

編號：CCMP93-CT-105

# 中藥治療腎臟疾病之動物模式

吳志仁

馬偕紀念醫院醫學研究部

## 摘要

前言：慢性腎臟疾病在西醫學的治療上仍無有效之治療藥物，而且耗費龐大健保資源。在傳統中醫學方面，紅耆、茯苓在臨床使用上常被用來治療水腫、減少尿量以及腎臟方面的疾病。目前大多數的研究均在探討其對免疫方面與相關疾病的關係，鮮少研究在腎臟疾病方面。一般研究所用的黃耆是指北耆，在台灣泛稱的黃耆多是指紅耆（晉耆），雖廣為使用卻無相關研究之探討其療效；而相關於茯苓的文獻也多探討非活體或腎臟領域之研究。因此本實驗使用 anti-rat Thy 1 建立一與人類近似的腎絲球腎炎模式[1]，並評估紅耆與茯苓對腎絲球腎炎在預防與治療之療效。

方法：本實驗採用 Wistar 品系大鼠，每天紀錄其飲用中藥溶液量與尿液排泄量。實驗分為 5 組，分別為頸靜脈注射 1xPBS 的假手術組；經由頸靜脈注射 CD90 的控制組；在注射 CD90 後飲用紅耆或茯苓之水煎溶液 14 天的治療組；在施打 CD90 前 14 天投與紅耆或茯苓的預防組；以及在注射 CD90 前後 14 天全程服用紅耆或茯苓的預防加治療組[2]。在誘發腎絲球腎炎後，飼養於新陳代謝籠並收集其每天的尿液檢測尿蛋白。紅耆與茯苓均做組織切片以鑑定藥材，水煎溶液分別以 HPLC 來確定其穩定性。

結果：所有的實驗大鼠均完全飲用所給予的中藥水煎液，在注射 CD90 後第 2 天其尿蛋白也立即升高。在投與紅耆的實驗中，其預防加治療組在注射 CD90 之後的第 1 天至第 5 天在統計學上有顯著的差異。而預防組雖無統計學上的差異，卻仍有降低尿蛋白之趨勢。服用茯苓之腎炎大白鼠，有減緩尿蛋白的趨勢，其中治療組在誘發腎絲球腎炎後的第 2 天到第 14 天有明顯的差異。然而其預防加治療組反而無統計學之差異。

討論：本實驗建立一完整的腎絲球腎炎之動物實驗及模擬臨床使用中藥水煎製劑之治療模式。此模式能廣泛應用於其他中藥或複方對於腎臟疾病之藥物篩檢模式。投與紅耆與茯苓中藥溶液實驗中，發現對由 CD90 誘發的腎絲球腎炎具有預防以及治療的潛能。然而，在投與茯苓實驗結果中，治療組對降低尿蛋白的療效比預防加治療組明顯，可能的原因包括：實驗個體數量不夠、使用藥劑量不當或是飼料若入尿液中造成尿蛋白測量之誤差，吾人將會繼續調整實驗設計以了解其真相。而紅耆與茯苓之病理組織變化、免疫學變化及治療機轉均是未來值得深入研究的課題。

關鍵詞：腎絲球腎炎、紅耆、茯苓、CD90 (Thy1.1)

Number : CCMP93-CT-105

# Animal models of renal disease for evaluating Chinese medicine.

Chih-Jen Wu

Medical Research Department, Mackay Memorial Hospital, Taipei, Taiwan

## ABSTRACT

**Background** There is no effective western medicine to reduce the progression of chronic kidney disease which is the critical economic burden in Taiwan national insurance. Traditional Chinese medicine Hedysarum polybotrys Hand.-Mazz (紅耆), Poria cocos (Schw) Wolf (茯苓) have been used in clinical symptoms of edema, decreased urine amount and kidney diseases for years. Numerous studies investigated them for immunomodulatory activity with associated diseases [3,4,5,6,7] . Most of researches used in-vitro study designs or studied in non-renal disorders for both herbs. In this study we applied anti-Thy 1 nephritis model, an experimental model which closely simulates human mesangial proliferative glomerulonephritis, to evaluate the prevention and therapeutic effect for Hedysarum polybotrys and Poria cocos.

