

編號：CCMP93-RD-004

辛夷散對過敏性鼻炎治療臨床療效評估

楊賢鴻

長庚紀念醫院中醫醫院

摘 要

過敏性鼻炎為台灣重要的疾病，儘管現代醫學對過敏性鼻炎有良好之療效，但是對於該病在臨床上的反覆再發，則較少有好的辦法，從我們過去的研究及發表，我們發現中藥對過敏性鼻炎治療有良好的療效，且此療效與免疫調節有密切的關係，由於先前的實驗足以融合三個中藥複方為治療藥物，且研究設計並非為雙盲設計，因此我們在本次研究設計中，將以上次研究用藥之主要成方「辛夷散」作為臨床療效評估的用藥，且將研究設計為雙盲實驗，我們預計在兩年中收集 99 位病患，包括實驗組 66 位、對照組 33 位，實驗中並檢測相關細胞激素的濃度，以及鼻阻力的影響。

目前，我們已收集病患總數 81 人，包括已服用藥物中 68 位，目前在評估中 13 位，由於本實驗為雙盲實驗，所以尚未能揭曉研究數據，然而從計畫進行中，我們曾有二位病患因皮膚過敏（蕁麻疹），以及腸胃不適退出本研究計畫，根據我們對研究藥物「辛夷散」的認知，此不適症狀應當與該藥物無關，此外，我們此次研究對象年齡層分部於 15 至 45 歲，男女性別比為 33 比 35。由於本年度我們的收案極為順利，我們預期在下年度 6 月底前可完整收集到檢體，下半年度則以實驗室工作、資料整理及投稿撰寫為主要工作。

關鍵字：過敏性鼻炎、辛夷散、細胞激素

Number : CCMP93-RD-004

Study the effects of Shin-Yi-San on the treatment of allergic rhinitis

Sien-Hung Yang

Center of Traditional Chinese Medicine, Chang Gung Memorial Hospital

Abstract

Allergic rhinitis an important disease in Taiwan due to its high prevalence rate, through there are satisfy of clinical treatment by western medicine but the recurrent attack of allergic rhinitis also an important problem in Taiwan. From our previous studies, we found that Chinese herbs was benefit to the treatment of allergic rhinitis via the immunomodulatory effects, because of our previous studies combined with 3 formulas and not doing under the randomized trial, so we design this study using one formula of Chinese herbs (shin-yi-san) for the treatment of allergic rhinitis by a randomized double blind clinical trial. The study will enrolled 99 patients with 66 in study group and 33 in placebo group, all the patients will be assay by immunocytokines and resistance of nasal tract.

In first year of study, 81 patients were collected with 68 patients were under the treatment now and 13 were under the evaluation now. Within the study 2 patients were rule out due to one case suffered Urticaria and the other with GI disturbance, the age of the patients was range from 15 to 45 years old and the ratio of male to female with 33/35. As our efforts we can complete the collection of patients with 99 case in near future and will finished the whole study work including evaluation, and published in next year.

Keywords: allergic rhinitis, Shin-Yi-San, cytokine

壹、前言

一、實施背景與現況

本計劃是針對中醫對「過敏性鼻炎」患者，服用中醫傳統古方「辛夷散」的臨床療效評估，及其對免疫機轉影響之探討。

過敏性鼻炎是環境中的過敏原對鼻黏膜所誘發的第一型的過敏反應發炎反應，典型症狀包括打噴嚏，鼻癢，流鼻水和鼻塞之單項或多項¹，其盛行率在台灣約為 20%，並有逐年增加的趨勢²。

