

# 偏頭痛患者血中及細胞內鎂濃度的研究

柯麗櫻<sup>1,2\*</sup> 柯萬盛<sup>3</sup>

弘光科技大學 營養醫學研究所<sup>1</sup>

光田醫療社團法人光田綜合醫院 神經科<sup>2</sup>；內科部<sup>3</sup>

## 摘要

頭痛是醫院門診中最常聽到的症狀之一，偏頭痛更是頭痛中嚴重度最高且最常見的類型。臺灣地區一年約有一百五十萬人發作偏頭痛 (1)，其中又以女性最受偏頭痛困擾，約占女性人口的15% (1)。不僅造成身體不適，也會干擾工作，影響日常生活。偏頭痛和遺傳有關：父母兩人都有偏頭痛，則遺傳比率提高 (1)。女性偏頭痛可能與每月荷爾蒙變化有關 (1,2)。另外，某些外在因素可能引起偏頭痛發作：睡眠、飲食（乳酪、含咖啡因飲品、巧克力、柑橘類、味精及人工甘味、人工香料、吃太多或太少）、酒、壓力或情緒、藥物等 (1,3)。偏頭痛是依據 International Headache Society (IHS) classification ICHD - II來診斷及分類的。早先的觀念認為偏頭痛是單純血管性疾病，最近十多年的研究卻發現偏頭痛來自大腦神經元過度興奮 (3,4)。其中，鎂離子扮演一定程度的角色 (2,3,4,5)。偏頭痛的病人，自由型鎂離子濃度偏低，鈣離子/鎂離子濃度比升高 (2)，水解腺嘌呤核苷三磷酸 (ATP) 釋放出的自由能也減少 (6)。有研究使用口服高劑量的Mg lactate去評估偏頭痛病人體內鎂離子缺乏的狀況 (7)。至於補充鎂是否能有效預防或治療的效果呢？2008年有人發表口服鎂 (Mg citrate) 和針劑使用 (Mg sulfate) 有減少發作頻率及嚴重度的效果 (8)。

**關鍵字：**偏頭痛，鎂離子，水解腺嘌呤核苷三磷酸

\* 通訊作者

收件日期：2009年2月20日；接受日期：2009年3月13日

## 頭痛分類

頭痛的診斷及分類是依據國際頭痛學會的分類 (International Headache Society (IHS) classification ICHD-II): 1.原發性頭痛 (Part I: primary headache), 2.次發性頭痛 (Part II: secondary headache), 3.頭頸部神經痛及其他顏面痛 (Part III: cranial neuralgias central and primary facial pain and other headaches);其中原發性頭痛又分為四類: 偏頭痛 (Migraine), 肌肉緊張型頭痛 (Tension-type headache), 叢發型頭痛及三叉自主神經型頭痛 (Cluster headache and other trigeminal autonomic cephalalgias), 其他 (Other primary headache)。偏頭痛可再細分為典型偏頭痛 (migraine with aura), 一般偏頭痛 (migraine without aura) 等。

## 偏頭痛的病生理學

早先的觀念認為偏頭痛是單純血管性疾病, 最近十多年的研究卻有新的見解。其中, Marcelo在2002年及G.Bussone在2004年都曾對偏頭痛的病生理學提出看法。他們認為偏頭痛的生理變化來自大腦, 主要是腦中樞神經元有過度興奮的現象 (3,4,9)。其一連串變化包括: 大腦皮質活化興奮造成腦幹活化興奮進而活化三叉血管上行及下行徑路 (trigemino-vascular pathway) 而引發腦膜周邊血管擴張及神經炎。大腦皮質過度活化興奮的原因包括: 鎂離子濃度太低, 粒線體功能異常, 鈣離子通道病變 (P/Q type calcium channelopathy), 鈉鉀離子通道的問題 (Na/K pump) 等 (3,4)。在這當中, 鎂離子扮演一定程度的角色。鎂在大腦皮質的缺乏, 和鈣離子通道引起皮質傳遞壓抑作用 (cortical spreading depression), 被視為是偏頭痛預兆的元兇 (3,4,9)。

