

編號：CCMP94-RD-108

抗敏合方對過敏性鼻炎臨床療效之研究 (2-2)

戴志展

中國醫藥大學

摘 要

過敏性鼻炎是一種非常常見的疾病，據估計，在美國影響近 1/10 的美國人。台灣處於亞熱帶地區，因氣候潮濕，罹患過敏性疾病甚多，其中以過敏性鼻炎與氣喘最為常見。近年來，環境污染日益嚴重，過敏性疾病如支氣管氣喘、過敏性鼻炎、濕疹，呈現增加的趨勢，根據調查，20 年間（民國 63 年至 83 年）台北地區學童過敏性鼻炎之罹患率顯著增加，民國 83 年達 33.53%，由此可見對過敏性鼻炎治療與預防的重要性。

從細胞激素之調控來看，過敏性鼻炎呈現 Th2 細胞增多的趨勢，Th2 所分泌的細胞激素中 IL-4 能抑制 Th1 活性，刺激 B 細胞產生 IgE，刺激肥大細胞生長、發育、誘導血管內皮細胞 VCAM-1 表現及嗜酸性白血球過多症，相對的，Th1 細胞-細胞激素 INF- γ 對 Th2 細胞具負回饋反應。調節 Th1/Th2 細胞的平衡以使 Th2 比例減少而 Th1 比例增加，被認為是治療 Th2 細胞產生的過敏疾病，因而 Th1/Th2 免疫調節劑之發展乃為近年來研究對過敏性鼻炎預防與治療之重點之一，免疫療法即是將 Th2 反應轉向 Th1 反應，經由其他途徑之免疫療法曾被研究過，經由口腔途徑投與者並沒有成功，因此尋找 Th1/Th2 細胞平衡的口服藥物是值得開發的方向，抗敏合方（小柴胡湯、逍遙散、六味地黃丸加減），是中醫臨床治療過敏性鼻炎方劑之一，本研究探討其臨床療效與免疫調節機轉。研究篩選中醫證型屬於陰虛肝肺熱型之過敏性鼻炎患者，共有 58 名符合條件進入研究，實驗組 28 名，對照組 30 名，實驗組服用抗敏合方、對照組服用安慰劑各十二星期，結果顯示抗敏合方在臨床症狀有改善，但沒有達到統計學意義（ $P=0.08$ ），其餘在鼻氣流阻力、鼻腔內空間、血清中 IgE

、過敏原特異性 IgE 及細胞激素 IL-4、IL-12、INF- γ 方面，兩組並無顯著差異。有關抗敏合方之療效有待進一步評估。

關鍵詞：過敏性鼻炎、抗敏合方、細胞激素

Number: CCMP94-RD-108

Clinical Evaluation of Kang-Min-He-Fang in the Treatment of Allergic Rhinitis (2-2)

Chih-Jaan Tai

China Medical University

ABSTRACT

Allergic rhinitis is a common disease that is estimated to affect nearly one tenth of the U.S. population. It is caused by cascade of inflammatory mediators, initiated after contact of the nasopharynx with allergens such as mite, grass, tree pollen, and animal dander. The disease is characterized by chronic nasal symptoms of obstruction, rhinorrhea, sneezing, and itching. Components of inhaled dust, such as mites and molds, or animal dander cause an intranasal IgE-mediated response in atopic individuals. These perennial allergens activate mast cells to induce the release of potent chemical mediators that attract inflammatory cells such as eosinophils and basophils, and ultimately produce the signs and symptoms of allergic rhinitis.

There are detailed descriptions of the clinical experience and prescriptions of allergic rhinitis in traditional Chinese medicine. Kang-Min-He-Fang (KMHF) is one of the Chinese herbal medicines used to treat allergic rhinitis. In this randomized double blind study we evaluate the effect of KMHT, 9g/day for 12wks, in the treatment of allergic rhinitis on clinical symptoms, serum total IgE, allergen specific IgE and cytokines (IL-4, IL-12, INF- γ). 58 patients were involved in this clinical trial, 28 in experimental group, 30 in control group. The result showed KMHF didn't obviously affect the nasal clinical symptoms, nasal resistance, serum IgE, allergen specific IgE and serum IL-4, IL-12, INF- γ on the patients of allergic rhinitis. The precise effect of KMHT in allergic disease remains to be elucidated.