**Methods** Daily intake/output was recorded for estimating volume of Chinese medicine in drinking water. Adult male Wistar rats were divided into five groups: one group underwent CD 90 injection via intrajugular vein (control group); one underwent a sham procedure with vehicle injection (sham group); one received Hedysarum polybotrys or Poria cocos for 14days before injecting CD90 (prevention group); one received Hedysarum polybotrys or Poria cocos for 14 days after injecting CD90 (treatment group); and one group received Hedysarum polybotrys or Poria cocos in the whole course of prevention and treatment (prevention plus treatment group). Daily urine protein excretion was analyzed in all rats.

**Results** All rats could drink up all Hedysarum polybotrys or Poria cocos mixed water we daily supplied. Anti-Thy 1 nephritic rats had peak urine protein excretion at 2nd days following CD90 induction. Although it was no statistic significance in prevention or treatment group, the Hedysarum polybotrys had preventive trend for lowering proteinuria in nephritic rats. However, while rats received Hedysarum polybotrys from prevention to treatment in complete course there had significant reducing proteinuria at day 1 to 5 following CD90 induction. Similar trend with no statistic significance was in prevention and prevention plus treatment groups of Poria cocos. In contrast, treatment group of Poria cocos showed significantly urine protein reduction from day2 to 14 after CD90 induction.

**Discussion** This study provides a good experimental model for screening candidates of Chinese medicine in renal disease, Both Hedysarum polybotrys or Poria cocos had preventive and therapeutic potential to attenuate the severity of nephritis induced by anti-Thy 1. However, the Poria cocos showed inconsistent result which treatment group had more effective than prevention plus treatment group. It may be due to small sample size inadequate drug dosage we used or contaminated urine samples. We are going to modify our study design to solve this questions. The renal immunopathology and cellular mechanism for Hedysarum polybotrys and Poria cocos in renoprotection should be studied completely in the future.

Keywords: Hedysarum polybotrys, Poria cocos, Glomerulonephritis, CD90

## 壹、前言

在台灣地區末期腎臟疾病之盛行率與發生率均已排名世界第二[8]，也是十大死因之一。目前對於末期腎臟病的治療，也只能夠靠透析治療或腎臟移植，根據器官捐贈協會統計，國內等待換腎人數已超過 5000 人。於台灣地區腎絲球腎炎 (Glomerulonephritis, GN) 是造成末期腎病 (end-stage renal disease, ESRD) 的主要原因之一。目前西醫學在治療慢性腎疾病至今仍無有效之治療，主要以類固醇 (steroids)、免疫化學療法以及透析治療為主，不僅造成諸多併發症，甚至耗費龐大健保資源。

然而近年來，中醫藥儼然已成為新藥研發之熱門領域，在西藥無法治療腎疾病之瓶頸下，許多研究紛紛投入中醫藥動物實驗，以期望中醫藥在相關醫學研究領域上能夠有卓越的成效。但卻在 1993 年比利時學者 Vanherweghem 研究報告發現，若誤將含有廣防己當成減肥藥服用後，會引起慢性進行性腎衰竭，此後國外往往稱之為"中草藥腎病變"[9]，由於中草藥在東方文化中流傳年代久遠，已深入民間，無形中此病症名稱已對於一般社會大眾造成恐慌，但此病症追根究底是由一種名為"馬兜鈴酸"的化學成分所引起，有鑑於此中醫藥界的學者贊成更名為"馬兜鈴酸腎病變"[10,11]，也因為緣於多起誤用含有馬兜鈴酸之中藥所引起腎衰竭的事件，導致普遍認為中藥均可能有其腎毒性之負面印象。因此本研究以腎衰竭之最主要成因—腎絲球腎炎作為腎臟疾病之動物模式，經由自然飲用黃耆、茯苓單味藥材之溶液，長期監控動物腎臟之變化。