過敏性鼻炎的形成原因是鼻黏膜細胞對環境中的塵 的排泄物、蟑螂、動物如貓狗之皮屑、花粉…等「過敏原」產生致敏化作用。當患者的鼻黏膜致敏化後再度吸入極低量的過敏原時，即可誘發第一型的過敏反應發炎反應。這種發炎反應可分為早期反應及晚期反應。當過敏原接觸鼻黏膜時，細胞膜上帶有具抗原特異性抗體的肥大細胞會與之結合，釋放出組織胺、類胰蛋白酶（tryptase）、寧酪酵素（chymase）、白三烯素（leukotrienes）前列腺素（prostaglandin）等發炎介質，促成鼻黏膜神經激化，腺細胞大量分泌，血管局部擴張及通透性增加。臨床上可見鼻癢、打噴嚏、流鼻水、鼻塞等症狀。這些症狀一般在接觸到過敏原數分鐘內出現，故稱之為早期反應，其特徵以鼻癢、打噴嚏、流鼻水為主。而肥大細胞所分泌的介質也會使血管內皮黏黏因子（VCAM）細胞黏黏因子（ICAM）表達增加，並藉由趨化作用吸引更多的免疫細胞如嗜紅性白血球、中性球、淋巴球等至發炎組織中。其中嗜伊紅性白血球可促使 B 淋巴球分泌更多的特異性抗體，分泌許多介質造成鼻黏膜表皮細胞的損傷等。而發炎組織中 T 淋巴球朝向 Th2 subtype 分化的傾向，經由細胞介質如 IL-3, IL-4, IL-5 等吸引更多的嗜伊紅性白血球、肥大細胞、特異性抗體的生成，進而促進免疫反應的進行。這種細胞聚集在發炎組織中的高峰出現在接觸過敏原後 4 至 8 小時，故稱為晚期反應，一般是以較明顯的鼻塞症狀為其特徵^{1,3}。

過敏性鼻炎可分為季節性與終年性，季節性多與花粉有關。雖然避免接觸過敏原為治療上的基本要求，但是事實上很難完全避免。所以治療方法中尚有免疫療法、藥物療法及手術治療^{3,6}。免疫療法至少須持續一至兩年，僅能對單一過敏原過敏的病人才有較佳的療效。藥物治療主要是抗組織胺、去充血劑、Cromolyn 與類固醇。而手術治療僅是輔助性質，主要是處理長久發炎造成的鼻甲種大及鼻竇炎等併發症。所以目前過敏性鼻炎的治療方式是以藥物治療為主³。因為患者罹患過敏性鼻炎具遺傳傾向，且環境中的過敏原無法完全避免，因此對不適合接受減免療法或減免療法失敗的患者而言，症狀控制為其治療目標。

藥物療法中抗組織胺可有效治療鼻癢、打噴嚏、流鼻水，但是對鼻塞效果則不明顯。鼻黏膜去充血劑可緩解鼻塞，但因其停藥之反彈作用明顯，故無法長期使用。Cromolyn 主要用於預防，對已發生之鼻過敏症狀僅稍有效果。類固醇對所有鼻過敏症狀皆能有效治療，但是需注意長期使用之所產生的胃潰瘍、各種感染、骨質疏鬆等問題，一般以局部鼻用製劑較安全⁴。因此大多數患者的症狀僅能獲得短暫控制，無法長期免於鼻炎的困擾，所以尋求新的治療藥物有其重要性。

目前已有許多研究發現中藥可藉著調節細胞激素的濃度，來達到免疫機能的調節作用⁵⁻¹⁶，而臨床上中藥對過敏性鼻炎的治療也有不錯的療效¹⁴⁻²⁰。我們曾經在臨床研究證實中藥複方「辛夷散+小青龍湯+香砂六君子湯」對過敏性鼻炎有良好的療效及免疫調節作用^{14,15}，因此我們希望以其中主要的方藥「辛夷散」進行過敏性鼻炎的相關研究。回顧過去過敏性鼻炎的中醫藥研究，多是著重於傳統中醫學的辨證分型後的療效評估¹⁷⁻²⁰，關於現代醫學重視的免疫機轉則少見深入的探討。本計畫希望能以過敏性鼻炎為研究疾病，從人體分子免疫學的角度，透過中醫傳統古方「辛夷散」，對中藥治療過敏性鼻炎的免疫調節作用方式進行深入的探討，並且除了主觀的臨床症狀評估，另外利用鼻聲波反射檢測提供客觀的數據來評估中藥緩解鼻炎晚期反應的療效²¹。相信進一步了解中藥對免疫機轉的影響，有助於中藥將來成為免疫疾病的主要治療藥物或是輔助性治療藥物時，所應具備現代醫學研究上的理論基礎及證據。