Keywords: allergic rhinitis, Kang-Min-He-Fang, cytokine

壹、前言

過敏性鼻炎是一種非常常見的疾病，據估計，在美國影響近 1/10 的美國人⁽¹⁾。台灣處於亞熱帶地區，因氣候潮濕，罹患過敏性疾病甚多，其中以過敏性鼻炎與氣喘最為常見。近年來，環境污染日益嚴重，過敏性疾病如支氣管氣喘、過敏性鼻炎、濕疹，呈現增加的趨勢，根據調查，民國 63 年至 83 年 20 年間台北地區學童過敏性鼻炎之罹患率顯著增加，民國 83 年達 33.53%⁽²⁻³⁾由此可見對過敏性鼻炎治療與預防的重要性。

過敏性鼻炎第一次發病常在孩童期間，根據研究，非季節性過敏性鼻炎平均發作年齡約在 9.1 歲⁽⁴⁾，環境因素與遺傳因子相互作用導致了首次發病和症狀表現之廣大差異⁽⁵⁾，過敏性鼻炎在城市之發生率是鄉村的兩倍，空氣污染可能扮演一重要角色。上呼吸道感染尤其是鼻病毒感染是孩童過敏性鼻炎重要的促進因子之一，過敏性鼻炎通常持續很多年，其復原率在女性約 5%，男性約 10%，影響復原率之因素包含疾病之病程與性別，四季型過敏性鼻炎較其他類型過敏性鼻炎消失率低⁽⁶⁾。

要造成鼻炎，空氣中的過敏原必須接觸呼吸道黏膜，空氣中過敏原的數量與鼻炎症狀呈正相關關係，這些水溶性的過敏原接觸上及下呼吸道黏膜，導致宿主形成特異性 IgE 抗體⁽⁷⁻⁸⁾，過敏原與在表層黏膜或鼻腔中攜帶特異性 IgE 抗體的肥大細胞(mast cell)與嗜鹼性細胞(basophil)相接觸而引起脫顆粒作用⁽⁹⁾，肥大細胞釋放出來的化學介質，可能是已形成且作用迅速的-如組織胺，已形成由顆粒基質慢慢流出來的-如 heparin 或 trypsin，或新形成釋放的-如白三烯素(leukotriene)及前列腺素(prostaglandin)。當化學介質發揮作用時，一立即快速反應可能引起持久的發炎反應，化學介質造成靶的組織的症狀，引起血管通透性增加，組織水腫及細胞返流。由肥大細胞媒介緩慢釋出的介質其效應直到肥大細胞活化 4-24 小時後才出現，這遲發性反應因發炎細胞浸潤造成鼻塞症狀⁽¹⁰⁾，其對抗組織胺(antihistamine)與去充血劑(decongestant)反應不佳，利用人類鼻激發模型可以了解到過敏性鼻炎重要的病理形成機轉，Ragweed pollen 鼻道激發後，鼻道沖洗液中之組織胺、LTC4、LTD4、LTE4、PGD2、Kinin、Kininogenase、tosyl-L-arginine methyl ester (TAME) esterase 明顯增加，PGD2 主要由肥大細胞釋放，而不是嗜鹼性細胞，這意味著嗜鹼性細胞在遲發性反應扮演一重要角色⁽¹²⁾，白三烯素是鼻發炎的介質⁽¹³⁾，引發症狀所需之過敏原量在一年之不同時期不一

