



國人健康的新殺手：

談導致國人罹患口腔癌的主因－嚼食檳榔

文・圖／鄭景暉（臨床牙醫學研究所副教授）

這十餘年來，國內嚼食檳榔的人數上升快速，根據估計，在台灣約 200 ~ 280 萬人有嚼食檳榔的習慣。然而嚼食檳榔卻是造成國人罹患口腔黏膜下纖維化、口腔白斑與口腔癌的主因。台灣地區的流行病學研究也發現：同時有抽菸、喝酒與嚼食檳榔的人，罹患口腔癌的危險性是沒有這些嗜好的人的 123 倍。筆者的臨床經驗也發現：目前台大醫院牙科部口腔外科病房的床位也因口腔癌患者的大量增加而一位難求，由於口腔癌若沒有早期發現與治療，預後通常並不好。根據衛生署的統計資料，在 2001 年國人十大癌症死因當中，口腔癌是國人男性癌症死因排名的第五位，死亡人數有 1,436 位。嚼食檳榔確實已經對國人的生命與健康造成重大威脅，而成為台灣本土性的醫療問題。

有鑑於此，本系的韓良俊教授在十幾年前便不畏檳榔販售業者與種植業者的強力反對，大聲疾呼防治國人罹患檳榔癌的急迫性與重要性；並且直接深入社區與學校，由教育一般民眾與年輕學子著手，希望能夠促使國人戒除嚼食檳榔的習慣，然而這個理想目標，未來仍需我們持續的努力才能達成。當時本系剛留學回國的兩位傑出師長郭彥彬教授與江俊斌教授便是在韓教授的鼓勵之下，投入了檳榔癌的防治與研究工作。我非常幸運的能在他們的指導下，參與這方面的研究工作，也因此與「檳榔」結下不解之緣。我們在 1992 ~ 1998 年進行了系列的研究，首先確認了檳

榔嚼塊不同成分（包括檳榔子、老藤、老葉、檳榔生物鹼與多酚）對口腔纖維母細胞的細胞毒性、基因毒性以及細胞生物功能的影響。並初步發現 Glutathione(GSH)以及酯酶(esterase)在檳榔塊成分代謝過程的重要性。而流行病學之研究已發現：嚼食檳榔與牙周炎有關。我們的研究也首先證實：檳榔中的檳榔子成分與檳榔素(Arecoline)會抑制口腔組織的癒合反應，提供嚼檳榔可能加重牙周病之兩篇重要基礎研究論據嚼食檳榔者於接受非手術性與手術性牙周病治療後，組織的癒合較差，這在臨床上很重要，這幾年，探討嚼檳榔與牙周病關聯性的研究也明顯的增加，可見受到相當的迴響。而郭教授與江教授也針對口腔癌與口腔癌前病變組織中，癌基因與抑癌基因的基因突變與表現的變化，進行深入的研究，使我們了解 PCNA、Ras、p53、Cyclin D、p21 等基因於口腔癌化過程的角色，這些結果提供我們對台灣國產檳榔嚼塊致病機轉有更深入的了解。

由於致癌物質在不同物種(Species)、不同組織細胞中的代謝途徑有相當差異；我們在 1997 ~ 2000 年間，建立了動物自行咬食檳榔的動物研究模型（圖 1）以及口腔牙齦表皮細胞的培養，發現餵食檳榔子與檳榔嚼塊的動物，頰黏膜有明顯增生(Hyperplasia)、棘層肥厚(Acanthosis)與過度角化(hyperkeratosis)的現象。細胞毒理學研究亦發現，檳榔子成分之毒性作用較老藤成分強。檳榔萃取成分會誘導口腔表皮細胞的非預定(Unscheduled)DNA



圖 1 田鼠(Hamster)會自動咬食檳榔子(左圖)，經咬食後會剩餘許多檳榔的纖維屑(右圖)。

合成，表示會造成細胞 DNA 的傷害；因此檳榔子成分當與口腔癌之啓始(Initiation)與促進(Promotion)作用有密切關聯。而檳榔成分誘導口腔表皮細胞非預定 DNA 合成與活性氧以及活性中間代謝產物有關。這段期間，韓教授也結合國內檳榔研究方面的精英，開授“檳榔學”的課程，以期培養檳榔防治的基礎研究、流行病學研究、社會教育等多方面的人才。近幾年，我們進一步應用表皮細胞株與口腔纖維母細胞研究發現檳榔子成分與檳榔素會抑制表皮細胞與口腔黏膜纖維母細胞的生長並使細胞週期停滯於 Late-S 與 G2/M phase。這些作用與調控細胞週期蛋白(Cyclin B1, p21, cdc2, cdc25c, weel etc.)表現之改變有關。我們以 CMF-fluorescence 單細胞流式細胞分析發現，檳榔子成分與檳榔素的毒性作用，伴隨著 Glutathione(GSH)量的下降。表示細胞中 GSH 量的下降於檳榔毒性作用過程中扮演重要之角色。我們以 DCF-fluorescence 單細胞流式細胞之分析發現，檳榔子成分的毒性作用，伴隨著細胞中活性氧的增加，表示確實有氧化壓力的存在。因此檳榔成分可誘導細胞週期停滯、細胞中 GSH 降低以及細胞氧化傷害而導致口腔黏膜細胞之異常應與口腔癌與口腔黏膜下纖維化有關。