二、研究目的

過去我們針對過敏性鼻炎患者，給予中藥辛夷散+小青龍湯+香砂六君子湯治療三個月，我們發現中藥能有效經由免疫調節來改善鼻過敏症狀，並發表兩篇 SCI 論文（詳見參考文獻 14,15），由於該處方中的主成分為辛夷散，因此我們希望進一步探討辛夷散對過敏性鼻炎患者的臨床療效，並且評估未來是否有可能從該處方中抽取有效成分以進一步朝中藥新藥開發的方向進行。

貳、實施方法與進行步驟

一、實施方法：

(一) 研究設計：

本計畫將自長庚醫院門診中選擇臨床症狀出現鼻癢、打噴嚏、流鼻水、鼻塞的病患，檢測單一過敏原測定 CAP 作流行病學分析²³，並經由耳鼻喉科專科醫師根據臨床症狀及綜合過敏原篩檢²²（如附錄一），確定診斷為對塵 過敏之過敏性鼻炎患者，選定病患年齡介於 15~45 歲，共 99 例進入研究計畫。採隨機分配將病患分為實驗組 66 例及對照組 33 例。實驗組給予 GMP 中藥廠製作同一批號之濃縮科學中藥複方「辛夷散」，以膠囊裝置（如附圖一），一粒 500mg，一次服用 5 克，一天服用三次，一天共 15g。對照組予以同樣外觀、數量的安慰劑膠囊。治療時間為三個月。治療前後分別就（一）臨床症狀（二）血液淋巴球、單核球的細胞激素和嗜中性白血球吞噬作用的表達（三）鼻塞程度，三方面進行評估。臨床症狀評估是由研究員填寫 Okuda 臨床症狀指數評估表²⁴（如附錄二）。血液檢測包含過敏抗體 IgE 總量測定、塵 特异性 IgE 濃度、CD4/CD8、以免疫酵素分析法（ELISA）測定 PMA 刺激 MNC 培養上清液的細胞激素：IL-4、IL-5、IL-10、IL-13、IFN- γ 的濃度改變，檢測嗜中性白血球 IL-8、PGE2、LTC4、sICAM-1 以及 COX-2mRNA 的表達和嗜中性白血球吞噬作用的改變。鼻塞程度則以鼻阻力及聲波反射進行客觀評估。

二、計劃進行步驟：

(一) 對象之選取：

從長庚醫院耳鼻喉科及中醫分院中醫內科的門診患者中，不拘性別，選取年齡介於 15~45 歲，無系統性疾病且符合過敏性鼻炎診斷標準的患者，確認就診前一個月未曾服用任何藥物後，經患者簽署同意書後進入研究計畫（受試者同意書如附錄三）。並由研究人員填寫中醫治療過敏鼻炎療效評估各案資料表（如附錄四），預計收取病患數 99 例，請中藥局以隨機分組方式分為實驗組 66 例與對照組 33 例。

過敏性鼻炎診斷標準為符合以下兩點：

1. 臨床症狀出現鼻子癢、打噴嚏、流鼻水、鼻塞之單項或多項。
2. 綜合過敏原篩檢為陽性。

(二) 中藥治療原則：

中藥藥物：由同一家 GMP 中藥藥廠提供同一批號之濃縮科學中藥「辛夷散」其組成依中醫典籍「醫方集解」記載，由辛夷、細辛、川木通、川芎、白芷、蒿本、防風、升麻、甘草各三錢，煎煮濃縮後製成濃縮科學中藥使用，以 500mg/膠囊予以包裝。