樣，例如對花粉過敏的人，在非花粉產生季節引發過敏性鼻炎症狀所需之過敏原量較花粉產生季節時為高，從臨床觀察得知，這與鼻道激發位置發炎細胞聚集有關⁽¹⁴⁾。

經由其他途徑之免疫療法曾被研究過，經由口腔途徑投與者並沒有成功⁽¹⁵⁾。然而利用鼻噴劑方式則有數篇充滿希望的報告⁽¹⁶⁻¹⁹⁾，其他正在研究中的免疫調節方法包含：一、調節 T-淋巴球控制 IgE 合成，二、抑制 IgE 與肥大細胞嗜鹼性細胞結合，三、製造 IgG 阻斷性抗體，四、製造具有不同活性的合成 IgE 片段，五、製造 IgE 毒素結合物破壞肥大細胞，六、專一性介質拮抗劑，七、非 IgE 媒介路徑（如 interlenkin-5）。過敏性鼻炎患者經過過敏原激發後，其鼻液中的 chemokines：MCP-1、MIP-1 α 、RANTES 及 IL-8 明顯增加⁽²⁰⁻²¹⁾，而過敏性鼻炎患者其鼻黏膜及鼻沖洗液中較正常人其發炎細胞總數增加和明顯的嗜酸性白血球、嗜中性白血球浸潤⁽²²⁻²⁴⁾，鼻黏膜切片顯示表層充滿肥大細胞和樹突細胞（dendritic cell）明顯增加⁽²⁵⁻²⁷⁾，相對於鼻分泌液中顆粒性白血球浸潤明顯，淋巴球浸潤主要在鼻組織中⁽²⁸⁾，淋巴球浸潤主要是 Th2 淋巴球。由前人之研究中可看出輔助性 T 輔助型淋巴球依所分泌淋巴激素不同可分成 Th1 及 Th2，Th1 細胞產生 IL-2、IL-3、GM-CSF，INF- γ 、IL-10、TNF- β 等細胞激素，Th2 細胞產生 IL-3、GM-CSF、IL-4、IL-5、IL-6、IL-10、IL-13 細胞激素，這二種次分類的 Th 細胞參與不同的免疫反應，Th1 細胞參與遲發性過敏反應（delayed type hypersensitivity）而 Th2 細胞參與過敏性發炎反應（allergic inflammation）。從細胞激素之調控來看，過敏性鼻炎患者呈現 Th2 細胞增多的趨勢⁽²⁹⁾，Th2 所分泌之細胞激素中 IL-4 能抑制 Th1 之活性，並能刺激 B 細胞產生 IgG1、IgE 抑制 IgG2a，調節 Th1 與 Th2 之間的平衡影響免疫過敏反應的程度，也影響過敏反應中淋巴球之浸潤族群與細胞激素的分泌調節。因此，IL4 除了在 Th2 細胞分化上極為重要外，它在過敏性呼吸道疾病發生過程中還具有誘導 IgE 生成⁽³⁰⁾，刺激肥大細胞的生長與發育⁽³¹⁾及誘導血管內皮細胞 VCMA-1 的表現⁽³²⁾。同時，研究顯示暴露於過敏原時 IL-4 媒介組織的嗜酸性白血球過多症。相對的 Th1 細胞激素 IFN- γ 、IL-10 對 Th2 細胞具負回饋反應活性，調降特異性 IgE 生成⁽³³⁻³⁵⁾。

在過敏性發炎反應中，Th2 細胞的角色不僅僅限於它能誘導 B 細胞製造過敏原特異性 IgE，它亦能促進靶的組織嗜酸性白血球浸潤，IL-4、IL-5 及 IL-13 能直接或間接解釋過敏患者大部份的病理生理上的症狀，IL-4 不但負責 IgE isotype switching 同時亦負責循環中嗜酸性白血球黏

附於內皮細胞⁽³⁶⁾，嗜酸性白血球在 IL-5 及 eotaxin 的影響下被吸引至靶的組織⁽³⁷⁾，在 Th1 和 Th2 細胞之間的平衡關係中，研究顯示調節 Th1/Th2 細胞的平衡以使 Th2 比例減少而 Th1 比例增加，被認為是治療由 Th2 細胞為主的過敏疾病，因而 Th1/Th2 之免疫調節劑之發展乃為近年來研究對過敏性鼻炎預防與治療之重點之一，Th1/Th2 平衡而改變疾病預後的研究中發現，IL-12 在某些情況下可將已建立之 Th2 反應轉變為 Th1 反應優勢，被認為其可能用於治療過敏⁽³⁸⁻³⁹⁾。免疫療法即是將 Th2 反應轉向 Th1 反應⁽⁴⁰⁾，因此尋找能調節 Th1/Th2 細胞平衡的口服藥物是值得開發的方向。

抗敏合方（小柴胡湯、逍遙散、六味地黃丸加減），是治療過敏性鼻炎有效的方劑⁽⁴¹⁾，在本研究中，我們將評估抗敏合方對過敏性鼻炎患者鼻氣流阻力、鼻腔內空間、臨床症狀、血中 IgE、allergen-specific IgE、ECP、IL-4、IL-12、TNF- γ 之影響。

貳、材料與方法

一、患者之篩選

在中國醫藥大學附設醫院耳鼻喉科及中醫內科過敏性鼻炎特別門診篩選 108 名常年性過敏性鼻炎患者，符合入組標準者 69 名，進入研究者共 58 名，完成十二星期療程者 35 名，每位患者作詳細病歷記錄。

(一) 入組標準

1. 過敏性鼻炎病史至少 6 個月以上。
2. Radio-allergo-immunosorbent test 陽性。
3. 年齡介於 13-40 歲。
4. 具過敏性鼻炎症狀，症狀評分 ≥ 6 分。
5. 中醫辨證屬於陰虛肝肺熱證型。
6. 具填寫症狀評分表能力。
7. 無其他重大疾病者。
8. 經說明後願意簽立同意書，且願意至少 12 星期參與計劃，接受各項評估者。

(二) 出組標準

1. 6 週內接受過 sodium cromolyn 或 nedocromil sodium 口服或鼻噴劑治療者。
2. 1 年內接受過免疫療法者。
3. 2 個月內曾服用小青龍湯者。
4. 6 週內接受過鼻手術者。
5. 患者是阻塞性鼻息肉或明顯鼻中隔彎曲者。
6. 鼻竇炎患者。
7. 近 3 星期罹患肺炎者。
8. Rhinitis Medicamentosa。
9. 治療中因其他疾病（如感冒）需中斷原有藥物治療者。