## 鎂在生物學上的角色

食物中鎂含量最多的食物首推海帶等海藻類食品, 另外堅果類食品含量也很豐富; 綠色蔬菜富含葉綠素, 也是鎂的良好來源 (10)。由於現代人傾向西式飲食和肉食, 漸有鎂不足的現象。此外, 腎小管酸中毒、腹瀉、哺乳、流汗、大量飲酒、使用利尿劑、嚴重壓力等都會造成鎂流失 (11)。

低血鎂約占住院患者10%。慢性缺鎂, 會引起手腳顫抖、疲憊感、頭暈、精神焦慮、高血壓、心臟病等毛病 (11)。

成年人鎂的存量約為24克 (相當於1莫耳), 絕大部份存在於骨骼和軟組織中, 血漿中的含量只有0.3% (11)。細胞內的鎂濃度與生理狀態相關性較高, 卻無法由一般抽血報告得知。比較精準的檢驗是鎂負荷實驗 (Mg load test)、肌肉切片 (muscle biopsy)、骨骼切片 (bone biopsy) (5,7)。

鎂在生物學上的角色, 包括影響 NMDA receptor, 學習和記憶的參與, 心血管疾病, 疼痛和頭痛的角色, ATP能量的傳遞等 (Figure 1) (9,12)。

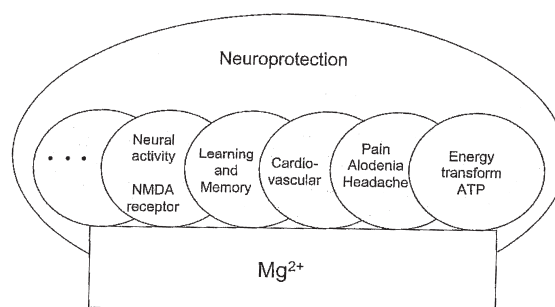


Fig1.Role of magnesium in the biological system.( Jean Durlach, Hirotoishi Morii, New Perspectives in Magnesium Research, Nutrition and Health.)



## 偏頭痛與鎂濃度的關係

Massotta G等人在1999年曾發表文章，利用缺氧性肌電圖試驗 (EMG ischemic test)，得知紅血球和單核球胞內鎂離子，在偏頭痛患者，有顯著降低，而肌肉緊張型頭痛患者和健康者則無此現象 (5)。而根據Alexander 2002年的研究，月經期偏頭痛 (menstrual migraine) 病人血液中自由型 (free form) 鎂離子濃度偏低，鈣離子/鎂離子濃度比則升高。總量鎂和自由型鈣離子濃度則不受影響 (2)。2001年Raffaele Lodi等人發表的研究指出，偏頭痛及叢發型偏頭痛的病人，不但其細胞內自由型鎂離子濃度較低，水解ATP所釋放出的自由能也減少 (6)。

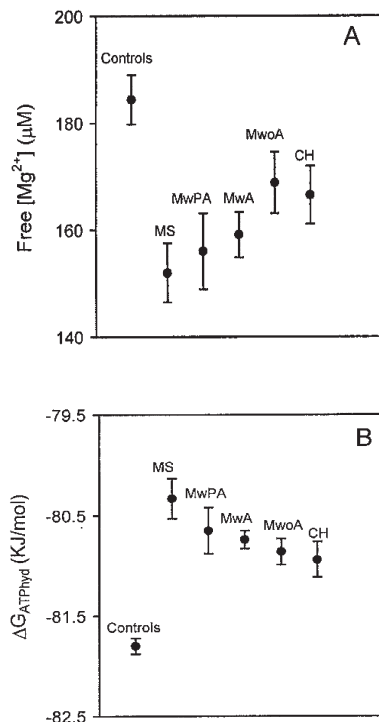


Fig 2.(Raffaele Lodi, Deficient Energy Metabolism Is Associated with Low Free Magnesium in The Brains of Patients with Migraine and Cluster Headache, from *Brain Research Bulletin* 2001; p.437~441.)

