

以加味小青龍湯治療“寒喘”—— 臨床及免疫學之評估

台北市立和平醫院 中醫部 · 台北醫學院 小兒科

蕭偉傑 · 謝貴雄

從市立和平醫院中醫門診中，選擇屬“寒喘”的支氣管性氣喘病例共32人，服藥前及連續服藥三個月後，評估病人症狀並抽血做免疫學檢查。共有11位病人服用小青龍湯、半夏厚朴湯及香砂六君子的混合方劑達三個月其結果如下：①11位病人中；症狀明顯改善有27.3%（3/11例），改善有72.7%（8/11例），②病人之源自單核白血球組織胺釋放因子活性（MNC-HRF），服藥前為 $52.6 \pm 33.7\%$ ，服藥後降為 $26.3 \pm 7.3\%$ （ $P=0.01$ ），正常人為 $4.7 \pm 2.3\%$ ，③源自多形核白血球組織胺釋放因子活性（PMN-HRF），病人於服藥前為 $42.6 \pm 7.0\%$ ，服藥後為 $43.9 \pm 26.3\%$ ，正常人為 $35.1 \pm 18.7\%$ ，④血中組織胺濃度沒有變化。因此，這種免疫學的變化可用來部份解釋寒喘病人服用小青龍湯後，其症狀改善的抑制，但需要更多的病例才能做肯定的結論。

關鍵語：寒喘，源自單核白血球組織胺釋放因子（Mononuclear cell derived histamine releasing factor），源自多核球組織胺釋放因子（Polymorphonuclear leukocyte derived histamine releasing factor）

支氣管性氣喘在中醫稱為“哮喘”症，即以“咳嗽痰鳴，喉中有雞鳴聲”的病情描述。中醫治療“哮喘”症最主要分“寒喘”及“熱喘”兩大主證，其次再細分為肺氣虛，脾氣虛，肺陰虛，腎陽虛，腎陰虛及肝氣鬱結之次級辨證，寒喘主要症狀為：遇冷寒即發作，喘急胸悶，喉間哮喘，痰白清稀、苔薄白，脈遲。

支氣管性氣喘西方醫學認為是一種發炎性呼吸道疾病，是由於嗜酸性白血球，多核白血球，單核球及T淋巴球之侵潤，以及其所釋出之多種炎症介質，導至氣管平滑肌肥厚及攣縮，粘膜腫脹，分泌物增加，最後氣管管徑縮小，引起呼吸困難並發出喘鳴音⁽¹⁾。其引發炎症反應的機轉可分為過敏原特異性（Allergen-specific）和非特異性（Allergen-nonspecific）兩種⁽¹⁾。

已有多位學者報告，氣喘病人之血中組織胺值高於正常人，尤其有症狀者尤甚⁽²⁾，最近更發現，氣喘病人之單核白血球在體外培養時，其自發性組織胺釋出（spontaneous histamine release）和

經抗原刺激後組織胺釋出（allergen-stimulated histamine release）之能力，均比平常人偏高⁽³⁾，這種現象可能和單核白血球或多形核白血球的組織胺釋放因子之製造能力有關。在治療寒喘主證的代表方劑是小青龍湯，小青龍湯為漢代名醫張仲景所創，並持續使用到今日並為現代中醫師用以治療寒喘極為普遍的方劑。因此我們選擇寒喘病人，以加味小青龍湯治療，一方面評估其臨床症狀，一方面測量血中組織胺及組織胺釋放因子之製造能力，以闡明小青龍湯治療寒喘之治病機轉。

材料與方法

我們從台北市立和平醫院之中醫門診中，共選擇32位“寒喘”病例，男17人，女15人，年齡分佈為15~60歲，平均年齡為34歲。寒喘病人之選擇需符合下列二條件，①經西醫診斷為支氣管性氣喘，且對支氣管擴張劑治療有反應，但病情較難以控制者，②符合中醫辨證至少包括下列症狀四種或以上

台北市立和平醫院 中醫部
△台大醫學院 小兒科
台北、臺灣、中華民國

者，(1)夜間或遇冷氣候易咳嗽，痰清白，(2)晨起打噴嚏或流清鼻水，(3)氣喘發作以寒冷天或天氣忽冷忽熱居多，(4)體質有怕冷傾向，(5)喝冰冷飲會有胃部不舒服，喝熱飲則胃舒服，(6)舌質淡，苔薄白，(7)脈象沈弱。

