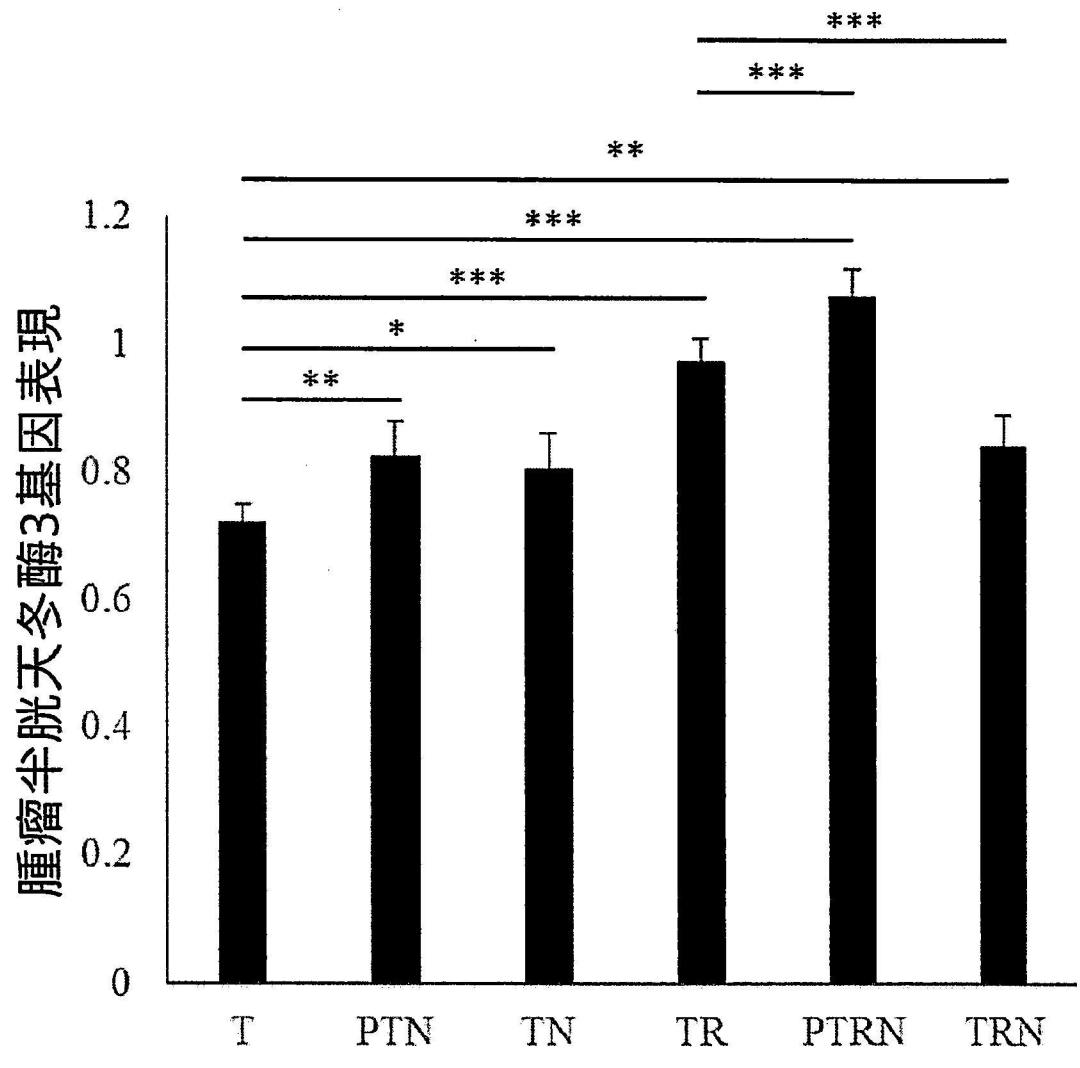


圖 18D

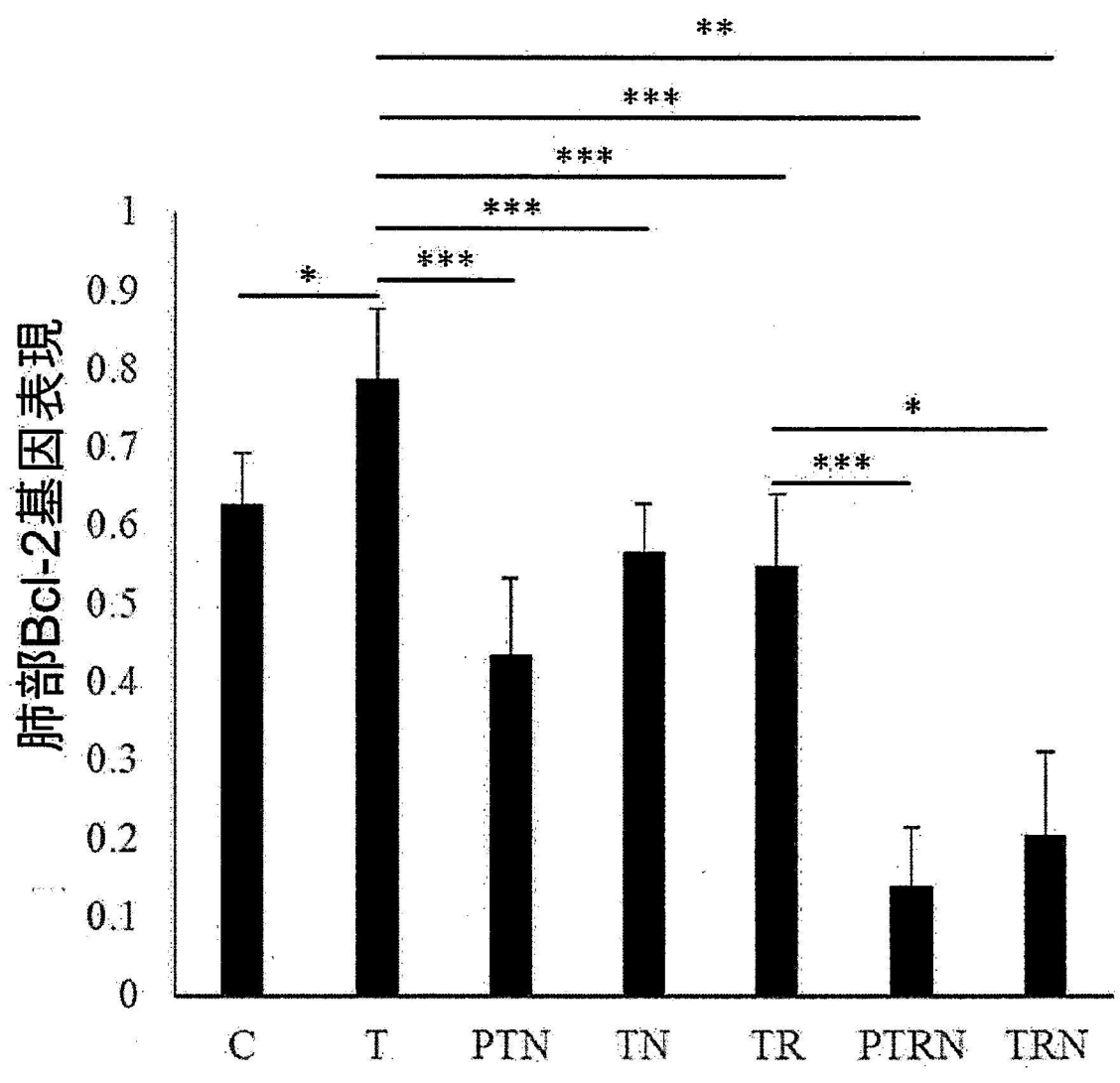


圖 18E