以偏頭痛病人再細分為中風合併症 (MS: migraine stroke)、有長時預兆的偏頭痛 (MwPA: migraine with prolonged aura)、有典型預兆的偏頭痛或基底動脈偏頭痛 (MwA: migraine with typical aura or basilar migraine)、無預兆的偏頭痛 (MwoA: migraine without aura)、叢發型偏頭痛 (CH: cluster headache)。臨床上愈嚴重的類別，則細胞內自由型鎂離子濃度更低，水解ATP所釋放出的自由能也更少 (Figure 2)。Anita Trauninger在2002年的研究，大膽使用口服高劑量的Mg lactate 3000mg試驗，去評估偏頭痛病人體內鎂離子缺乏的狀況。經過高劑量鎂負荷試驗，血漿中鎂濃度及24小時尿中鎂的排泄量，在偏頭痛病人與健康者的差異拉的更大 (7)。

## 利用鎂治療偏頭痛

既然偏頭痛病人體內呈現鎂離子缺乏的情形，補充鎂是否能預防或治療的效果呢？Koseoglu E等人在2008年發表論文指出，口服Mg citrate 600mg/day有減少發作頻率及嚴重度的效果 (8)；至於急性發作中使用靜脈注射 Mg sulfate，已有多篇論文提及，安全性則期待更進一步的研究。

## 參考文獻

1. 臺灣頭痛學會衛教手冊。
2. Alexander, Serum Ionized Magnesium Levels and Serum Ionized Calcium/Ionized Magnesium Ratios in Women With Menstrual Migraine, from *Headache* 2002; 242~248.
3. Marcelo, New Migraine Preventive Options: an Update with Pathophysiological Considerations, from *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. S .Paulo* 2002;293~298.

4. G. Bussone, Pathophysiology of Migraine, *Neurol Sci* 2004; 239~241.
5. Massotta G, Intracellular Mg<sup>++</sup> Concentration and Electro-myographical Ischemic Test in Juvenile Headache, from *Cephalgia* 1999; 802~809.
6. Raffaele Lodi, Deficient Energy Metabolism Is Associated with Low Free Magnesium in The Brains of Patients with Migraine and Cluster Headache, from *Brain Research Bulletin* 2001; 437~441.
7. Anita Trauninger, MD etc, Oral Magnesium Load Test in Patients with Migraine, Departments of Neurology and Clinical Chemistry, University of Pecs, Hungary, from *Headache* 2002; 114~119.
8. Koseoglu E, The Effects of Mg Prophylaxis in Migraine without Aura, From *Magnesium Research*, 2008; 101~108.
9. Eduardo E., *Basic Neurosciences with Clinical application*, p.281~283, p.1013.
10. 服部幸應，家庭健康美食16;29~30，啓思文化。
11. Aminoff, *Neurology and General Medicine* 3<sup>th</sup> edition, 312~313.
12. Jean Durlach, Hirotoishi Morii, *New Perspectives in Magnesium Research, Nutrition and Health*.

# Study of Serum and Intracellular Levels of Magnesium in Migraine Headache Patients

Li-Yin Ko<sup>1,2\*</sup> and Wang-Sheng Ko<sup>3</sup>

*Research Institute of Nutrition Medicine, Hungkuang University<sup>1</sup>, Taichung, Taiwan ;*

*Department of Neurology<sup>2</sup> and Internal Medicine<sup>3</sup>, Kuan-Tien General Hospital, Taichung, Taiwan*

## Abstract

Headache is one of the most common complaint of OPD in general hospital. In those different types of headache, migraine is the most severe and common one. Around 1,500,000 people were suffered from migraine annually in Taiwan (1). Female is more predominant and 15% of women are bothered by migraine (1). They have problems in sickness, working disability, and poor daily life quality. Migraine is associated with genetics: if both parents have migraine, the offsprings have higher incidence to get migraine (1). Menstrual hormone change may have relationship with female migraineurs (1,2). Besides, the external factors may induce attacks: sleep disturbance, diet (cheese, caffeine drinks, chocolate, oranges (citrus), gourmet powder and artificial sweetener, and artificial perfume, overeating or inadequate diet), alcohol, stress or mood, and drugs (1,3). The classification and differential diagnosis are according to International Headache Society (IHS) classification ICHD-II. The initial concept is only the vascular insult induces migraine, but the recent developments reveal the origin of migraine is from the cortical neurons over-excitability (3,4). We think magnesium may play a role (2,3,4,5). In one study, the free form Mg level is lower and the ratio of Ca/Mg is higher in the migraineurs (2). The free energy from hydrolysis of ATP is less also (6). There is one study of oral loading Mg lactate to evaluate the deficiency of Mg in migraineurs (7). How about the supplement of magnesium to prevent or to treat migraine? In 2008, there are several reports suggest oral Mg citrate and IV Mg sulfate for reducing the frequencies and severities of migraine (8).