其次，口腔癌與口腔黏膜下纖維化症之組織切片可發現許多發炎細胞之浸潤，而異常的發炎與

癌症之生成有密切關聯；表皮細胞釋出的發炎介質如 Prostaglandin (PGs)等已被發現與組織發炎以及癌化有關，已有許多的研究嘗試應用發炎的抑制劑如 NSAID 等來進行大腸癌等癌症的預防與治療；我們也發現，以檳榔子成分處理口腔表皮細胞可刺激 PGE_2 與 Prostacyclin 之產生，TNF- α 與 IL-6 產量與基因表現也增加；這些發炎介質的產生可能是造成口腔癌與口腔黏膜下纖維化症之組織切片上均可發現許多發炎細胞之浸潤之主因。檳榔子萃取成分會刺激第二型環氧酶(Cyclooxygenase-2, COX-2)基因的表現；而 PGE_2 與 IL-6 之誘導作用與 MEK/ERK 活化有關。由於頭頸部腫瘤組織 COX-2、IL-6 有明顯增加，因此檳榔子成分刺激口腔表皮細胞 COX-2、IL-6 之表現當於致癌機制中扮演重要之角色。但是 aspirin 與 indomethacin, U0126、Anti-IL-6 與 Anti-TNF- α 的中和抗體並無法抑制檳榔子成分對口腔表皮細胞之細胞毒性。表示檳榔子成分之細胞毒性作用與 MEK/ERK、COX、IL-6 等可能無直接的關聯；而表皮細胞經檳榔成分處理後，雖有傷害發生，但仍具有生長潛能，會使檳榔產生的 DNA 傷害於分裂時固定下來產生啓始(initiated)細胞。簡要來說 PGE_2 、IL-6 與 TNF- α 被認為與腫瘤的啓始、促進與轉移有關，而異常之組織發炎也與腫瘤與組織纖維化之產生有關；我們的論文首先以口腔表皮細胞為研究模型，對嚼檳榔導致口



IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans
Volume 85: Betel-quid and areca-nut chewing and some related nitrosamines
Lyon, 11-18 June 2003



圖2 2003年6月世界衛生組織轄下的 International Agency for Research on Cancer (IARC) 於法國里昂召開的檳榔醫學研討會，正式確認不含菸草的檳榔嚼塊亦具有致癌性。

腔黏膜疾病提供了重要的論據，表皮細胞發炎應是嚼檳榔致癌的重要機制之一。

除此之外，嚼食檳榔也被發現與許多全身的疾病如：哮喘(asthma)、肝癌、糖尿病、流產與畸胎、心血管病變等有關，值得所有國人與衛生主管機關特別加以重視。2002年我們的研究即發現：檳榔子成分會刺激血小板的凝集、Thromboxane B_2 (TXB₂) 的產生；這些作用與嚼食檳榔者口腔黏膜病變之進行以及潛在之心血管危害可能有所關聯，因此嚼食檳榔與心血管系統疾病之關係值得進一步深入研究。近日，我們發現檳榔成分亦會活化口腔癌細胞釋放血小板凝集因子 TXB₂，SAS 舌癌細胞株亦可活化血小板，並與檳榔成份有交互作用，可能會影響腫瘤的轉移與長期預後；特別是本部口腔顎面外科李正 喆醫師與郭生興教授的臨床研究也發現：嚼食檳榔會使口腔癌患者之預後變差，此 *in vitro* 的研究結果提供了重要的一種可能的佐證，正深入研究中。而檳榔粗纖維的傷害，亦會使檳榔成份直接引起口腔黏膜

纖維母細胞的收縮，與口腔黏膜下纖維化症有關。異常的纖維母細胞生長與收縮也是嚼檳榔引起口腔黏膜下纖維化症致病的重要機制。

這些多年來的成果提供我們對台灣國產檳榔嚼塊致病機轉有更完整的了解，抗氧化、抗發炎藥品與訊息傳導抑制劑的研發當有助於未來口腔癌的防治。多年前檳榔種植的農民與販賣者曾到立法院抗爭，強調是嚼塊中添加的紅白灰不好，檳榔子是無害的，去年，在世界衛生組織 IARC (法國里昂) 的邀請之下，我與本校公衛學系陳秀熙教授與來自世界各國的專家針對此問題有了多天的密集討論 (圖2)，由於我們能代表台灣參加此次會議，世界各國的研究學者終於了解台灣與印度、孟加拉、斯里蘭卡等國家的檳榔嚼塊組成確實有所不同，台灣的檳榔嚼塊中並沒有菸草，但另外添加了荖藤，因此在該次討論會中，台灣地區的研究資料，對於檳榔嚼塊的化學致癌機制，提供了重要的證據。世界衛生組織終於正式將檳榔子與不含菸草的檳榔嚼塊歸類為人類的致癌物