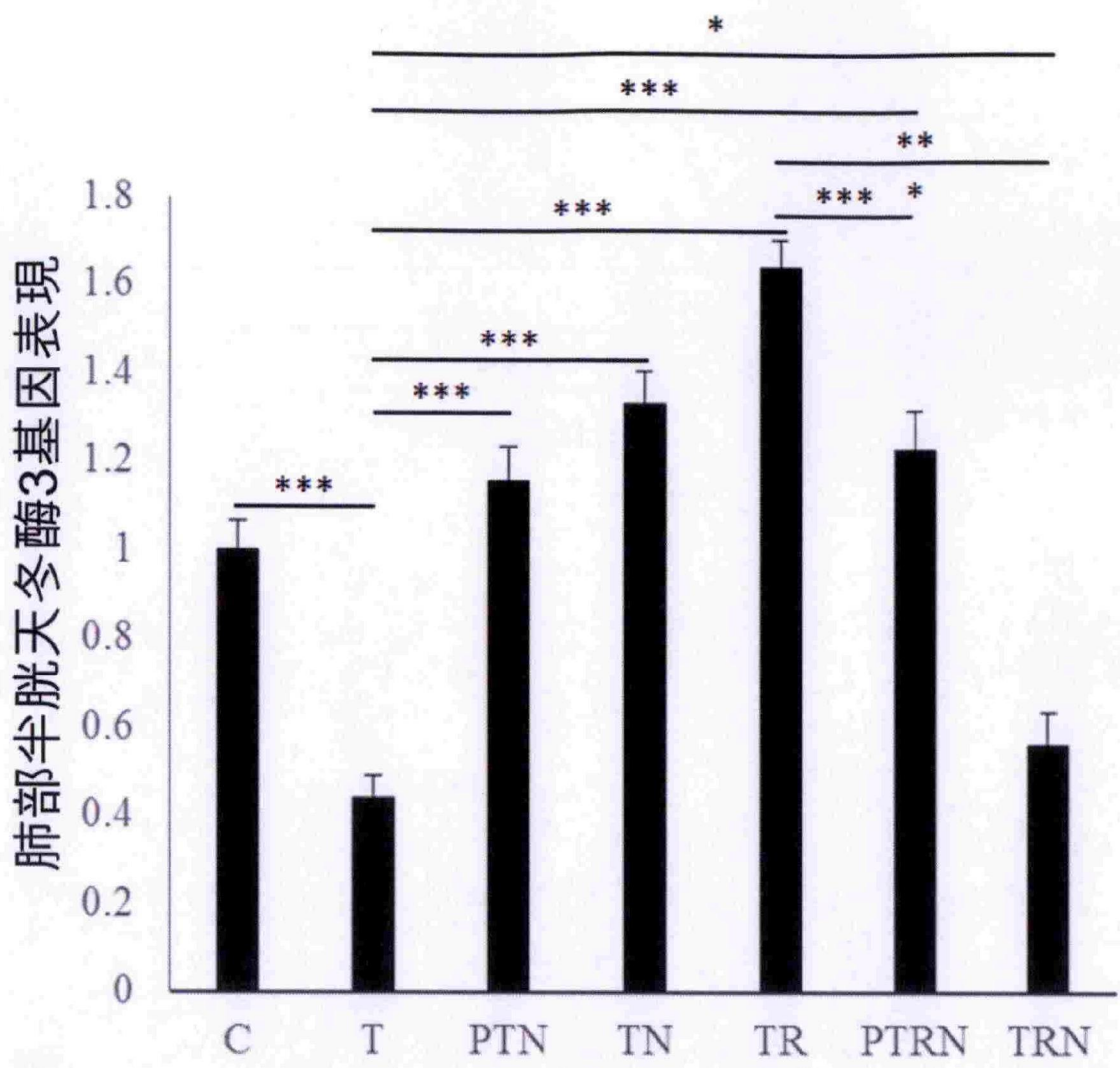


圖 18F

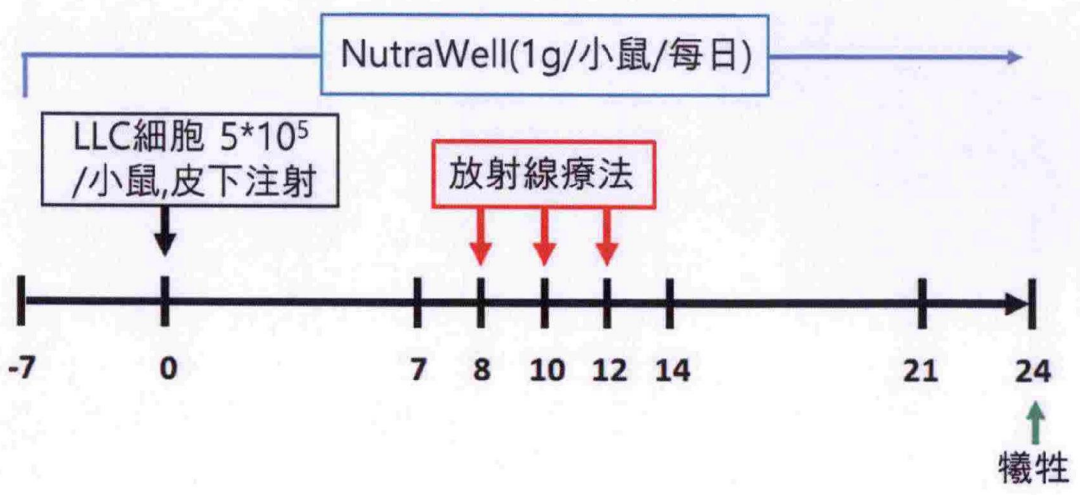


圖 19A

			犧牲(第24天)
1	C	控制組	N=6
2	T	腫瘤	N=6
3	TN	腫瘤+NutraWell	N=6
4	TR	腫瘤+放射線療法X3	N=6
5	TRN	腫瘤+放射線療法X3+NutraWell	N=6