**Key Words:** migraine, magnesium, Adenosine triphosphate(ATP)hydrolysis.

---

\* Corresponding author

Received : 20 Feb 2009 ; Accepted : 13 Mar 2009



# 冬蟲夏草複方輔助治療慢性C型肝炎 之血中硒含量及氧化壓力之研究

柯萬盛<sup>1\*</sup> 郭志宏<sup>2</sup>

光田醫療社團法人光田綜合醫院 內科部<sup>1</sup>；

弘光科技大學 營養醫學研究所<sup>2</sup>

## 摘要

目的：先前研究我們發現 C 型肝炎患者，其血液中礦物質硒 (Selenium, Se)之濃度，較對照組有明顯減低，且與 HCV-RNA 病毒量呈明顯負相關性。另外，我們也觀察到患者接受干擾素與 Ribavirin 併用治療，在治療第一個月其血硒含量較治療前為低。因此，補充冬蟲夏草複方是否可以改善病人硒缺乏，故進行此研究。

方法：本研究收集了12位慢性 C 型肝炎患者及 8 位正常人，患者於治療期間接受短效型干擾素/ribavirin 併用冬蟲夏草複方，分別在治療前、治療期間的第三個月與第六個月，檢測病毒數清除率，氧化壓力與血中硒的濃度變化。

結果：結果發現患者其血硒濃度於治療前明顯低於對照組 ( $p < 0.05$ )，氧化壓力 (oxidative stress) 則顯著較高。然而，在治療期間第 3 與第 6 個月的血硒濃度，明顯較治療前高。未檢測出 HCV 病毒數患者的血硒濃度，顯著高於 HCV 被檢測出者。氧化壓力於第3個月達到最高，第6個月比治療前低。

結論：冬蟲夏草複方的輔助治療可使患者血硒含量明顯上升，抑制病毒的複製，進而有效增加病毒的清除及降低氧化壓力。因為冬蟲夏草複方富含硒，推測患者血硒濃度上升與服用冬蟲夏草複方有關，但真正的原因可能需要進行大型雙盲隨機研究。

關鍵字：慢性 C 型肝炎，硒，冬蟲夏草複方

\* 通訊作者

收件日期：2009年1月5日；接受日期：2009年2月4日

## 前言

C型肝炎在許多國家是一常發生的慢性病毒肝炎，患者會發展成肝硬化、肝衰竭、與肝細胞癌 (1,2)。目前已被接受的 C型肝炎傳統治療方式是注射干擾素 (interferon, IFN) 合併服用抗病毒藥物 ribavirin，然而其治癒率僅約為 30~50% (3)。因此，在臨床上尋求提高治癒率的輔助方法，一直是大家所重視的。

目前許多醫療模式與抗病毒的複雜機制都處於試驗及假說階段 (4)，對於那些復發者 (relapser) 或無反應者 (nonresponder)，仍無法找出真正原因。近來報告指出，病毒型肝炎患者的營養狀態可能與抗病毒、免疫能力或氧化壓力有關 (5)。

相關文獻指出，補充鋅 (zinc) 搭配 IFN 治療，可以明顯降低血清中的 HCV-RNA 含量 (6,7)。患者血漿中硒與 Se-dependent GSH peroxidase 均明顯較對照組低 (8)。此外，抗氧化物質 (glutathione, vitamin C, E, Se) 的降低，使得肝炎更易惡化 (9)。對於 IFN/ribavirin 無反應者，其尿液中一氧化氮 (nitric oxide, NO) 含量與血液中總抗氧化能力指標均明顯較有病毒反應者來的低 (10)。本實驗室研究發現，冬蟲夏草複方具有降低氧化壓力、抗病毒與護肝功能，對於提高 C型肝炎的持續性病毒反應者 (sustained virus response, SVR)，有加成作用，約增加 20%。因此，冬蟲夏草輔助治療，應視為改善 SVR 的一個好方法。先前研究亦發現，患者治療前血液中硒濃度明顯較低，當硒濃度愈低，HCV-RNA loads 愈高 (11)。顯示治療期間併用冬蟲夏草可能改善了患者硒相關的營養狀態，進而增加抗氧化壓力、免疫能力及抗病毒作用。