中藥劑量：一切以成人劑量，單次劑量 5g，一日服用三次。

治療時間：三個月。

對照組藥物：請廠商製作外觀相同之對照組藥物。

(三) 臨床症狀指數評估：

由研究人員填寫臨床症狀指數以 Okuda 評分系統 24 進行評估，需評估評估三次，分別是治療前、治療第六個星期、治療後。(如附錄二)。

$$\text{臨床症狀改善}\% = \frac{\text{治療前分數} - \text{治療後分數}}{\text{治療前分數}} \times 100$$

(四) 鼻阻力及聲反射檢查：

檢查室環境：溫度 24°C，濕度 60%病患進入檢查室後，先等待 10 分鐘待其適應溫度濕度後，由本院耳鼻喉科同一位檢查員操作 Rhinometer 進行檢查。

(五) 血液淋巴球、單核球的細胞激素和嗜中性白血球吞噬作用的表達抽取血液分別以紅頭試管 (10cc) 兩管，綠頭試管 (20cc) 一管盛裝。血液檢體送實驗室做單一過敏原 CAP，血液淋巴球亞群測定，細胞激素等檢測 (見實驗技術)。

(六) 實驗技術

1. 血清總量 IgE 的測量

購買測定 IgE 及塵 專一性濃度的的 ELIS kits(Immunotech, Marseille, France) 以酵素免疫分析法 (ELISA) 測定。結果以 KIU/l 表示，每一 KIU/l 為 2.4ng 量 IgE。最小可測得 IgE 的量 5.75KIU/l。

2. 嗜中性白血球、單核球和淋巴球的分離：

抽取病患靜脈血液與抗凝劑 Heparine (10U/ml) 混合均勻後，加入 1/4 體積量的 2% Dextran (500KDa) 置於室溫 30 分鐘，吸取上層富含白血球之懸浮液，並與等體積的 Hank's balanced salt solution (HBSS) 混合後，輕輕加入含有等體積 Ficoll-Hypaque (specific gravity of 1.077) 的離心管中離

心 (300 x g) 25 分鐘，然後吸取介於二層之間的單核球，以及沉澱於底層的嗜中性白血球，此步驟重複三次。1% bovine serum 的 RPMI-1640 溶液稀釋成 2×10^6 cells/ml。為進一步分離 T 淋巴球，將 MNC 置於 Petri dishes 於 5% CO₂ air, 37°C 中培養一小時，從 Petridishes 吸取淋巴球後使其經過 Nylon-wool column 移除 B 淋巴球。嗜中性白血球、單核球和淋巴球濃縮溶液以含有 1% bovine serum 的 RPMI-1640 溶液稀釋成 2×10^6 cells/ml 備存。

3. CD4/CD8 的測定：

將先前製備的 T 淋巴球懸浮液 1ml (2×10^6 cells/ml) 各加入 0.5ml 的 CD4 及 CD8 抗體，於室溫下避光靜置 30 分鐘後，加入一倍的 PBS 2ml，離心 (1500rpm) 5 分鐘。去上清液後再加入 0.5ml 一倍的 PBS，用 Flowcytometry 分析。

4. Mitogen-stimulated 單核球及淋巴球培養上清液之製備：

將先前製備的單核球懸浮液取分為兩份，一份加入 0.45ml 的 10% FBS-RPMI 和 0.05ml 的 PHA ($5 \mu\text{g/ml}$)，另一份只加入 0.45ml 的 10% FBS-RPMI 作為控制組。混和液置於 37°C，5% CO₂-95% air 下培養 48 小時後離心 (300g) 取上清液，置於 -20°C 下備用。

5. 血清中細胞中 sICAM-1，IL-8，PGE2，LTC4 總量的測定：

購買的 ELISA kits (Quantikine, R&D System, Minneapolis, MN, USA) 以酵素免疫分析法 (ELISA) 測定多核球上清液中之 sICAM-1，IL-8，PGE2 及 LTC4 的濃度。