10. 罹患重大疾病者。

11. 懷孕婦女。

二、陰虛肝肺熱症診斷標準

(一) 臨床症候

主證：清晨易嚏、鼻目癢、鼻塞、流鼻水、口干咽燥稍苦。

主舌：舌質紅少津、舌苔薄少或黃。

主脈：脈細數。

或見證：乾咳無痰、咳嗆陣作、煩熱汗出、咳痰不爽、形體消瘦、面色潮紅、頭暈、咽喉澀痛、小便短赤、大便乾。

或見舌：苔薄黃少津，舌絳無苔、剝苔、舌苔薄白而乾。

或見脈：脈沉細數，脈弦細數，脈數無力。

(二) 診斷標準

1. 符合主證、主舌、主脈者。
2. 主證三個症候，並見主舌、主脈者。
3. 主證三個症候，以及或見證一個症候，並見本證任何一種舌象和脈象者。
4. 主證二個症候，以及或見證三個症候，並見本證任何舌象和脈象者。
5. 主證一個症候，以及或見證三個症候，並見主舌和主脈者。驗分組與藥。
6. 物治療設計。

三、藥物組成與比例

西洋參 2、麥冬 2.5、五味子 0.5、丹皮 1.5、山茱萸 2、山藥 2、澤瀉 1.5、茯苓 1.5、生地 4、當歸 1、炒白芍 1、薄荷 0.5、土炒白朮 1、生草 0.7、蛤粉 1、枇杷葉 2、阿膠 2、黃芩 2、柴胡 2。

四、實驗分組與藥物治療設計

實驗分二組，依亂數表，簡單隨機分派法分組，雙盲試驗：

A 組-實驗組：每日服用抗敏合方 9 克，一日三次，飯後服用。

B組-對照組：每日服用安慰劑9克，一日三次，飯後服用。

二組皆服用十二星期。

五、症狀評分評估

二組治療時患者每天填症狀評分表日記。

六、鼻氣流阻力檢查：運用鼻阻力機檢查鼻氣流阻力

二組治療前及治療後各作一次鼻阻力檢查。

七、鼻腔內空間測量：運用鼻聲反射檢查，二組治療前及治療後各作一次鼻腔內空間測量

八、實驗室檢查

二組於治療前及治療後抽血檢測血清 total IgE，過敏原特異性 IgE，（*Dermatophagoides pteronyssinus*、*Dermatophagoides farinae*、蟑螂、煙角麩菌、狗毛），ECP 及細胞激素 IL-4、IL-12、IFN- γ 。

九、週邊血液單核球細胞懸浮液的製備

- (一) 由肘正中皮靜脈抽取 10ml 的血液，分別加入 3 支容量為 7ml 內含有 EDTA 粉末的試管中，輕輕地混合。
- (二) 將 6 支容量為 10ml 的試管中，加入 3ml 的 NycoPrep™ 1.077。
- (三) 將等量的血緩慢加入含有 NycoPrep™ 1.007 的試管中，使之分層清晰，液面不得混合。
- (四) 試管放入離心機中，以室溫 450xg 離心 30 分鐘。
- (五) 離心完成之後，將上層血清吸去，只取中間層的血液單核球細胞（mononuclear cell, MNC），待收集完成後，將 MNC 部份再分別加入 3 支試管中。
- (六) 以 8ml 的 RPMI 1640 培養液加入含 MNC 的試管中，混合均勻。
- (七) 試管放入離心機中，以室溫 400xg 離心 10 分鐘，抽去上清液。
- (八) 重覆《6、7》步驟清洗 MNC 兩次。
- (九) 用含有 penicillin (50IU/ml)，streptomycin (50 μ g/ml) 及 amphotericin B (0.5 μ g/ml) 的 RPMI 1640 培養液，將 MNC 調成細胞數為 1×10^6 cells/ml 的懸浮液備用。

十、細胞培養

- (一) 將 1ml 已製備好的 MNC 懸浮液，加入 24 孔培養盤內，再各別加入 200ml 的 FBS。
- (二) 以 lipopolysaccharide (LPS) 終濃度 10 μ g/ml 或 ConA 終濃度 5 μ g/ml 加入已含有 MNC 懸浮液和 FBS 的 wells 中。
- (三) 將培養盤放入 37 $^{\circ}$ C 的 CO₂ 培養箱中，設定培養時間為 1，16，24 小時。
- (四) 當培養時間到，將培養盤拿出離心之後，分別收集上清液 (supernatant)，置於 -20 $^{\circ}$ C 之冷凍狀態下，待欲測定 cytokines 時，再置於室溫解凍後測定之。