因此，本文探討 HCV 肝炎患者，在治療前、治療之第 3 月及第 6 個月結束時的 HCV-RNA 濃度、血漿中 Se 濃度，glutathione

peroxidase (GPX)、glutathione reductase (GR) 及 Superoxide dismutase (SOD) 活性等之變化與其相關性。

## 材料與方法

### 一、病患收集

收集 12 位接受 C型肝炎治療的門診患者與 8 位健康受試者，患者來源以竹南、後龍、通霄、苑裡、大甲、清水、沙鹿、后里及彰化為主。患者篩選條件是血清中轉胺酶活性超過正常值且出現 HCV-RNA 陽性者，尚未進行治療者。此外，經腹部超音波判定無肝硬化與肝癌者、或酒精性肝炎，及無腎功能異常者。

分別紀錄患者的性別與年齡，患者在治療前、治療之第 3 個月及第 6 個月結束後，分別抽血並收集血液樣本。此外，患者接受常規的干擾素/ribavirin 與冬蟲夏草複方 (3.9 g/day) 的合併治療，治療時間共 12 個月。短效干擾素是使用 alpha-interferon-2a (3 MU，一週施打三次)，ribavirin 是每日 1000-1200 mg，時間為 6 個月。配合門診，參與該計劃的對象，均簽署受試者同意書。參與本次實驗者均能夠了解實驗目的與其血液樣品將用來分析的項目。

### 二、分析項目

HCV-RNA 定量反應：利用商業組套進行 RNA 的萃取 (QIA- amp viral RNA kit from Qiagen Inc.) (11)，使用 Amplicor (Roche Molecular Diagnostics) 進行反應並以 copies of RNA/mL log 值來表示。HCV-RNA 檢測的極限是 100 copies/mL。

血中硒 (Se) 濃度測定：血清及紅血球樣品經濕式酸分解後，使其中的有機硒轉變成無機硒後，再以稀酸為還原劑，將六價硒還原成四價硒。利用 2,3-diaminonaph-thalene (DAN) 將其螯合成 Se-DAN 之錯合物，最後利用環己烷萃取





Se-DAN 錯合物進行螢光分析。

脂質過氧化產物(malondialdehyde,MDA) 分析：將 RBC 與 PBS and 50mM BHT 先行混合，加入 30% TCA 溶液後進行震盪並置在冰浴上，經離心後取出上層液，在沸水浴中反應 50 分鐘後，加入EDTA (0.1M) + 1% TBA (in 0.05 N NaOH) 終止反應。最後在 532 nm 下測量其吸光值。

穀胱甘肽過氧化酶 (Glutathione peroxidase,GPX)：血漿及紅血球的 SeGPX 以 glutathione 為還原當量來源，將過氧化物質 t-butyl-hydroperoxide 還原成醇類。反應產生的 GSSG 經 glutathione reductase 催化及 NADPH 的消耗還原為 GSH。測定每單位時間 NADPH 氧化成 NADP 的速率 (340 nm) 得知 SeGPX 活性。GSH reductase：利用系統之磷酸緩衝溶液所含的 GSSG、NADPH 與肝臟上清液中原本所含的 glutathione reductase 作用，在 340 nm 下測量二分鐘內 NADPH 的降低速率。超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase,SOD) 是利用 RNASODkits(Randox,San Diego) 測定，測定值是以units/g Hgb表示，一單位SOD代表造成50%抑制p-iodonitrotetrazolium reduction之量，測定量越低代表有高的SOD活性。