6. 細胞激素 (IL-4、IL-5、IL-10、IL-13、IFN- γ) 的濃度測定：

購買 ELISA kits (Quantikine, R&D System, Minneapolis, MN, USA) 以酵素免疫分析法 (ELISA) 測定先前製備的 Mitogen-stimulated 單核球和淋巴球培養上清液。

7. 以 RT-PCR 測定嗜中性白血球 COX2 mRNA 表達^{25,26}：

將嗜中性白血球加入 1ml Ultraspec RNA reagent 混合後置於冰上 5 分鐘，加入 0.2ml Chlorform 混合均勻後離心 (12000rpm, 15min)，去上層液體加入 isopropanol 混合均勻後離心 (12000rpm, 15min)，去除上層液體後乾燥，再加入 20mg/dl depec-H₂O 溶解，取 5mg/dl 測 OD 值。取出 $5 \mu\text{g}$ RNA 加入 depec-H₂O 至 $16.35 \mu\text{l}$ ，加入 oligo dT $1 \mu\text{l}$ ，DNTTP (10mm) $1.5 \mu\text{l}$ ，DTT (0.1m) $2.5 \mu\text{l}$ ，RNAIR ($40\text{v}/\mu\text{l}$) $0.75 \mu\text{l}$ ，M-MLV $2 \mu\text{l}$ ，置於 42°C 1 hour，75°C 10min 後取出做 PCR。加入 RT product $5 \mu\text{l}$ ，PCR buffer $5 \mu\text{l}$ ，DNTTP

(10mm) 1 μ l, 及 primer 3'5'各 1 μ l, TAG 1 μ l 置於 2.94°C 45sec, 55°C 45sec, 65°C 2min, 共 30cycle, 72°C 後停止。跑 gel 後加入螢光劑 Et-Br 後以 FLA-2000 (Fuji) 螢光影像分析儀分析螢光強度。

Primer hCOX-2 : 5'-TTC AAA TGA GAT TGT GGG AAA ATT

GCT-3' (sense) 5'-AGT TCA TCT CTG CCT GAG TAT

CTT-3' (anti-sense)

8. 嗜中性白血球吞噬作用測定²⁷

先將螢光小乳膠粒 Fluoresbit carboxylate microspheres (0.75 μ m) 與正常人類新鮮血清混合在 37°C 作用 45 分鐘, 每 ml 溶液含有 1×10^6 cells/ml 嗜中性白血球與經血清調理過的螢光物 (1×10^8 particles/ml) 相混合於 37°C, 5% CO₂-95% air 反應 60 分鐘後以流式細胞分析儀 (488nm excitation) 測量發散後所放出的螢光量, 螢光強度以 channel number 表示, 取 mean fluorescence intensity 作為濃度百分比指標, 資料取平均值 \pm 標準差表示。

(八) 資料分析:

資料以平均值 \pm 標準誤 (mean \pm S.E.M.) 表示, 統計學運用到 student's test 及相關統計, 以 P 值 \leq 0.05 為統計學上有意義。

參、結果

研究進度

- 本研究為雙盲研究因此研究結果仍無法揭曉
- 目前收案順利共計有 81 位病患進入研究中包括：
服藥中 68 位、評估完等待報告者 13 位，名單（如附錄五）。
- 目前加入研究之病患年齡分佈圖及男女比例圖（如附表一）。

肆、討論

下年度預期達成的目標及工作項目

- 一、94 年 6 月前完成 99 例病患完整服藥及檢驗檢體收集
- 二、94/6-94/10 實驗室基礎研究工作進行包括：
 - ◆對 T 細胞亞群 CD4/CD8 的影響。
 - ◆對 T 細胞分泌的細胞激素 IL-4、IL-10、IL-13、IFN- γ 的影響
 - ◆對嗜中性白血球活化相關媒介因子包括 PGE2、LTC4、sICAM-1、IL-8 的影響。
 - ◆對嗜中性白血球 COX-2 mRNA 表達的影響。
 - ◆對嗜中性白血球 Phagocytosis 的影響。
 - ◆94/11-94/12 研究資料整理及撰寫期刊投稿