十一、IL-4, IL-12 與 IFN- γ 的定量測定

利用 ELISA Sandwich 法之原理以定量 IL-4, IL-12 與 IFN- γ 。其測定法乃是用已經表面塗佈專一性單株抗體之 96 孔測定盤，將已解凍 supernatant 定量分別注於 96 孔測定盤中。經培養作專一性結合後，將未結合之抗原沖洗乾淨，再加入帶有酵素活性之高力價多株抗體或單株抗體與抗原結合，經於室溫培養抗原抗體結合反應後以緩衝液沖洗未完成結合之專一性抗體。之後加入受質，待酵素反應完成呈色後，由 ELISA 記錄器掃描記錄之。其結果經與陽性與陰性對照互相比較後定量出 IL-4, IL-12 與 IFN- γ 。

十二、血清 IgE 使用免疫酵素分析法，過敏原特異性 IgE、pharmavia CAP system 螢光酵素聯結免疫吸附分析 (fluorescence enzyme-linked immunosorbent assay)

十三、方劑之製備

抗敏合方，請中國醫藥大學附設醫院中藥局鑑定中藥基原，由 GMP 藥廠—科達製藥有限公司製備成濃縮藥粉提供研究。

參、結果

本研究共有 108 名患者進入篩選，符合納入標準者有 69 位，同意進入研究者共有 58 名，實驗組 28 名，男性 11 名，女性 17 名，平均 25.2 歲，對照組 30 名，男性 19 名，女性 11 名，平均 22.9 歲，完成 12 星期療程者共 50 名，男性 27，女性 23 名。中途退出者共 8 名，其中實驗組 4 名，男性 2 名，女性 2 名，退出原因：一位認為臨床療效不明顯，一位無法配合時間服藥或無法定時回診，二位無法接受每次回診需花時間做全身物理治療及其相關之問診，對照組 4 名，男性 1 名，女性 3 名，二位認為臨床療效不明顯，一位無法配合照時間服藥或無法定時回診，一位無法接受每次回診需花時間做全身物理治療及其相關問診。退出研究之 8 名對象並無主訴副作用出現，整體實驗中全部研究對象並未發現副作用，50 名完成研究者於服藥後肝腎功能檢測並無功能異常。

一、血清 IgE、ECP 及過敏原特異性 IgE 之影響

血清 IgE：抗敏合方治療組血清 IgE 值由服藥前之 735.29 ± 200.68 降至服藥後之 705.03 ± 184.84 IU/ml，對照組由 569.48 ± 224.41 升高至 623.02 ± 295.19 IU/ml，治療組服藥後平均降低 30.26 ± 47.72 IU/ml，對照組升高 53.54 ± 78.95 IU/ml，二組間統計無顯著差異。血清 ECP：抗敏合方治療組血清 ECP 值由服藥前之 38.75 ± 10.78 降至服藥後之 33.22 ± 6.55 μ g/ml，對照組由 34.02 ± 6.72 降低至 32.08 ± 5.53 μ g/ml，治療組服藥後平均降低 5.52 ± 6.81 μ g/ml，對照組平均降低 1.94 ± 6.17 μ g/ml，二組間無顯著差異。血清特異性煙角麴菌-IgE 濃度：抗敏合方治療組血清特異性煙角麴菌-IgE 濃度值由服藥前之 11.77 ± 8.05 降低至服藥後之 10.15 ± 7.04 IU/ml，對照組由 0.017 ± 0.017 升高至 0.03 ± 0.03 IU/ml，治療組治療前後改變為降低 1.62 ± 1.62 ku/l，對照組治療前後改變為升高 0.02 ± 0.02 ku/l，二組間無顯著差異。血清特異性粉塵蟎 IgE 濃度：抗敏合方治療組血清特異性粉塵蟎-IgE 濃度值由服藥前之 52.34 ± 10.41 降低至服藥後之 48.25 ± 11.00 Ku/ml，對照組由 77.13 ± 8.02 降低至 65.78 ± 7.82 ku/l，治療組治療前後改變為降低 4.09 ± 1.52 ku/l，對照組治療前後改變為降低 11.35 ± 4.26 ku/l，二組間無顯著差異。血清特異性屋塵蟎 IgE 濃度：抗敏合方治療組血清特異性屋塵蟎-IgE 濃度值由服藥前之 56.61 ± 10.71 降低至服藥後之 55.15 ± 10.85 IU/ml，對照組由 74.19 ± 8.45 降低至 61.20 ± 8.32 IU/ml，治療組治療前後改變為降低 1.46 ± 1.94 ku/l，對照組治療前後改變為降低 12.99 ± 6.18 ku/l，二組間無