### 三、統計分析

實驗結果之數據以平均值 ± 標準誤差 (Mean ± SEM) 表示。以 Leven's 同質性考驗、pair t-test、變方分析 (Analysis of Variance, ANOVA) 進行驗證並以鄧肯氏多變域測驗 (Duncan's Multiple Range Test) 事後比較測驗 ( $p < 0.05$ )。此外，並以多重迴歸分析 (multiple regression analysis) 分析相關指標之相關性。

## 結果與討論

文獻指出，微量元素硒缺乏，可能加速肝病

變之嚴重性 (12)，亦與組織的氧化壓力增加有關 (13,14)。Look (15) 指出，同時感染 HCV 及 HIV 患者，其血清硒濃度明顯較單獨感染HIV 低。本研究亦比較治療前與健康受試者的血硒含量，HCV 感染患者其血液中的硒濃度明顯較對照組低 (表一,  $p < 0.05$ )。此外，在治療期間各個時間點的血硒含量，有明顯增加的現象。顯示治療期間，冬蟲夏草併用之患者其血液中硒濃度顯著較治療前增加。

Zhang 等人 (16) 指出，包括HIV-1, HCV, Coxsackie's virus B3, 與 HIV病毒的RNA，利用線性迴歸比較，發現治療前其血硒濃度與病毒數呈明顯的負相關性。Ko 等人 (11) 指出，血清硒含量高時其病毒數比血硒濃度較低的患者為低。顯示感染 HCV 患者的硒狀態，可能影響日後治療過程對病毒的清除率。本實驗室研究發現，併用冬蟲夏草複方可以有效提高患者的持續性病毒清除率約20%。推測病毒清除率與血硒含量可能有密切關係。

硒是 GPX 的輔因子，與氧化還原有關。氧化自由基(Reactive Oxygen Species,ROS)在肝病變的誘發與發展扮演相當重要的角色。ROS 可以誘發細胞素 (cytokines) 的活化與轉譯。一些研究指出，補充硒與鋅可以改善肝炎患者的發炎反應 (17,18)。此外，脂質過氧化產物 (MDA) 濃度與慢性肝炎的嚴重性有關 (19)。本文結果顯示，C 型肝炎患者治療前血漿及紅血球的 MDA 含量均顯著較正常人高。患者的 SOD 與 GR 活性較對照組高，顯示體內需要更多的 SOD 或GR 來清除自由基。此外，治療前的 GPX 活性較正常人低，顯示氧化壓力明顯較高 (表二)。

C型肝炎患者紅血球 SOD與 GR 活性在治療第三個月較治療前高 (表三)。然而，患者 SOD 與 GR 活性在治療第 6 個月時則比治療前低。在治療第 3 月的 GPX 活性較治療前低，但在治療第 6 個月時其活性則顯著比治療前及治

療第 3 月時高。推測在治療過程中，宿主體內為清洗 HCV 病毒引發體內之氧化壓力（表三）及細胞素 (cytokines) 分泌有關。然而，在第六個月時，體內病毒已清除，所以其氧化壓力及細胞素濃度均降低 (10,16)。

患者在治療第 3 個月，有 25% 患者 (3/12) 未檢測出 HCV-RNA 量。然而，有 84 % 的患者 (10/12) 在第 6 個月時未檢測出 HCV 病毒數。在第 6 個月未檢出病毒數患者其血硒濃度 ( $351.25 \pm 17.21$  ng/ml) 顯著較被檢出病毒患者的血硒含量高 ( $298.73 \pm 14.36$  ng/ml,  $p < 0.05$ )。此外，我

們發現如患者治療前的血硒濃度較高時，其治療結束後未被檢測出病毒率亦高。但此部份需收集更多的數據，才能進一步來證明。

綜合以上結果顯示，使用短效干擾素與 Ribavirin 併用冬蟲夏草複方可以有較高的病毒反應率，且維持較高的血硒含量可能具有對抑制 HCV 病毒複製有加成作用。冬蟲夏草輔助治療可以使得患者的血硒含量明顯上升可能是冬蟲夏草複方富含硒，但其真正原因並不清楚，是值得再進一步進行大量雙盲隨機研究。

Table 1. The blood concentrations of selenium (Se) in patients with chronic hepatitis C and healthy controls<sup>1,2</sup>