圖 19B

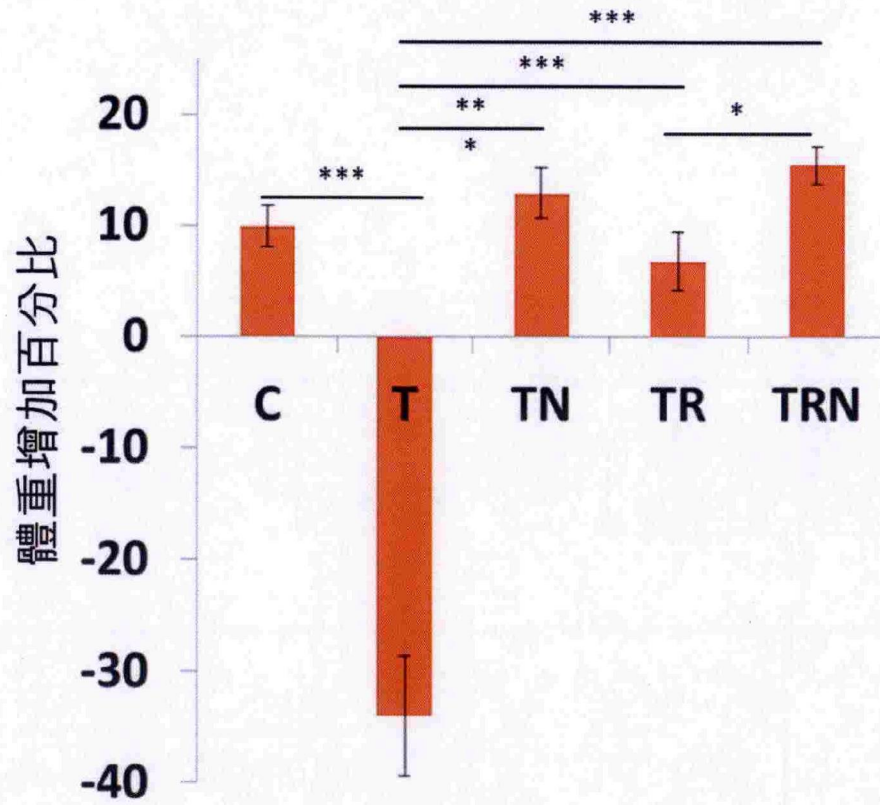


圖 20A

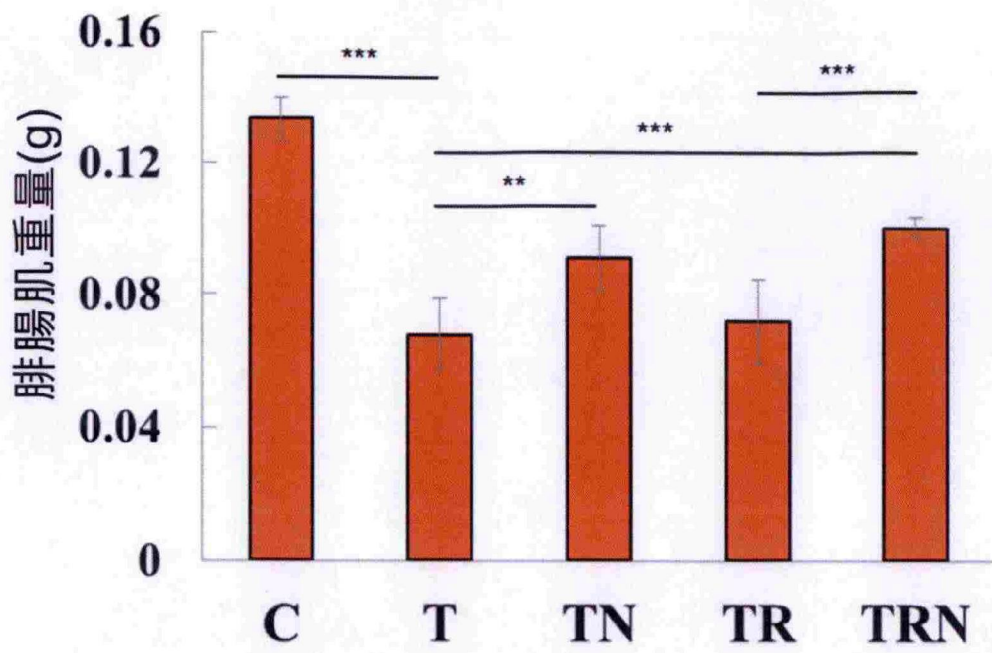


圖 20B

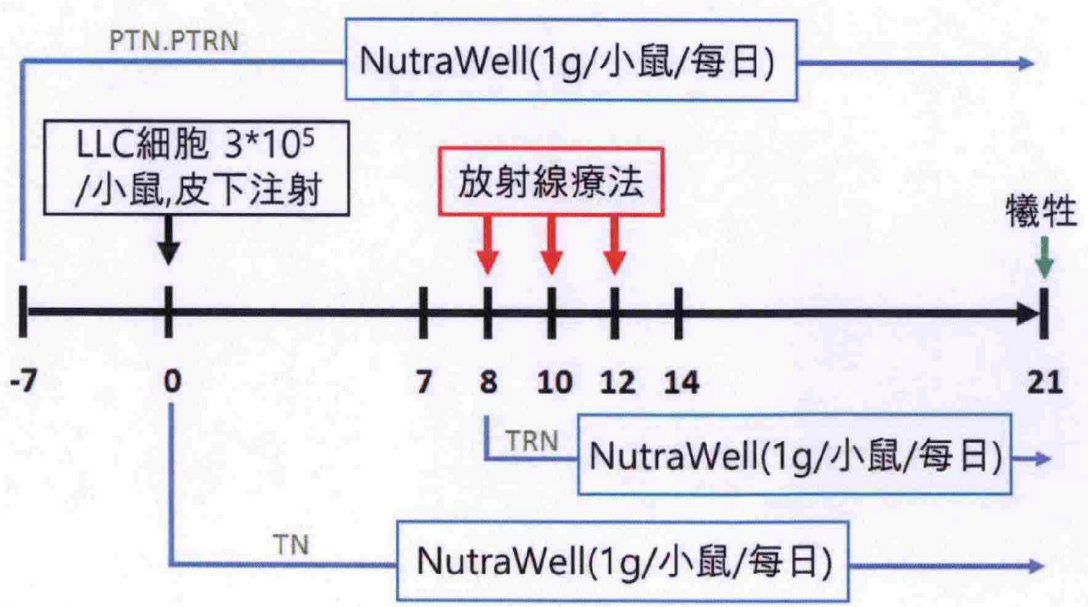


圖 21A

			犧牲 (第21天)
1	C	控制組	N=6
2	T	腫瘤	N=6
3	PTN	腫瘤+NutraWell(第-7天開始)	N=6
4	TN	腫瘤+NutraWell(第0天開始)	N=6
5	TR	腫瘤+放射線療法(3葛雷X3)	N=6
6	PTRN	腫瘤+放射線療法(3葛雷X3)+NutraWell(第-7天開始)	N=6
7	TRN	腫瘤+放射線療法(3葛雷X3)+NutraWell(第8天開始)	N=6