伍、結論與建議

因本實驗為雙盲試驗所以臨床療效評估部分須等所有病例皆完成受試，才能做進一步統計。實驗室也已陸續開始前測的各項 T 淋巴球中 CD4/CD8 比值與 IL-4、IL-5、IL-10、IL-13、IFN- γ 的濃度及多形性白血球 IL-8、PGE2、LTC4、sICAM-1、COX2 的 mRNA 表現與嗜中性白血球的吞噬能力的實驗。

每位已開始用藥的病例皆已完成第一次的鼻聲波反射檢測由鼻腔內截面積的改變，可以評估鼻塞的程度。

目前有 1 位退出實驗，退出原因有一位是因為每次要吃 10 顆膠囊，因本身不太會吞藥所以藥喝大量的水，胃會不舒服，有噁心的感覺，所以要求退出。

另有一位原本要求退出因為吃藥後皮膚有過敏現象，後來經觀察是因為天氣變化及皮膚接觸環境變化的問題剛好在開始服藥那幾天，所以病患了解不是藥物引起故願意繼續參加實驗。

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-RD-004 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. Baraniuk JN. Pathogenesis of allergic rhinitis. [Review] [69 refs] [Journal Article. Review. Review, Tutorial] *Journal of Allergy & Clinical Immunology*. 99(2): S763-72, 1997 Feb
2. Lue KH, Hsieh KH. A survey of survey of the prevalence of allergic diseases in school children in Taipei city-changes in the past 11 years. *Acta Pediatr Sin* 1998; 29: 104-9.
3. Allergic rhinitis: definition, epidemiology, pathophysiology, detection, and diagnosis. [Review] [39 refs] [Journal Article. Review. Review, Tutorial] *Journal of Allergy & Clinical Immunology*. 108 (1 Suppl):S2-8, 2001 Jul.
4. Storms WW. Rethinking our approach to allergic rhinitis management. [Review] [18 refs] [Journal Article. Review. Review, Tutorial] *Annals of Allergy, Asthma, & Immunology*. 88(4 Suppl 1):30-5, 2002 Apr
5. Chen GZ, Chen GL, Sun T, Hsieh GC, & Henshall JM. Effects of *Cordyceps sinensis* on murine T lymphocyte subsets. *Chinese Medical Journal - Peking*.1991; 104: 4-8.
6. Guan YJ, Hu Z, & Hou M. Effect of *Cordyceps sinensis* on T-lymphocyte subsets in chronic renal failure.*Chung-Kuo Chung Hsi i Chieh Ho Tsa Chih*.1992; 12: 338-339.
7. Liu C., Lu S, & Ji MR. Effects of *Cordyceps sinensis* (CS) on in vitro natural killer cells. [Chinese] *Chung-Kuo Chung Hsi i Chieh Ho Tsa Chih*.1992; 12: 259-267.
8. Zhu JL, & Liu C. Modulating effects of extractum semen *Persicae* and cultivated *Cordyceps hyphae* on immuno-dysfunction of inpatients with posthepatic cirrhosis. [Chinese] *Chung-Kuo Chung Hsi i Chieh Ho Tsa Chih*.1992; 12: 207-209.
9. Yamaguchi NY. Augmentation of various immune reactivities of tumor-bearing hosts with an extract of *Cordyceps sinensis*. *Biotherapy*. 1990; 2: 199-205.
10. Cheng Q. Effect of *cordyceps sinensis* on cellular immunity in rats with chronic renal insufficiency. [Chinese] *Chung-Hua i Hsueh Tsa Chih*. 1992; 72: 27-29.