Group	Se concentration (ng/ml)
Healthy subjects	$355.77 \pm 10.55^d$
pretreatment	$214.80 \pm 17.88^a$
1st month during treatment	$294.47 \pm 10.88^{bc}$
3rd month	$283.92 \pm 19.91^b$
6th month	$325.13 \pm 15.27^c$

<sup>1</sup> Results expressed as mean  $\pm$  SEM

<sup>2</sup> Values in the same column with different superscripts are significantly different ( $p < 0.05$ )

Table 2. The MDA levels, SOD, GR and GPX activities in patients with chronic hepatitis C (before treatment, n=12) and healthy controls (n=8)<sup>1,2</sup>

Groups	Parameters <sup>3</sup>			
	MDA (nmol/g protein)	SOD (U/g Hb)	GR (mU/g Hb)	GPX (nmol/min/mL)
Patients	$0.45 \pm 0.11^a$	$20.34 \pm 0.65^a$	$34.32 \pm 1.98^a$	$31.45 \pm 2.54^b$
Healthy Controls	$0.21 \pm 0.09^b$	$14.87 \pm 0.36^b$	$23.52 \pm 2.01^b$	$45.58 \pm 3.98^a$

<sup>1</sup> Results expressed as mean  $\pm$  SEM

<sup>2</sup> Values in the same column with different superscripts are significantly different ( $p < 0.05$ )

<sup>3</sup> MDA: malonyldialdehyde; SOD: superoxide dismutase; GR: glutathione reductase; GPX: glutathione peroxidase.

Table 3. The activities of SOD and MDA product in patients with chronic hepatitis C before and after 3 and 6 month of therapy<sup>1,2</sup>

	pretreatment	3 month	6 month
SOD (U/g Hb)	20.34 ± 0.65 <sup>b</sup>	24.76 ± 0.55 <sup>c</sup>	15.45 ± 0.36 <sup>a</sup>
GR (mU/min/ml)	33.08 ± 9.73 <sup>a</sup>	47.45 ± 7.70 <sup>a</sup>	25.03 ± 3.31 <sup>b</sup>
GPX (nmol/min/ml)	33.32 ± 10.20 <sup>a</sup>	23.90 ± 9.17 <sup>a</sup>	40.14 ± 7.50 <sup>b</sup>
MDA (umol/ml)	0.48 ± 0.09 <sup>b</sup>	0.61 ± 0.07 <sup>c</sup>	0.32 ± 0.03 <sup>a</sup>

<sup>1</sup> Results expressed as mean ± SEM

<sup>2</sup> Values with different superscripts were significantly different. ( $p < 0.05$ )

### 參考文獻

1. Shiratori Y, Shiina S, Imamura M, et al. Characteristic difference of hepatocellular carcinoma between hepatitis B- and C-viral infection in Japan. *Hepatology* 1995;22:1027-1033
2. Chrisite JM, Chapel H, Chapman R w, Rosenberg KP. Immune selection and genetic sequence variation in core and envelope regions of hepatitis C virus. *Hepatology* 1999;30:1037-44
3. Hoofnagle JH. Management of hepatitis C : current and future perspectives. *J Hepathol* 1999;31:264-268
4. Cerny A, Chisari FV. Pathogenesis of chronic hepatitis C: immunological features of hepatic injury and viral persistence. *Hepatology* 1999;30: 595-601
5. Pak SG, Nikitin EV. Ststua of the processes of free-radical oxidation and the antioxidation system in patients with a severe course of hepatitis B. *Klin Med* 1991;69:54-57
6. Nagamine T, Takagi H, Takayama H, et al .Preliminary study of combination therapy with interferon-alpha and zinc in chronic hepatitis C patients with genotype 1b. *Biol Trace ElemRes* 2000;75:53-63
7. Takagi H, Nagamine T, Abe T, et al .Zinc supplementation enhances the response to interferon therapy in patients with chronic hepatitis C . *J Viral Hepat* 2001;8:367-371
8. Czuczejko J, Zachara BA, Staubach-Topczewska E ,Halota w, Kedziora J. Selenium ,glutathione and glutathione peroxidase in blood of patients with chronic liver disease. *Acta Biochim Pol* 2003; 50:1147-1154.
9. Loguercio C, Federico A. Oxidative stress in viral and alcoholic hepatitis . *Free Radic Biol Med* 2003;34:1-10
10. Stanzial AM, Benoni G, Cuzzolin L, et al.