圖 21B

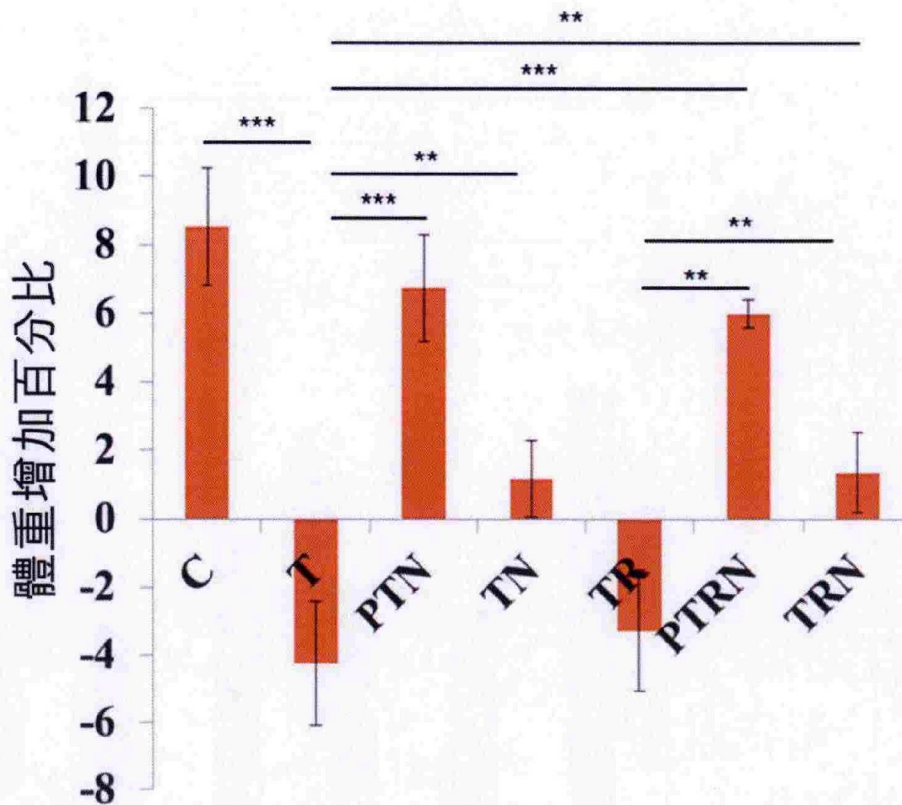


圖 22