顯著差異。血清特異性狗毛-IgE 濃度：抗敏合方治療組血清特異性狗毛-IgE 濃度值由服藥前之 0.20 ± 0.16 升高至服藥後之 0.23 ± 0.196 IU/ml，對照組由 0.45 ± 0.35 降低至 0.37 ± 0.25 IU/ml，治療組治療前後改變為升高 0.02 ± 0.05 ku/l，對照組治療前後改變為降低 0.08 ± 0.12 ku/l，二組間統計無顯著差異。血清特異性蟑螂-IgE：抗敏合方治療組血清特異性蟑螂-IgE 值由服藥前之 1.54 ± 1.08 升高至服藥後之 1.80 ± 1.49 IU/ml，對照組由 0.62 ± 0.12 升高至 0.67 ± 0.26 IU/ml，治療組治療前後改變為升高 0.26 ± 0.50 ku/l，對照組治療前後改變為升高 0.06 ± 0.21 ku/l，二組間無顯著差異。

二、鼻道之影響

吸入鼻道阻力：抗敏合方治療組左側鼻道阻力由治療前之 0.96 ± 0.34 降低至 0.52 ± 0.22 Pa-ml/sec，右側由治療前之 1.58 ± 0.67 低至 0.79 ± 0.18 Pa-ml/sec，對照組左側由治療前之 0.74 ± 0.16 降低至 0.60 ± 0.14 Pa-ml/sec，右側由治療前之 0.75 ± 0.21 升高至 0.86 ± 0.25 Pa-ml/sec，治療組左側鼻道阻力治療前後改變為降低 0.44 ± 0.214 Pa-ml/sec，對照組前後治療改變為降低 0.14 ± 0.18 Pa-ml/sec，二組間無顯著差異。治療組右側鼻道阻力前後改變為降低 0.79 ± 0.53 Pa-ml/sec，對照組前後改變為升高 0.10 ± 0.25 Pa-ml/sec，兩組間並無明顯差異。右側鼻腔最小截面積：抗敏合方治療組由治療前之 0.43 ± 0.03 升高至 0.45 ± 0.03 cm²，對照組由 0.45 ± 0.04 降低至 0.5 ± 0.04 cm²，治療組治療前後改變為增加 0.02 ± 0.02 cm²，對照組治療前後改變為增加 0.05 ± 0.03 cm²，二組間無顯著差異。左側鼻腔最小截面積：抗敏合方治療組由治療前之 0.39 ± 0.04 升高至 0.42 ± 0.04 cm²，對照組由 0.46 ± 0.03 升高至 0.49 ± 0.02 cm²，治療組治療前後改變為增加 0.03 ± 0.03 cm²，對照組治療前後改變增加 0.04 ± 0.02 cm²，二組間無顯著差異。

三、臨床症狀之影響

依患者臨床症狀每日記錄卡之分數記錄，抗敏合方治療組及對照組兩組治療前之臨床症狀評分，二組間無統計學之差異，經過十二星期治療，治療組降低 3.65 ± 3.14 分，對照組則升高 2.2 ± 0.46 分，二組間無統計學上的差異（ $p=0.08$ ）。

四、血清 IL-4、IL-5、IL-12、IFN- γ 之影響

血清 IL-4：抗敏合方治療組由治療前之 60.21 ± 13.30 降至治療後 42.27 ± 8.85 pg/ml，對照組由 90.69 ± 26.95 降至 51.85 ± 6.11 g/ml，抗敏合

方治療組治療後降低 $18.94 \pm 8.44 \text{ pg/ml}$ ，對照組降低 $39.11 \pm 23.7 \text{ pg/ml}$ ，二組間無差異性。血清 IL-12：抗敏合方治療組由治療前之 110.4 ± 29.31 降至治療後 $78.47 \pm 29.78 \text{ pg/ml}$ ，對照組由 194.4 ± 70.47 降至 $92.42 \pm 38.54 \text{ pg/ml}$ ，治療組治療後降低 $31.92 \pm 35.64 \text{ pg/ml}$ ，對照組降低 $102 \pm 45.06 \text{ pg/ml}$ ，二組間無差異性。血清 IFN- γ ：抗敏合方治療組由治療前之 14.33 ± 2.28 降低至治療後 $13.27 \pm 3.66 \text{ pg/ml}$ ，對照組由 19.53 ± 4.11 降低至 $11.10 \pm 1.06 \text{ pg/ml}$ ，治療組治療後降低 $1.06 \pm 3.11 \text{ pg/ml}$ ，對照組降低 $8.44 \pm 3.67 \text{ pg/ml}$ ，二組間無差異性。

