

中藥對過敏原特異性和非特異性之 氣管過度性反應之影響

The effect of Chinese herb drugs on the allergen-specific
and non-specific airway hyperresponsiveness

謝貴雄 沈建忠 謝明村 陳春發 李聰亮

台北市和平醫院

摘 要

爲了探討中藥方劑治療氣喘的療效果如何，有必要建立氣喘病動物模式。本研究利用以下實驗來探討其作用機轉。在不麻醉天竺鼠的情況下，以1%卵蛋白爲過敏原，讓天竺鼠吸入過敏原連續七天，使天竺鼠致敏，休息七天後再以不同濃度的卵蛋白來做過敏原刺激 (antigen challenge)，引發氣喘。利用動物肺功能機器測其肺功能的變化，肺功能的評估將採用身體體積量法 (body plethysmography) 以持續長時間測其呼吸道壓力，氣流量和呼吸道阻力的變化。結果顯示以2%卵蛋白做過敏原刺激所引發氣喘效果最好。試驗中藥先選用柴朴湯，在天竺鼠吸入過敏原連續七天後，再連續服用七天的柴朴湯，接著做過敏原刺激 (antigen challenge)，引發氣喘。結果顯示口服 1.0g/kg、0.5g/kg 及 0.1g/kg 的柴朴湯在2%卵蛋白過敏原刺激 60 秒下，都可降低早發型的氣管收縮。

We describe a guinea pig model of asthma in which animals were sensitized and challenge by inhalation of aerosolized ovalbumin. Challenge was performed under cover of chlorpheniramine maleate (10mg/kg) to avoid fatal anaphylatic reaction in these sensitized animals. Airway resistance and thoracic gas volume of conscious guinea pigs was assessed by whole body plethymography before and at regular intervals for as long as 72 h after challenge. Challenge with 2% ovalbumin caused an early fall in airway resistance. These results will provide a solid background for research on the Chinese traditional anti-asthmatic medicines. We first try Chair-Poh-Tang-tang, a traditional Chinese medicine, is an herbal compound mixture which is composed of the two preparations, Sheau-Chair-Hwu-tang and Bann-Shiah-Hair-tang. In our study, we find Chair-Poh-Tang-tang can stop antigen-induced bronchoconstriction in actively sensitized guinea pig.

前言

近十年間台灣小兒氣喘病罹病率增加四倍以上。工業化所帶來的空氣污染、曝露於新過敏原、生活方式的改變以及文明進步所導致的心理緊張和壓力等因素可能都有關係，但確實原因未明。雖然西醫療法，一則可以使用藥物快速控制急性發作而避免死亡，二則可以使用減敏療法降低病人對過敏原之過敏反應，包括 Ig E 抗體製造之減少，Ig G 阻斷抗體之增加及細胞性免疫力之正常化，但仍然無法根本改善其體質。反觀中國傳統醫學存在已有數千年，更有趣的是在世界醫學史上，中國醫學首先使用麻黃（也就是西醫所謂 β 支氣管擴張劑之同類藥品）來治療氣喘病。如東漢張仲景《傷寒雜病論》記載小青龍湯、麻杏石甘湯能治氣喘病，二方皆含有麻黃，但缺乏現代科學證實此二方能治療氣喘病。

因此，本計畫應用西方科技去探討中藥對於治療氣喘病效果如何。利用

氣喘病動物模式的建立，來評估研究藥物作用機轉。本計畫為在不麻醉天竺鼠的情況下，利用動物肺功能機器測其肺功能的變化，肺功能的評估將採用身體體積量法（body plethysmography）以持續長時間測其呼吸道壓力，氣流量和呼吸道阻力的變化。

材料與方法

致敏化 (sensitization)

雄性 Dunkin-Hartley 天竺鼠，體重 400 到 500 公克為實驗動物，以卵蛋白為過敏原，將卵蛋白溶液（1% 重量/體積溶解於 0.9% 無菌的生理食鹽水）放入 DeVilbiss 公司出品的 Pulmo-Aide 噴霧器中，噴霧氣流速是每分鐘 8 LPM，噴霧顆粒體積為 0.5 到 5 微米 (microns)，將天竺鼠放置於 4 公升的透明壓克力容器內，然後將過敏原經由 Pulmo-Aide 噴霧器打出的噴霧顆粒擴散到透明壓克力容器內讓天竺鼠吸入，每次十分鐘，連續七天，休息七天後準備接受過敏刺激。