黃耆在 (神農本草經) 中列為上品，為最常用中藥之一。黃耆性味甘溫，屬豆科植物，取用其根莖入藥，入脾經與肺經，故能補益脾胃、呼吸系統、提高免疫功能治療所有虛弱性所引起的疾病。在李時珍 (本草綱目) 曰「耆，長也。黃耆色黃，為補藥之長，故名之。」由此可知實為諸藥之長。目前在台灣民間俗稱的"黃耆"事實上為紅耆 (晉耆) 並非蒙古大黃耆 (北耆)，在民間之臨床經驗上也認為紅耆有其療效。過去文獻所提及之相關基礎研究均是以蒙古大黃耆為主，本實驗以紅耆為實驗藥材，是為了確認本土所用之紅耆其治療腎臟病之實質證據；茯苓在 (本草綱目) 中被列為木部上品，其為多孔菌科植物，茯苓菌生於松樹根部的菌核。味甘平，主治胸脅逆氣，憂患驚恐，心下結痛，寒熱煩滿咳逆，口焦舌干，利小便。這兩草藥在中醫藥方面最常被用來醫治臨床上的水腫、利尿作用、免疫調節及腎臟之療效。但在過去的研究中，此兩種中草藥均未用來做治療腎臟疾病方面的治療以及活體上的試驗，其雖在經驗治療上有其正面的療效，但均未經嚴謹的實驗證明，因此本實驗採用紅耆、茯苓

兩單味水煎中藥溶液，驗證其對腎炎大白鼠之療效。

建立腎絲球腎炎模式為本實驗之基礎，採用 anti-rat Thy1.1 (CD90) 單株抗體 (lyophilized ascites; Cedarlane, Ontario, Canada) 誘發腎炎，在 Bagchus 研究中也證實單株抗體 anti-rat Thy1.1 可以成功的誘發與人類相近的腎炎。不只在生化數值上尿蛋白有明顯的增加，anti-rat Thy1.1 抗體誘發的腎絲球腎炎其病理上與人體腎絲球腎炎大為相似。因此採用 Cedarlane® 的 anti-rat Thy1.1 單株抗體可以建立與人體最為相似的腎絲球腎炎模式。

本實驗之研究目的除了建立具中醫藥特色之動物評估模式與架構完整中藥治療動物模式外，同時篩檢出有效中藥做為未來研究之參考。

## 貳、材料與方法

### 一、腎絲球腎炎動物模式之建立

本實驗採用出生 9 週體重約 200~230 公克的 Wistar 品系公鼠，使用 Pentobarbital 以 21mg/kg 的劑量配合 Ketamine (60mg/kg) 及 Atropine 麻醉大鼠後，經由頸靜脈或尾靜脈注射 187.5  $\mu$ g 的 anti-rat Thy 1.1 單株抗體 (lyophilized ascites; Cedarlane, Ontario, Canada) 誘發腎絲球腎炎。

### 二、投與中藥之模式

本實驗分為 5 組。分別為假手術組 (N=10)，此組大白鼠只接受頸靜脈注射 0.125ml 的 1xPBS；控制組 (N=10)，大白鼠接受頸靜脈注射 187.5  $\mu$ g 的 anti-rat Thy 1.1 單株抗體誘發腎絲球腎炎而不做任何預防及治療；治療組 (N=12)，此組大鼠在接受頸靜脈注射 anti-rat Thy1.1 抗體後，開始飲用單味中草藥水煎紅耆或茯苓溶液 20ml/rat/day 2 週；預防組 (N=12)，此組大鼠在注射抗體前飲用單味中草藥溶液紅耆或茯苓溶液 20ml/rat/day 2 週，在接受抗體後不做任何治療；預防加治療組 (N=12)，此組大鼠在接受頸靜脈注射抗體前後全程飲用單味中藥水煎溶液 2 週作為預防以及治療。

### 三、尿蛋白測定

手術後的大鼠飼養於新陳代謝籠，依照其每天固定的飲水量給於單味中草藥溶液以確保完全攝取單味中草藥溶液。在手術結束後每 24 小時收集一次尿液，經 1200 轉速 10 分鐘離心後，取 1ml 檢體放置於 1.5ml 離心管中貯存在-20℃中待其欲檢測時再放置 4℃解凍。尿蛋白是使用 SYNCHRON LX® Systems M-TP 2x50 Microprotein Reagent 來檢測。

### 四、藥材鑑定

#### (一) HPLC 分析及水煎溶液穩定度監測

1. 前處理：紅耆與茯苓之水煎溶液按月隨機取樣 4 次；3ml 溶液保存於-20oC，待 5 組實驗結束後做 HPLC 之分析。取 1ml 中藥溶液與 20 ml 70% CH<sub>3</sub>OH 經超音波振盪 15 min (室溫)，160 rpm 搖浴 20 min (40℃)，靜置約 30 min 取上清液約 10 ml 以 0.45 μm 濾膜過濾，注入 20 μl 至 HPLC 中定量分析。