肆、討論

過敏性鼻炎患者服用十二星期抗敏合方後與對照組比較，血清 IgE 雖然實驗組比對照組降低，但無統計學意義，血清 ECP、特異性屋塵蟎-IgE、特異性粉塵蟎-IgE、特異性黴菌-IgE、特異性蟑螂-IgE、特異性狗毛-IgE 等濃度並無顯著降低。鼻道指標方面，與對照組比較，鼻道阻力、鼻腔面積在二者間亦無顯著差異。臨床症狀評估方面，抗敏合方治療後，實驗組之症狀分數雖然比對照組降低，臨床症狀確實有改善，在統計學上並無明顯差異。

對過敏性鼻炎患者血清 IL-4、IL-12、IFN- γ 之影響，二組間並無顯著差異。雖然抗敏合方在臨床上應用頗廣，亦獲臨床療效，但在本臨床試驗之結果並不如預期。我們要檢討下列原因：一、臨床辨證不明確。二、樣本數不足。三、抗敏合方屬調理藥物，研究服用時間不夠長。未來研究應就可能原因再詳細設計改進，有關抗敏合方對過敏性鼻炎之治療有待進一步探討。

伍、結論與建議

抗敏合方對陰虛肝肺熱型過敏性鼻炎患者服藥十二星期之療效觀察，在免疫調節指標上並沒有獲得顯著的效果，樣本數不足可能是要檢討的地方，中醫方劑臨床療效評估，證型符合非常重要，各疾病各證型所佔比例不一，因此在篩選研究對象時常要比單純西藥臨床試驗需更多的篩選患者。

誌謝

本研究計畫承蒙行政院衛生署中醫藥委員會，計畫編號 CCMP94-RD-108 提供經費贊助，使本計畫得以順利完成，特此誌謝。

陸、參考文獻

1. Zeiger Rs: Allergic and nonallergic rhinitis: classification and pathogenesis. 1. Allergic rhinitis. *Am J Rhinol* 1989; 3: 21-47.
2. 呂克垣，謝貴雄：台北市兒童過敏病 11 年間之變化。 *中兒醫誌* 1988；29：104。
3. 呂克垣，謝貴雄：過去 20 年台灣過敏罹患者率之增加。 *中兒醫誌* 1995；36：151。
4. Settipane GA: Allergic rhinitis: update. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1986; 94: 470.
5. Ownby D: Environmental factors versus genetic determinants of childhood inhalant allergies. *J Allerg Clin Immunol* 1990; 86: 279.
6. Broder I, Higgins MW, Mathews KP, et al: Epidemiology of asthma and allergic rhinitis in a total community, Tecumseh, Michigan. *J Allergy Clin Immunol* 1974; 54: 100.
7. Habenicht HA, Burge HA, Muilenberg ML, et al: Allergen carriage by atmospheric aerosol. II. Ragweed-pollen determinants in submicronic atmospheric fractions. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 74: 64.
8. Agarwal MK, Swanson MC, Reed CE, et al: Airborne ragweed pollen with particle sizes and short ragweed plant parts. *J Allergy Clin Immunol* 74: 687-689.
9. Schleimer RP, MacGlashan DW Jr, Peters SP, et al: Inflammatory mediators and mechanisms of release from purified human basophils and mast cells. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 74: 473,
10. Dvoracek JE, Yunginger JW, Kern EB. et al: Induction of nasal late-phase reaction by insufflation of ragweed-pollen extract. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 73: 363.
11. Creticos PS, Peters SP, Askinson NF Jr, et al: Peptide leukotriene release after antigen challenge in patients sensitive to ragweed. *N Engl J Med* 1984; 310: 1626.
12. Naclerio RM, Proud D, Togias AG, et al: Inflammatory mediators in late antigen-induced rhinitis. *New Engl J Med* 1985; 313: 65.

13. Knapp HR, Murray JJ: Leukotrienes as mediators of nasal inflammation. *Adv Prostaglandin Thromboxane Leukot Res* 1994; 22: 279-288.
14. Connell JT: Quantitative intranasal pollen challenges. III. The priming effect in allergic rhinitis. *J Allergy* 1969; 43: 33.
15. Dorf E, Weeke B: Orally administered grass pollen. *Allergy* 1983; 38:56.
16. Schumacher MJ, Pain MCF: Intranasal immunotherapy with polymerized grass pollen antigens. *Allergy* 1982; 37:241.
17. Georgitis JW, Nickelsen JA, Wypych JJ, et al: Local nasal immunotherapy with high-dose polymerized ragweed extract. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1986; 81:17.
18. Passalacqua G, Albano M, Ruffoni S, et al: Nasal immunotherapy to parietaria: evidence of reduction of local allergic inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 461-466.
19. Naclerio RM: Local nasal immunotherapy: has the time come? *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 425-426.
20. Streiter TC, Reece LM, Hilsmeier KA, et al: Secretion of chemokines and other cytokines in allergen-induced nasal responses: inhibition by topical steroid treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 927-933.
21. Weido AJ, Reece LM, Alam R, et al: Intranasal fluticasone propionate inhibits the recovery of chemokines and other cytokines in nasal secretions in allergen-induced rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 77: 407-415.
22. Lim MC, Taylor RM, Naclerio RM. The histology of allergic rhinitis and its comparison to cellular changes in nasal lavage. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 136-144.
23. Bentley AM, Jacobson MR, Cumberworth V, et al: Immunohistology of the nasal mucosa in seasonal allergic rhinitis: increases in activated eosinophils and epithelial mast cells. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89: 877-883.
24. Varney VA, Jacobson MR, Suddenick RM, et al: Immunology of the nasal mucosa following allergen-induced rhinitis. Identification of activated T lymphocytes eosinophils and neutrophils. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 170-176.