中藥給予是採濃縮中藥製劑，為小青龍湯、半夏厚朴湯及香砂六君子的混合方劑，每10公斤體重給小青龍湯1.5gm，半夏厚朴湯1.0gm，香砂六君子1.5gm，但最高量以40公斤體重計算，即每天最大中藥量不超過16gm。

症狀改善之評估係根據下述標準：(1)咳嗽改善程度，(2)氣喘大發作次數減少程度，(3)呼吸順暢程度，(4)聽診之喘鳴聲改善程度，(5)西藥減量程度。若有四項或以上的改善，定義為“明顯改善”，若有二項以上之改善，定義為“改善”。

組織胺釋放因子 (histamine releasing factor, HRF) 之製備

(1)單核白血球組織胺釋放因子之製備⁽⁴⁾。利用 Ficoll-Hypaque 之離出單核白血球 (26×10^6 cells/ml)，經 Hank's 試液清洗培養於 RPMI-1640，以 PHA ($2 \mu\text{g}/\text{ml}$, wellcome) 刺激，20小時後收集其上清液，濃縮50倍，分析其組織胺釋放因子之活性。

(2)多形核白血球組織胺釋放因子之製備⁽⁵⁾。經 Ficoll-Hypaque 分離單核白血球後，其下層之紅血球懸浮於 6% Dextran in normal saline，置於室溫1小時，吸取富含顆粒白血球部份，調整細胞濃度為 5×10^7 cells/ml，培養4小時後離心，收其上清液，分析其組織胺釋放因子之活性。

組織胺釋放因子活性之測定⁽⁵⁾

(1)單核白血球組織胺釋放因子活性之測定：抽取一位對 HRF 有高度感受性健康人之嗜鹼性白血球，調整濃度並加入含 MNC-HRF 之培養液，離心收其上清液，以 Histamine RIA 試劑組 (Immunotech, France) 定量其內組織胺之濃度。組織胺釋放因子之活性以組織胺釋出之百分比表示之。

(2)多形核白血球組織胺釋放因子活性之測定：以兔子 basophil leukemia cell line (RBC) 懸浮液，加入含 PMN-HRF 培養液，培養後，離心收其上清液，以 Histamine RIA 試劑組定量其內組織胺濃度。組織胺釋放因子之活性以組織胺釋出之百分比表示之。

結 果

共有11例接受3個月完整之中藥治療，其臨床

評估結果列在表一。

在11例中，明顯改善者有3例 (27.3%)，改善者8例 (72.7%)。症狀之改善以氣喘大發作次數減少及西藥減量兩項，較為明顯。

32例初診未服用中藥病人以及10例正常人，其組織胺釋放因子之活性及血中組織胺值列在表二。初診病人平均 MNC-HRF 活性 ($60.0 \pm 31.1\%$)，PMN-HRF 活性 ($42.6 \pm 7.0\%$) 及血中組織胺值 ($7.0 \pm 4.2\text{nM}$) 均遠比正常人 ($4.7 \pm 2.3\%$, $35.1 \pm 18.7\%$, $3.8 \pm 1.0\text{nM}$) 為高 (P值分別為 <0.0001 , <0.04 及 0.02)。

32例中，有11例能繼續服用中藥3個月，且接受服藥前後之免疫學檢查，其結果列於表三，MNC-HRF 活性在服藥前為 $52.6 \pm 33.7\%$ ，服藥後為 $26.3 \pm 7.3\%$ ，有意義降低 ($p=0.01$) 但 PMN-HRF 活性及血中組織胺則無差別。有明顯改善之3例，其 HRF 及血中組織胺較改善之8例為低，但其差別高不具統計學上之意義。