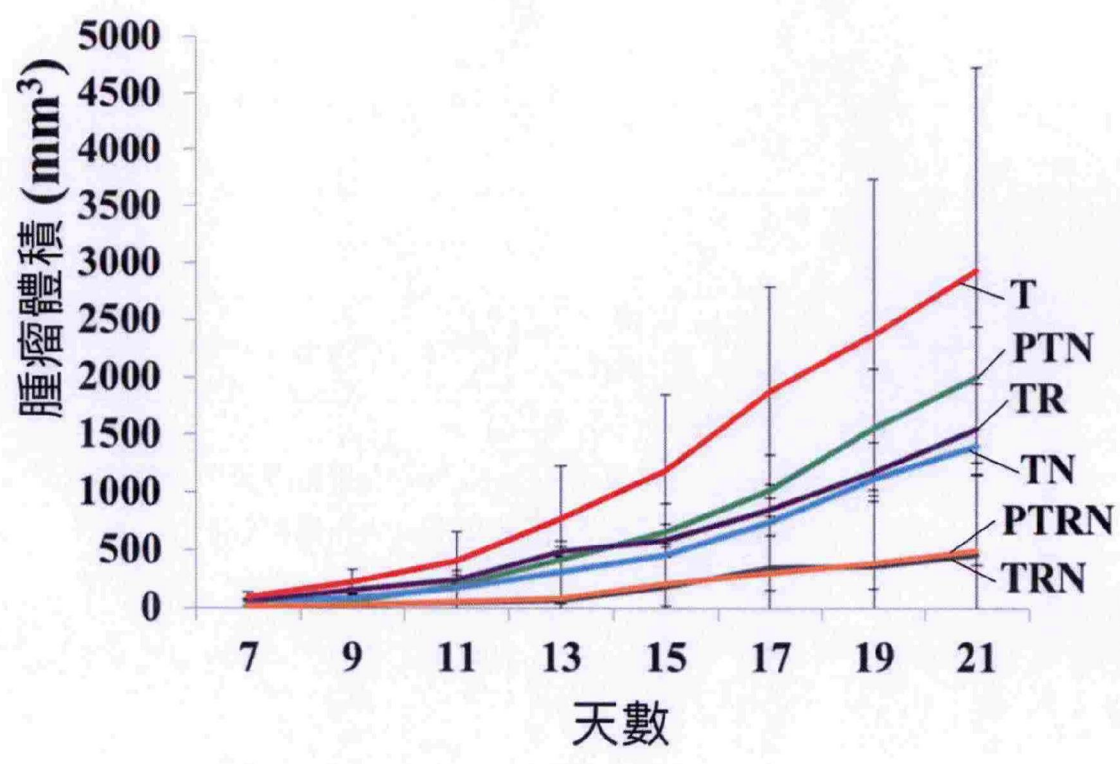


圖 23

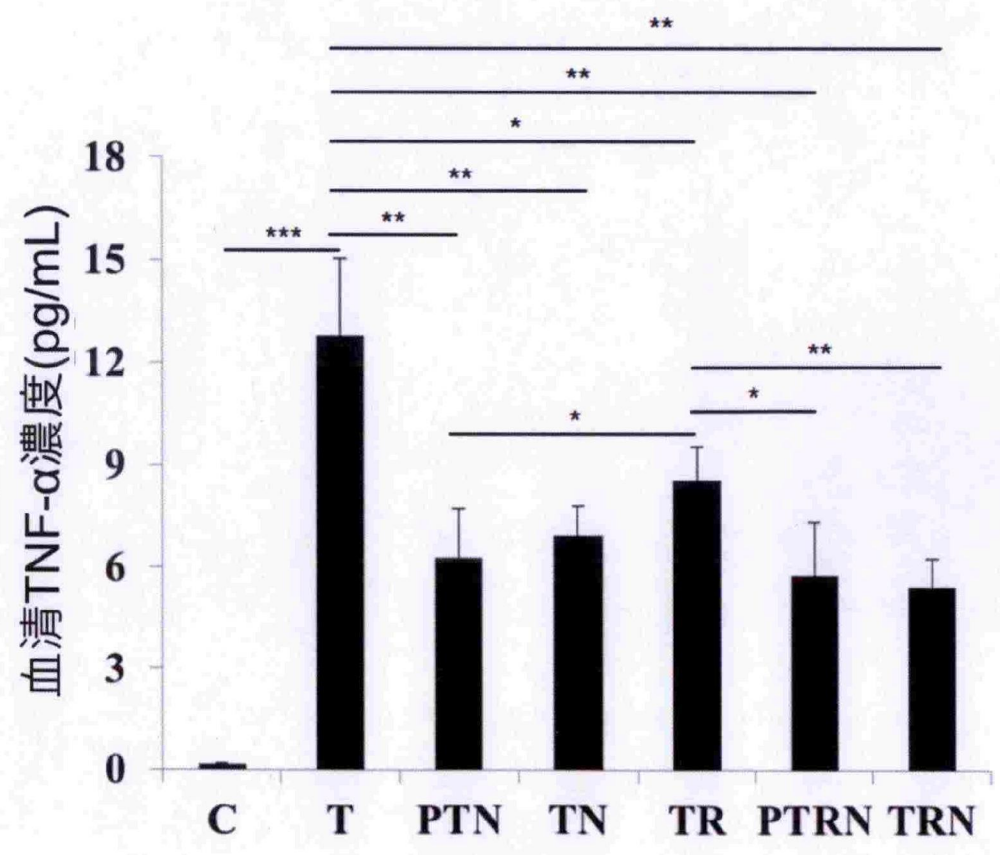