2. HPLC 分析條件：

Column：Cosmosil 5C<sub>18</sub>-MS-II (5μm, 4.6 I. D. × 250 mm, Nacalai tesque)，35℃。

Precolumn：Lichrospher RP-18 endcapped (5μm, 4.0 I. D. × 10 mm, Merck)。

Mobil phase：(1) H<sub>2</sub>O：KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>：10% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> = 1000 ml：2.72 g：1 ml

(2) CH<sub>3</sub>CN

(3) H<sub>2</sub>O

(4) CH<sub>3</sub>OH

Time	Flow	(A)	(B)	(C)	(D)	Curve
Initial	1.0	90	10	0	0	
30	1.0	75	25	0	0	
40	1.0	65	35	0	0	
55	1.0	0	75	25	0	
60	1.0	0	10	90	0	
65	1.0	90	10	0	0	

Post run: 15 min

## (二) 浸蠟切片法 (永久保存法):

1. 組織軟化：將切成適當大小的材料，置於固定瓶 (vial)，加入 5% KOH 進行軟化。
2. 組織脫水：將材料逐步換置於溶液中，至第六步就可開始滲蠟。

	第三丁醇	95% 乙醇	蒸餾水
第一步	10	40	50
第二步	20	50	30
第三步	35	50	15
第四步	55	45	0
第五步	75	25 (無水酒精)	0
第六步	100	0	0

一至五步須二至四小時，第六步須八至十二小時，在低於 25°C 時操作第六步，須置於溫箱操作。

3. 滲蠟：在 60°C~65°C 之溫箱內操作，使濾紙上的小蠟塊慢慢溶化而流入瓶底；滲蠟時間以十二至二十四小時為宜。拿走濾紙，至固定瓶內無第三丁醇的氣味，即可進行埋蠟。
4. 埋蠟：將固定瓶內的液狀蠟倒入紙盒模型內，再將材料放置於液狀蠟內。埋蠟時必須注意材料於蠟塊中的距離，以凝固後，方便裁切為宜。
5. 切片：把多餘的蠟塊剔除，然後固定在小木塊上，以便夾處在切片機上，進行切片。
6. 張貼切片：先在載玻片上塗上少許的黏附劑 (蛋白：甘油=2：1 和少許的石炭酸)；其次，在塗有黏附劑的載玻片上滴上 2-3 滴的蒸餾水，再將一片蠟帶張貼於載玻片上。把盛有蠟帶及水的載玻片移至酒精燈上加溫，蠟帶在加熱之後就開始伸展 (以蠟帶不溶解為原則)，這時可用針將蠟帶排列好，至完全平展後，把水吸乾，將它放在 40~45°C 的電熱板上烘乾。

## (三) 組織切片染色

切片染色時連同載玻片放在染色槽中操作。每一步驟使用一個染色槽，作用時間達到時，將載玻片移至下一個染色槽內。其操作步驟如下：

1. 二甲苯 (xylene) 10 分鐘。



2. 二甲苯-無水酒精 (1:1) 3 分鐘。
3. 無水酒精 3 分鐘。
4. 浸漬 95% 酒精 3 分鐘。
5. 浸漬 85% 酒精 3 分鐘。
6. 浸漬 70% 酒精 3 分鐘。
7. 浸漬 50% 酒精 3 分鐘。
8. 浸漬 1% safranin 的 50% 酒精溶液 24 小時。
9. 浸漬 50% 酒精 3 分鐘。
10. 70% 酒精 3 分鐘。
11. 85% 酒精 3 分鐘。
12. 95% 酒精 3 分鐘。
13. 0.5% fast green 的 95% 酒精溶液，時間依材料而異。
14. 用 95% 的酒精洗多餘的 fast green 二次。
15. 無水酒精二次，每次各 3 分鐘。
16. 無水酒精—二甲苯 (1:1) 3 分鐘。
17. 二甲苯 5 分鐘。
18. 滴巴爾森 (balsam)，蓋上蓋玻片。