25. Pipkorn U, Karlsson G, Enerback L: Secretory activity of nasal mucosal mast cells and histamine release in hay fever. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1988; 87:349.
26. Bachert C, Prohaska P, Pipkorn U: IgE-positive mast cells on the human nasal mucosal surface in response to allergen exposure. *Rhinology* 1990; 28: 149.
27. Fokkens WJ, Vroom TM, Rijntjes E, et al: Fluctuation of the number of CD-1 (T6)-positive dendritic cells, presumably Langerhans cells, in the nasal mucosa of patients with an isolated grass-pollen allergy before, during, and after the grass-pollen season. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84:39.
28. Lim MC, Taylor RM, Naclerio RM: The histology of allergic rhinitis and its comparison to nasal lavage. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 136-144.
29. Kay AB, Ying S, Durham SR: Phenotype of cells positive for interleukin-4 and interleukin-5 mRNA in allergic tissue reactions. *Int Arch Allergy Immunol* 1995; 107: 208-210.
30. Bogdan C, Vodovotz Y, Nathan C.: Macrophage deactivation by interleukin 10. *J Exp Med* 1991, 174: 1549-55.
31. D'Andrea A, Aste-Amezaga M, Vaiante NM, Ma X, Kubin M, Trinchieri G: Interleukin 10 (IL-10) inhibits human lymphocyte interferon- γ production by suppressing natural killer cell stimulatory factor/IL-12 synthesis in accessory cells. *J Exp Med* 1993, 178: 1041-8.
32. Hsu D-H, Moore KW, Spits H.: Differential effects of interleukin-4 and -10 on interleukin-2 induced interferon- γ synthesis and lymphokine-activated killer activity. *Int. Immunol* 1992; 4: 563-9.
33. Wanidworanun C, Strober W.: Predominant role of tumor necrosis factor- α in human monocyte IL-10 synthesis. *J Immunol* 1993; 151: 6853-6
34. de Waal Malefyt R. Abrams J. Bennett B. Figdor CG. de Vries JE.: Interleukin 10(IL-10) inhibits cytokine synthesis by human monocytes: an autoregulatory role of IL-10 produced by monocytes. *Journal of Experimental Medicine* 1991; 174(5): 1209-20.
35. Wanidworanun C. Strober W.: Predominant role of tumor necrosis factor- α in human monocyte IL-10 synthesis. *Journal of Immunology* 1993; 151(12): 6853-61.

36. Romagnani S.: Regulation of the development of type 2 T-helper cells in allergy. *Current Opinion in Immunology* 1994; 6(6): 838-46.
37. Hogan SP. Mould A. Kikutani H. Ramsay AJ. Foster PS.: Aeroallergen-induced eosinophilic inflammation, lung damage, and airways hyperreactivity in mice can occur independently of IL-4 and allergen-specific immunoglobulins. *Journal of Clinical Investigation* 1997; 99(6): 1329-39.
38. Sempowski GD. Beckmann MP. Derdak S. Phipps RP.: Subsets of murine lung fibroblasts express membrane-bound and soluble IL-4 receptors. Role of IL-4 in enhancing fibroblast proliferation and collagen synthesis. *Journal of Immunology* 1994; 152(7): 3606-14.
39. Doucet C. Brouty-Boye D. Pottin-Clemenceau C. Canonica GW. Jasmin C. Azzarone B.: Interleukin (IL) 4 and IL-13 act on human lung fibroblasts. Implication in asthma. *Journal of Clinical Investigation* 1998; 101(10): 2129-39.
40. Durham SR, Ying S, Varney VA, et al: Grass pollen immunotherapy inhibit allergen-induced infiltration of CD4+ T lymphocytes and eosinophils in the nasal mucosa and increases the number of cells expressing messenger RNA for interferon-gamma. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 1356-1365.
41. 馬光亞著：台北臨床三十年。世界書局，1981。