討 論

中醫在治療支氣管性氣喘病，最主要是辨別寒喘或熱喘兩大主證，其次再辨兼證，如兼表寒、表熱、脾虛、肺虛、腎陽虛、腎陰虛、肝氣鬱結之次級辨證。

本研究之病例均選擇屬寒喘且病情穩定病人。治療氣喘的中醫代表方是小青龍湯⁽⁶⁾，另外支氣管性氣喘在中醫是稱為“哮喘”，主要病機解釋是因“痰伏於內”⁽⁷⁾及“肺失宣降”⁽⁸⁾而使哮喘發作，故化痰及增加肺部宣降功能將改善哮喘病情，故另選擇有化痰良效的半夏厚朴湯，及依五行理論一補土生金 (增加腸胃功能後，肺部功能更增強)，故選用香砂六君子，以上是本研究使用小青龍湯、半夏厚朴湯、香砂六君子為處方之理論依據。

小青龍湯含麻黃、白芍、細辛、乾薑、炙甘草、桂枝、半夏、五味子；半夏厚朴湯含半夏、厚朴、茯苓、蘇葉、生薑；香砂六君子含黨參、茯苓、白朮、炙甘草、半夏、陳皮、木香、砂仁，其中具擬腎上腺素作用的有麻黃、細辛⁽⁹⁾，抑制平滑肌痙攣的有甘草、桂枝、陳皮、細辛、木香⁽¹⁰⁾，祛痰的有五味子、甘草、陳皮⁽¹¹⁾，鎮咳的有五味子、甘草、半夏、細辛、桂枝⁽¹²⁾，具抗組織胺功能的有甘草、細辛、陳皮、桂枝、麻黃⁽¹³⁾，增加網狀內皮等統吞噬功能的有黨參、白朮、茯苓⁽¹⁴⁾。由上可知，中藥在治療寒喘亦有相似西醫治喘的藥理作用，但中醫最主要是以“平喘祛寒，溫中化痰，健脾補肺”的觀念以上述方劑治療的寒喘病例。

服用加味小青龍湯，已有許多報告指出可引起種種免疫學的變化，諸如產生含有抑制B細胞產生免疫球蛋白IgE的物質，使血清IgE降低⁽¹⁵⁾，治療後使CAMP / CGMP值升高⁽¹⁶⁾，增高鼻粘膜表面IgA及IgG含量⁽¹⁷⁾，提高吞噬細胞功能等報告，但本研究則屬第一次報告服用加味小青龍湯三個月後，可以降低源自單核白血球（MNC-derived）組織胺釋放因子活性，雖然PMN-HRF和血中組織胺濃度不變。

特別值得一提的，同樣在經減敏治療（Hyposensitization）之成功病例中，其嗜鹼細胞對組織胺釋放因子（HRF）的反應程度（responsiveness）或此釋出因子之活性，均會呈有意義的降低⁽²⁾。如此服用加味小青龍湯似乎也可得到和減敏治療相同的效果。但兩者是否均通過相同的機制，則值得進一步探討。

根據謝氏之研究，其實減敏治療法不單對組織胺釋出因子之活性有影響，它尚能增加特異性免疫球蛋白IgG4^(19,20)，減少IgE抗體⁽²⁰⁾，恢復吞噬細胞功能⁽²¹⁾，減少如組織胺，白三烯C4（LeukotrieneC4）之過敏介質之釋出⁽²⁾，以及改善T細胞功能缺陷⁽¹⁹⁾。當然更深入探討中藥，本研究的混合方劑中除了上述免疫調節效果之外，具祛風除濕作用的麻黃、桂枝、細辛，既可有抑制過敏介質如組織胺，白三烯C4之釋出，又能抑制IgE抗體的產生⁽²¹⁾，具補益效果的黨參、白朮、茯苓、有健全T細胞功能，提昇吞噬細胞功能及提高IgG、IgA含量的作用⁽²²⁾。因此，本研究所使用之中藥，對氣喘病之治病機轉應還有相當大之研究空間。雖然在本研究中，我們首先發現加味小青龍湯可以抑制源自單核細胞組織胺釋放因子之活性，但由於病例數太少，因此我們需要研究更多之病例，做更詳細之免疫學檢查，才能得到更肯定的結論。