#### 四、分析

檢驗出的數據均以 mean  $\pm$  SEM 表示。所有的統計分析以 SPSS 程式計算，利用單方史都華檢定法 (unpaired Student's t-test) 進行每組間的比較。另外也使用變異分析 (analysis of variance) 評估中藥治療期間或是預防時期對腎疾病狀況之改變。

## 參、結果

### 一、大鼠腎炎模式之建立

大鼠腎炎模式建立之初，經由大鼠頸靜脈注射 anti-rat Thy1.1 抗體，常在手術後未完全甦醒前死亡導致實驗失敗。經一連串多方面的調整、測試才得以完成大鼠腎炎模式之建立：

#### (一) 第一階段

大鼠品種：Wistar 系公鼠體重 200 ~ 230 公克。

麻醉方式：Pentobarbital (21mg/kg) 以腹腔注射。

抗體注射：以 250  $\mu$ g/0.2ml 1xPBS 的劑量經由頸靜脈注射。

實驗結果：1.以 250  $\mu$ g/0.2ml 1xPBS 濃度劑量施打→死亡 (N=4)  
2.以其 2/3 (180  $\mu$ g) 劑量注射→無效果 (N=1, 圖一)  
3.以其 1/2 (125  $\mu$ g) 劑量注射→死亡 (N=1)

#### (二) 第二階段

大鼠品種：Wistar 系公鼠體重 200 ~ 230 公克。

麻醉方式：無麻醉。

抗體注射：以 250  $\mu$ g/0.2ml 1xPBS 的劑量經由尾靜脈注射。

實驗結果：數據顯示，從尾靜脈施打 anti-rat Thy1.1 抗體無法成功誘發腎炎。0 隻大鼠死亡；4 隻大鼠均無明顯效果 (圖二)

#### (三) 第三階段

大鼠品種：Wistar 系公鼠體重 200 ~ 230 公克。

麻醉方式：Pentobarbital (21mg/kg) 與 Ketamine (60mg/kg) 配合使用以腹腔注射。

抗體注射：麻醉後待其呼吸速率為 2 次/秒時 (過了深度麻醉時期)，由頸靜脈注射 187.5  $\mu$ g 劑量的抗體。

實驗結果：成功引發腎炎 (實驗 6 隻大鼠；2 隻大鼠死亡)。

#### (四) 第四階段

大鼠品種：Wistar 系公鼠體重 200 ~ 230 公克。

麻醉方式：Pentobarbital (21mg/kg) 與 Ketamine (60mg/kg) 配合使用，另施打 Atropin (21mg/kg) 以減少呼吸道分泌量。期間嘗試過兩種不同順序的麻醉方法：

1. 以腹腔注射 Pentobarbital (21mg/kg) 與 Ketamine (60mg/kg)，再以肌肉注射施打 0.01ml 的 Atropin。
2. 先以腹腔注射 Atropin (21mg/kg) 等待約 15 ~ 20 分鐘後，再施打 Pentobarbital (21mg/kg) 與 Ketamine (60mg/kg)。(Atropin : Pentobarbital = 1 : 1) 抗體注射：麻醉後待其呼吸速率為 2 次/秒時 (過了深度麻醉時期)，由頸靜脈注射 187.5  $\mu$ g 劑量的抗體。

實驗結果：在注射 CD90 後第二天，尿蛋白即有明顯的上升 (圖三)，死亡率降低為 8% 以下。

### 二、腎炎大白鼠服用紅耆之療效 (圖四~圖六)

大白鼠腎炎引發後，依照人類每日服用 400ml/60kg 的飲用量換算成大白鼠每日給予紅耆水煎溶液 15ml/0.2kg，而大白鼠 (表一) 也確實完全飲用。實驗結果顯示、預防組 (圖五) 的每日尿蛋白排出量有下降的趨勢，但未達統計學上的意義。從圖表上得知，預防加治療組 (圖六) 從腎炎引發後第一天至第五天均有顯著降低尿蛋白之療效。

### 三、腎炎大白鼠服用茯苓之療效 (圖七~圖八)

給予茯苓水煎飲用水每日 20ml/0.2kg，大白鼠確實完全的飲用完畢。從圖七可以得知治療組的尿蛋白量是有明顯的下降趨勢，在腎炎引發後第一天與第三天在統計上沒有差異上的意義之外，其餘 12 天均有其相當顯著的差異性。而預防組 (圖八) 及預防加治療組 (圖九) 雖有減緩尿蛋白排泄量之趨勢但在統計學上反而沒有差異性。