質。最近，郭彥彬教授積極的研究口腔癌的藥物與基因療法，而江俊斌教授與陳信銘醫師亦研發光動力的技術，直接應用於口腔癌前病變的診斷與治療。由於目前國內嚼食檳榔的人數如此的高，除了造成口腔癌之外，嚼食檳榔亦與許多其它疾病有關，未來對國人的健康危害實在是令人擔心，成立“檳榔防治研究中心”當是我們刻不容緩的使命，經由人才培育、政策研發、社會教育、嚼食檳榔的心理與行為、化學防治與治療、等各方面的推動與研究，才能有效達成檳榔防治的目標。 (本專欄本期策劃：蕭裕源教授／口腔生物科學研究所所長)

參考文獻

1. Jeng, J.H., Chang, M.C., and Hahn L.J. (2001) Role of areca nut in betel quid-associated chemical carcinogenesis: Current awareness and future perspectives. *Oral Oncology* 37, 477-492.
2. Chiang CP, Huang JS, Wang JT, Liu BY, Kuo YS, Hahn LJ, Kuo MYP (1999) Expression of p53 protein correlates with decreased survival in patients with areca quid chewing and smoking-associated oral squamous cells carcinomas in Taiwan. *J Oral Pathol Med* 28:72-76.
3. Chiang CP, Lang MJ, Liu BY, Wang JT, Leu JS, Hahn LJ, Kuo MYP (2000) Expression of proliferating cell nuclear antigen (PCNA) in oral submucous fibrosis, oral epithelial hyperkeratosis and oral epithelial dysplasia in Taiwan. *Oral Oncology* 36:353-359.
4. Jeng JH, Wang YJ, Chiang BL, Lee PH, Chan CP, Ho YS, Lee JJ, Hahn LJ, Chang MC. (2003) Roles of keratinocyte inflammation in oral cancer: regulating the prostaglandin E2, interleukin-6 and TNF-alpha production of oral epithelial cells by areca nut extract and arecoline. *Carcinogenesis* 24:1301-1315.
5. Jeng JH, Chen SY, Liao CH, Tung YY, Lin BR, Hahn LJ, Chang MC (2002) Modulation of platelet aggregation by areca nut and betel leaf ingredients: roles of reactive oxygen species and cyclooxygenase. *Free Radical Biology & Medicine* 32:860-871.
6. Chen HM, Wang CY, Chen CT, Yang H, Kuo YS, Lan WH, Kuo MYP, Chiang CP (2003) Auto-fluorescence spectra of oral submucous fibrosis. *J Oral Pathol Med* 32:337-343.
7. 國家衛生研究院論壇: Forums (2000-2003)

鄭景暉

小檔案

現任台灣大學臨床牙醫學研究所副教授
1994 年台灣大學牙醫學研究所博士
1997 年台灣大學臨床牙醫學研究所助理教授
2000 年台灣大學臨床牙醫學研究所副教授
曾任：台灣口腔醫學研究學會秘書長
中華民國牙髓病學會秘書長

校友情與事

畢業於本校化工系的謝耀東 (Paul Hsieh)，日前在美出版歷史小說 “The Sweet Potato” (蕃薯)，這是一本讓台裔美人子弟了解台灣歷史的最佳讀物。謝耀東 1928 年生於台南，戰後就讀台大化工系，1950 年畢業後留任母校任教職，1956 年赴美深造，1959 年得任色立 (Rensselaer) 理工學院博士學位後服務於工業界，從事電子、武器研究工作。1989 年自休斯飛機公司退休，隨即應聘至 Rockwell International Co. 從事 Star War System 研究，1991 年正式退休。專長化工、電子工業、液晶表示、國防工業 (紅外線戰術武器) 等。謝耀東以自己切身的體驗為本，巧妙地以愛情故事來雕塑三種不同文化。有興趣進一步了解的朋友可洽作者 Paul Hsieh，地址：3862 Banyan St. Irvine, CA 92606, U. S. A.。Tel：9489-551-1895。E-mail：PAULYHSIEH@COX.NET。

捐款芳名錄

指定用途：臺大校友雙月刊出版 (2004 年 5-6 月)

郭懿潔 NT\$300

Eric Jung Chi Lien & Linda Lin Min Lien US\$200

Atlanta Pacific Realty US\$200

吳文希 NT\$1,400

校友會館整修部分 (2004 年 4-5 月)

王錦龍 NT\$720

王倩兮 NT\$1,300

鮑耀寰 NT\$1,000