表一 服用加味小青龍湯三個月後臨床症狀之變化

| 病例 | 症狀 | 咳 痰 改 善 | 氣 喘 大 發 作 次 數 減 少 | 呼 吸 較 順 暢 | 聽 診 之 喘 鳴 音 之 改 善 | 西 藥 減 量 |
|-----|----|---------|----------------------|-----------|----------------------|---------|
| 1 | | | + | | | + |
| 2 | | | + | | | + |
| 3 | | | | + | | + |
| 4 | | + | + | + | - | + |
| 5 | | + | + | + | + | + |
| 6 | | + | + | + | + | + |
| 7 | | + | + | | | + |
| 8 | | | + | + | | + |
| 9 | | | + | + | | + |
| 10 | | + | + | + | | |
| 11 | | - | + | | | + |
| 平 均 | | 6/11 | 10/11 | 7/11 | 3/11 | 10/11 |

表二 病人及正常人MNC-HRF, PMN-HRF和血清組織胺之比較

| 病例 | 病人 | | | 正常人 | | |
|----|-------------|-------------|----------------------|-------------|-------------|----------------------|
| | MNC-HRF (%) | PMN-HRF (%) | 血清組織胺 (nM) | MNC-HRF (%) | PMN-HRF (%) | 血清組織胺 (nM) |
| 1 | 69.9 | 42 | 2.8 | 1.6 | 30.7 | 2.4 |
| 2 | 97.9 | 44.6 | 9.6 | 5.0 | 36.6 | 3.8 |
| 3 | 83.9 | 42.4 | 14.9 | 4.1 | 28.9 | 4.5 |
| 4 | 88.8 | 42 | 5.5 | 6.6 | 30.7 | 1.8 |
| 5 | 85.3 | 45.8 | 3.8 | 8.2 | 19.5 | 4.7 |
| 6 | 20.6 | 46.7 | 11.9 | 4.5 | 11.7 | 4.3 |
| 7 | 13.2 | 44.9 | 8.6 | 1.8 | 15 | 2.1 |
| 8 | 11.5 | 44.9 | 5.0 | 4.1 | 51.4 | 4.5 |
| 9 | 4.9 | 42.6 | 6.8 | 3.0 | 60.3 | 4.9 |
| 10 | 18.1 | 23.0 | 4.9 | 8.2 | 66.2 | 4.2 |
| 11 | 40.6 | 44.3 | 2.8 | | | |
| 12 | 87.4 | 27 | 3.5 | | | |
| 13 | 72.7 | 44.6 | 11.4 | | | |
| 14 | 65.7 | 48.9 | 13.4 | | | |
| 15 | 76.2 | 48.9 | 4.5 | | | |
| 16 | 41.9 | 52 | 3.9 | | | |
| 17 | 94.4 | 43.6 | 7.9 | | | |
| 18 | 83.2 | 39.6 | 8.6 | | | |
| 19 | 94.8 | 42.7 | 4.4 | | | |
| 20 | 81.8 | 40.9 | 5.0 | | | |
| 21 | 92.3 | 46.6 | 9.7 | | | |
| 22 | 96.5 | 42.7 | 21.7 | | | |
| 23 | 92.3 | 43 | 7.2 | | | |
| 24 | 18.1 | 55.6 | 6.9 | | | |
| 25 | 30.5 | 24.1 | 6.7 | | | |
| 26 | 28.9 | 54.4 | 8.0 | | | |
| 27 | - | 44.6 | 2.3 | | | |
| 28 | - | 41.2 | 4.2 | | | |
| 29 | - | 41.2 | 4.1 | | | |
| 30 | - | 42.4 | 2.2 | | | |
| 31 | - | 41.8 | 6.8 | | | |
| 32 | - | 40.6 | 4.6 | | | |
| 平均 | 60.2±30.1* | 42.6±7.0* | 7.0±4.2 [Ⓢ] | 4.7±2.3* | 35.1±18.7* | 3.8±1.0 [Ⓢ] |