### 四、藥材鑑定及水煎溶液穩定度監測

紅耆經組織切片後觀察發現其纖維團旁出現特有的結晶 (圖十)；茯苓的組織切片則顯示其獨特的菌絲體結構 (圖十一)。而紅耆 (圖十二) 與茯苓 (圖十三) 水煎溶液經 HPLC 分析，結果顯示均有一致性。

## 肆、討論

本實驗在於建立一完整且穩定誘發腎炎之動物模式。使用 Cedarlane® anti-rat Thy 1.1 抗體可以成功的在大白鼠身上誘發與人類相似的腎絲球腎炎模式。而實驗前的麻醉步驟會導致經 Thy1 頸靜脈注射之大白鼠呼吸困難而窒息死亡，經過多方面的嘗試，最後使用 Atropin、Ketamine 配合 Pentobarbital 才大幅提升實驗之成功率。

為了確定大鼠完全服用實驗中的中藥溶液，在建立模式之初即試養大鼠於新陳代謝籠中，紀錄大鼠 24 小時的飲水量，做為中藥溶液餵食量之參考，而實驗中提供 20ml/rat/day 的中藥溶液也確實完全被大鼠服用。另外實驗中服用的紅耆與茯苓為了確保其穩定性，按月都會隨機抽 4 個樣本做 HPLC 之分析。在尿液收集方面，飼料顆粒的大小一直為本實驗考量因素之一。為了預防飼料屑落入集尿管中，而在尿液中釋放出蛋白質影響尿蛋白檢驗結果，本實驗將顆粒飼料磨成粉狀以便大鼠直接食用而預防因啃食產生的飼料屑落入集尿管中影響實驗結果。

實驗結果顯示服用紅耆與茯苓單味中藥溶液確實有降低尿蛋白量的趨勢。在服用紅耆實驗中，預防加治療組很顯著的能降低腎炎大白鼠尿蛋白之排泄量，預防組或治療組雖無統計學上的差異，但均有使尿蛋白下降的趨勢。而在服用茯苓的實驗裡，治療組具顯著減少腎炎之尿蛋白量，然而於預防組加治療組上，雖仍有趨勢但卻不見其統計學上的差異。其可能為 (1) 個體對腎炎誘導之個別差異大，加上樣本數量太少所致。(2) 服用中藥劑量不足。(3) 大鼠飼料雖然磨成粉末狀，但還是會有掉落集尿管的機率，而可能導致尿液中蛋白質測定值不準確。(4) 治療組雖於統計上具差異，但其 effect 仍不足，故其重現性 (reproducible) 不穩定。

## 伍、結論與建議

本實驗成功的使用 CD90 經頸靜脈注射誘發與人類相近的腎絲球腎炎模式。在實驗過程中也使大白鼠完全服用含紅耆與茯苓之飲用水。此模式的建立將可適用評估其他藥物及中藥複方之於腎臟疾病療效。

而實驗結果顯示服用紅耆與茯苓水煎飲用溶液對於腎炎大白鼠的尿蛋白排泄是降低之療效。雖茯苓治療組具顯著的療效，然而此統計學之差異卻未反應於預防加治療組上。其或許因實驗個體數量的不足導致個體間相互影響的數據偏差甚大；可能服用中藥劑量的不足導致沒有明顯的差異性；以及外來因素影響尿蛋白的濃度。若實驗能更進一步的增加實驗個體數減少個體間之變數差異；調整不同中草藥飲用劑量；於尿液搜集器上方放置細網，以防止飼料落入尿液等，以期實驗更具說服力與穩定之再現性。

諸多研究文獻上所提及的黃耆均為黃耆（北耆），但目前在台灣民間大多使用紅耆（晉耆）。黃耆與紅耆在植物學上同科不同屬可由組織切片見其差異性，而本實驗亦提供了紅耆在經驗療效之科學證據。未來之研究應著重於紅耆、茯苓之療效與病理組織變化之相關性，進而由細胞學基礎上探討之可能病理機轉。

## 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 CCMP93-CT-105 提供經費贊助，使本計畫得以順利完成，特此誌謝。

[\(6-13 圖表\)--CCMP93-CT-105.doc](#)