- Urinary nitrite/nitrate concentrations and total antioxidant capacity in patients with chronic hepatitis C in therapy with interferon and ribavirin. *J Chemother* 2003;15:584-590
11. Ko WS, Guo CH, Yeh Mset al. Blood Micronutrients, Oxidative Stress, and Viral Loads in Patients with Chronic Hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2005;11:4697-702
  12. Buck WB, Ewan RC. Toxicology and adverse effects of mineral imbalance. *Clin Toxicol* 1973;6(3):459-85
  13. Halliwell B, Gutteridge JMC. Role of free radical and catalytic metal ions in human disease: an overview. *Methods Enzymol* 1990;186:1-85
  14. Peterhans E. Reactive oxygen species and nitric oxide in viral disease. *Biol Trace Elem Res* 1997;56:107-116
  15. Look MP, Rockstroh JK, Rao GS, et al. Serum selenium, plasma glutathione (GSH) and erythrocyte glutathione peroxidase (GSH-Px)- levels in asymptomatic versus symptomatic human immunodeficiency virus-1 (HIV-1)-infection. *Eur J Clin Nutr* 1997;51:266-272
  16. Zhang W, Ramanathan CS, Nadimpalli RG, et al. Selenium-dependent glutathione peroxidase modules encoded by RNA viruses. *Biol Trace Elem Res* 1999;70:97-116
  17. Sartori M, Andorno S, Rigamonti C, Boldorini R. Chronic hepatitis C treated with phlebotomy alone: biochemical and histological outcome. *Dig Liver Dis* 2001;33:157-162
  18. Selimoglu MA, Aydogdu S, Unal F, Yuce G, Yagci RV. Serum zinc status in chronic hepatitis B and its relationship to liver histology and treatment results. *Pediatr Inter* 2001;43:396-399
  19. Cunningham-Rundles S, Ahrn S, Abuav-Nussbaum R, Dnistrian A. Development of immunocompetence: Role of micronutrients and micro-organisms. *Nutr Rev* 2002; 60: S68-S72

# A Study of Blood Selenium Concentration and Oxidative Stress with Supplementation of Cordyceps Compound in Chronic Hepatitis C Patients Treatment

Wang-Sheng Ko<sup>1\*</sup> and Chih-Hung Guo<sup>2</sup>

Department of Internal Medicine, Kuan-Tien General Hospital<sup>1</sup>, Taichung, Taiwan;

Research Institute of Nutrition Medicine<sup>2</sup>, Hungkuang University, Taichung<sup>1</sup>, Taiwan

## Abstract

**Objectives:** Evaluate the effects of Cordyceps compound (TCM-100) Supplement on blood selenium concentration and oxidative stress before, during and end-treatment in chronic hepatitis C patients undergoing interferon (INF) /ribavirin therapy.

**Design and methods:** Twelve subjects were assigned to receive INF- $\alpha$ -2a/ribavirin for 6 months. Eight healthy controls were enrolled in the study. Blood sample were collected at different points including before, during therapy 3th and 6th month for treatment. These samples were analyzed for blood selenium, oxidative stress and viral clearance rate.

**Results:** blood selenium levels were significantly lower in chronic hepatitis C than in healthy controls at pretreatment. The levels of blood selenium became higher at 3th month and 6th month of treatment time. The blood selenium levels in viral clearance patients were higher than those without viral clearance.

**Conclusions:** The Cordyceps compound supplement may be a complementary therapy in chronic hepatitis C patients to increase the serum selenium levels, viral clearance rate and decrease oxidative stress. However, further large-scales randomized study will be need to clarify the effect of Cordyceps compound in chronic hepatitis C patients treated with INF- $\alpha$  and ribavirin.

**Key Words:** chronic hepatitis C, selenium, Cordyceps compound.

---

\* Corresponding author

Received : 5 Jan 2009 ; Accepted : 4 Feb 2009