*P<0.0001, *P<0.04, [Ⓢ]P<0.02

表三. 十一位病人治療前及治療後MNC-HRF, PMN-HRF和血清組胺之變化

| 病人人數 | MNC-HRF(%) | | PMN-HRF(%) | | Serum histamine(nM) | |
|------|------------|-----------|------------|-----------|---------------------|---------|
| | 治療前 | 治療後 | 治療前 | 治療後 | 治療前 | 治療後 |
| 病人1. | 69.9 | 9.0 | 42.0 | 20.7 | 2.8 | 6.8 |
| 2. | 97.9 | 19.8 | 44.6 | 40.2 | 9.6 | 6.7 |
| 3. | 83.9 | 23.1 | 42.4 | 78.1 | 14.9 | 4.9 |
| 4. | 88.8 | 27.2 | 42.0 | 12.4 | 5.5 | 10.7 |
| 5. | 85.3 | 27.2 | 45.8 | 55.0 | 8.8 | 8.6 |
| 6. | 20.6 | 30.5 | 46.7 | 33.7 | 11.9 | 10.2 |
| 7. | 13.2 | 26.4 | 44.9 | 59.7 | 8.6 | 4.8 |
| 8. | 11.5 | 30.5 | 44.6 | 33.7 | 5.0 | 7.9 |
| 9. | 49.0 | 37.1 | 42.6 | 11.7 | 6.8 | 8.7 |
| 10. | 18.1 | 32.2 | 23.0 | 42.6 | 4.9 | 4.8 |
| 11. | 40.6 | 25.6 | 84.3 | 94.6 | 2.8 | 3.2 |
| 平均值 | 52.6±33.7* | 26.3±7.4* | 45.7±14.3 | 43.9±26.3 | 7.4±3.8 | 7.0±2.4 |

* P值= 0.01

附 註

1. Kay AB. Mediators and inflammatory cells in asthma, in kay AB (ed): Asthma clinical pharmacology and Therapeutic progress, London, Black well Scientific publications, 1986, PP1-22.
2. Wang Jy, Hsieh KH, Lin YZ, et al. The effect of immunotherapy on the in vitro and in vivo productions of histamine, prostaglandin E2 and leukotriene C4 in asthmatic children. Asian Pacific J Allergy Immunol 1989; 7: 119-24.
3. Liao TN, Hsieh KH. Altered production of and responsiveness to histamine releasing factor(s) after immuno-Therapy in-asthmatic children. J Allergy Clin Immunol 1990; 86: 894-901.
4. 組織胺釋放因子之製備。JI 1988; 141: 3575-3583.
5. 組織胺釋放因子活性之測定。JACI 1990; 86: 894-901.
6. 王靈台 中醫中藥防治支氣管哮喘的研究進展 上海中醫雜誌 1985; 11: 44-46.
7. 郭振球 老人喘 咳哮喘的調治 地名: 遼寧 中醫雜誌 1985; 9: 3-8.
8. 田令群 中醫藥治療哮喘病 中國醫學文摘 1981; 5: 4-15.
9. 大陸作者 中藥藥理及運用 台北: 啓業書局, 民國75年: 988。
10. 大陸作者 中藥藥理及運用 台北: 啓業書局, 民國75年: 996。
11. 大陸作者 中藥藥理及運用 台北: 啓業書局, 民國75年: 999。
12. 大陸作者中藥藥理及運用 台北: 啓業書局, 民國75年: 1000。
13. 大陸作者 中藥藥理及運用 台北: 啓業書局, 民國75年: 1012。
14. 大陸作者 中藥藥理及運用 台北: 啓業書局, 民國75年: 1012。
15. 沈自尹 某些平喘方藥的臨床應用和研究的進展 中醫雜誌 1985; 26: 4-35。
16. 大陸作者 中醫免疫學 台北: 啓業書局, 民國74年: 44。
17. 大陸作者 中醫免疫學 台北: 啓業書局, 民國74年: 68。
18. 大陸作者 中醫免疫學 台北: 啓業書局, 民國74年: 46。house dust sensitive asthmatic children. Ann Allergy 1982; 48: 25-31.
19. Hsieh KH, Lue KH, Chiang CF. Immunological changes after hyposensitization in house dust-sensitive asthmatic children. J Asthma 1986; 23.
20. Lin KL, Wang SY, Hsieh KH. Analysis of house dust mite specific IgE, IgG4 and IgG antibodies during immunotherapy in asthmatic children. Ann Allergy 1991; 67: 63-69.
21. Lue KH, Hsieh KH. Changes of allergen-specific antibodies, circulating immune complexes, and restoration of polymorphonuclear leukocyte function after hyposensitization. Asian specific J Allergy Immunol 1989; 7: 9-14.
22. 大陸作者 中醫免疫學 台北: 啓業書局, 民國74年: 56。
23. 大陸作者 中醫免疫學 台北: 啓業書局, 民國74年: 46-47。