圖 24A

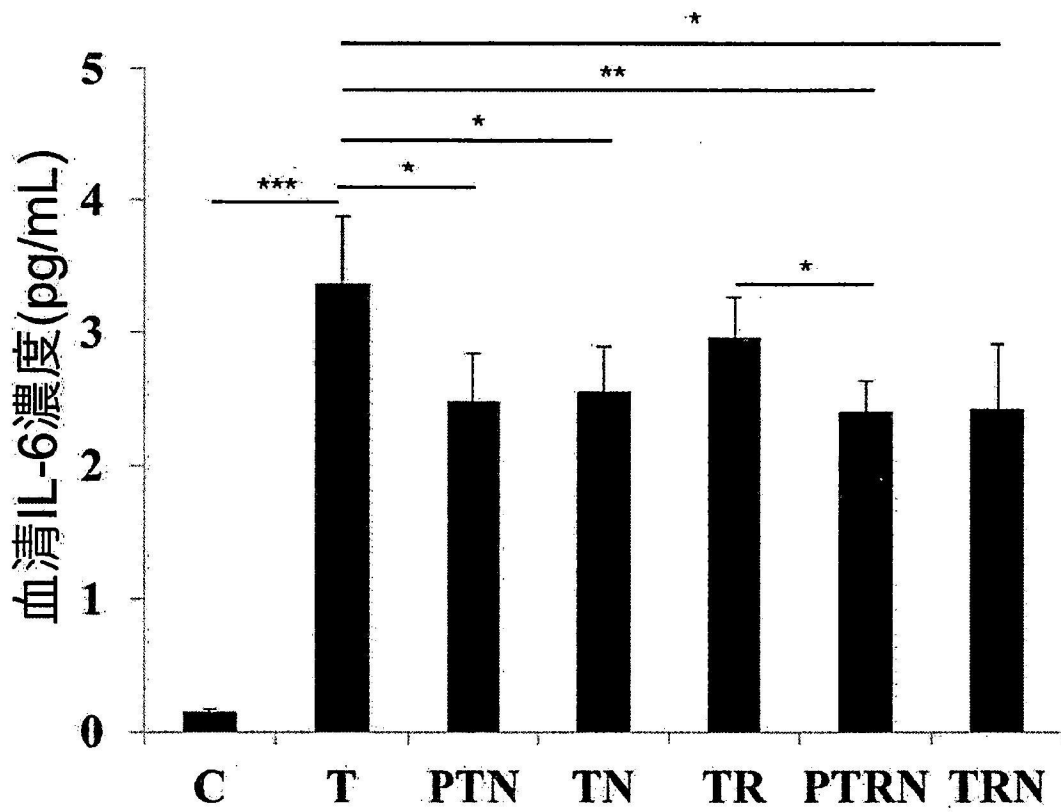


圖 24B