11. 王振剛，雷公藤多甘對健康人單個核細胞 IL-6 和 IL-8 產生的影響。中國中西醫結合雜誌 1997; 17 (6) : 348-350.
12. 王文魁、沈映君、齊云、聶紅，辛夷抗炎作用的實驗研究，成都大學中醫藥大學學報 2000; 23: 58-61
13. 李儀奎、吳健宇、吳曉芬、符勝光，小青龍湯藥物對致敏大鼠腹腔肥胖細胞脫顆粒以及組織胺釋放的影響，中國中西醫結合雜誌 2000; 20: 40-2
14. Yang SH. Hong CY. Yu CL. The stimulatory effects of nasal discharge from patients with perennial allergic rhinitis on normal human neutrophils are normalized after treatment with a new mixed formula of Chinese herbs. [Journal Article] International Immunopharmacology. 2(12):1627-39, 2002 November.
15. Decreased serum IgE level, decreased IFN-gamma and IL-5 but increased IL-10 production, and suppressed cyclooxygenase 2 mRNA expression in patients with perennial allergic rhinitis after treatment with a new mixed formula of Chinese herbs. [Clinical Trial. Journal Article] International Immunopharmacology. 1(6):1173-82, 2001 Jun.
16. Kaneko M, Kidhahara K, Kawakita T, Nakamura T, Takimoto H, & Nomoto K. Suppression of IgE production in mice treated with a traditional Chinese medicine, Bu-zhong-yi-qi-tang (Japanese name: Hochu-ekki-to). Immunopharmacology 1997; 36: 79-85.
17. 蔡順輝，中藥「清鼻散」治療小兒過敏性鼻炎之研究，中醫藥雜誌 1995; 6: 27-36.
18. 劉俊昌，養陰平肝克敏對過敏性鼻炎療效之研究，中國醫藥學院研究年報 1988; 14: 207-237.
19. 王人澍，過敏性鼻炎以中醫傳統辨證論治法分型治療之臨床研究，中國醫藥學院研究年報 1990; 16: 47-85.
20. 陳維苓、江俊男，過敏性鼻炎證屬腎陽虛的實驗研究，行政院衛生署中醫藥年報 1994; 11: 18-30.
21. Mamikoglu B. Houser SM. Corey JP. An interpretation method for objective assessment of nasal congestion with acoustic rhinometry. [Journal Article] Laryngoscope. 112(5):926-9, 2002 May.
22. Williams PB. Siegel C. Portnoy J. Efficacy of a single diagnostic test for sensitization to common inhalant allergens.[erratum appears in Ann Allergy

- Asthma Immunol 2001 Apr; 86(4):481]. [Journal Article. Multicenter Study] Annals of Allergy, Asthma, & Immunology. 86(2):196-202, 2001 Feb. UI: 112586902.
23. Leimgruber A, Mosimann B, Claeys M, Seppely M, Jaccard Y, Aubert V, Peitrequin R, Nisoli MP, Pecoud A. Clinical evaluation of a new in-vitro assay for specific IgE, the immuno CAP system. [Journal Article] Clinical & Experimental Allergy. 21(1):127-31, 1991 Jan
 24. Okuda M, Ishikawa T, Saito Y, Shimizu T, Baba S. Clinical evaluation of N-5' with perennial-type allergic rhinitis. A test by multi-clinic, intergroup, double blind comparative method. Ann Allergy 1984; 53: 178-85
 25. Chomczynski P, Sacchi N, Single-step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction. Anal Biochem 1987; 162:156-9
 26. Yu CL, Huang MH, Kung YY, Ysai CY, Tasi ST, Huang DF, Sun KH, Han SH, Yu HS: Interleukin-13 increase prostaglandin E2 (PGE2) production by normal human polymorphonuclear neutrophils by enhancing cyclooxygenase 2(COX-2) gene expression. Inflamm Res 1998; 447: 167-73
 27. White-Owen C, Alexandeer JW, Seamkoski RM, Babcock GF. Rapid whole-blood microassay using flow cytometry for measuring neutrophil phagocytosis. J Clin Microbiol 1992;30:2071-6.

[\(6-09 圖表\)--CCMP93-RD-004.doc](#)