過敏原刺激 (antigen challenge)

為防止天竺鼠在過敏原刺激過程中因過敏性休克而死亡，在過敏原刺激前三十分鐘經由腹腔注射組織胺拮抗劑 dl-chlorpheniramine maleate (10mg/kg)。將天竺鼠置於壓克力製成的圓柱狀容器內，前端開口將天竺鼠的頭暴露於外以使用來測其肺功能，後端開口連接肺功能機。將不同濃度的卵蛋白溶液放入 DeVilbiss 公司出品的 Pulmo-Aide 噴霧器中，其噴霧開口連接小的壓克力製成的圓柱狀容器，容器上有三個直徑一公分的圓形洞口，將此容器覆蓋在天竺鼠的頭部，卵蛋白過敏原經由 Pulmo-Aide 噴霧器打出的噴霧顆粒到圓柱狀容器內讓天竺鼠吸入一分鐘到二分鐘。

肺功能的測定

肺功能的評估將採用身體體積量法（body plethysmography）以持續長時間測其呼吸道壓力，氣流量和呼吸道阻力的變化。

結果

一、如表一所示，吸入卵蛋白過敏原組（連續吸入 1% 卵蛋白過敏原七

天，休息七天) 較吸入生理食鹽水及正常組其氣道阻力較高，三者間沒有統計學上明顯意義。

二、如表二所示，不同濃度的卵蛋白過敏原1%、2%、10%對天竺鼠做刺激試驗，和對照組用生理食鹽水做刺激試驗相比較，在刺激試驗完後0和5分鐘其氣道阻力在統計學上明顯意義，且10%組較2%及1%組其氣道阻力增加最為明顯。

三、如表三所示，2%卵蛋白過敏原刺激60秒較1%卵蛋白過敏原刺激120秒在刺激試驗完後0分鐘引起氣道阻力增加更為明顯，二者在統計學上明顯意義。

四、口服1.0g/kg、0.5g/kg及0.1g/kg的柴朴湯在2%卵蛋白過敏原刺激60秒下和口服生理食鹽水做比較，對早發型的氣管收縮，三者降低氣道阻力在統計學上有明顯意義。

討論

1.在表一中，天竺鼠連續吸入1%卵蛋白過敏原七天，之後休息七天，這十四天中，每天測其呼吸道阻力，發現到吸入卵蛋白過敏原較吸入生理食鹽水及正常組(不做任何處理)會提高氣道阻力，若在這十四天不測其氣道阻力，直到做過敏原刺激前一天再測其氣道阻力，則在正常範圍，顯示經常測其氣道阻力對天竺鼠本身而言是一種壓力，此種壓力進一步導致氣道阻力增加，證之臨床氣喘病患，當有情緒激動時常會氣喘發作應是相類似。

2.在表二中，分別以不同濃度的卵蛋白過敏原1%、2%、10%對天竺鼠做刺激試驗，在刺激試驗完後0分鐘其氣道阻力，三者皆可提高氣道阻力為原來兩倍，其中以2%卵蛋白過敏原對天竺鼠做刺激試驗效果最佳，可提高到原來的五倍，不會發生天竺鼠死亡；以1%卵蛋白過敏原對天竺鼠做刺激試驗，有的天竺鼠氣道阻力會增加為原來二倍，有些不會，影響以後對中藥療效的判斷，故捨棄不用；以10%卵蛋白過敏原對天竺鼠做刺激試驗，其氣道阻力可提高為原來十倍以上，但易造成天竺鼠的死亡，也捨棄不用；若以10%卵蛋白過敏原對天竺鼠做刺激試驗，時間為二分鐘，則所有天竺鼠都會死亡。

3.表三所示，2% 卵蛋白過敏原刺激 60秒和 1% 卵蛋白過敏原刺激 120秒，在刺激試驗在過敏原刺激總濃度是相同，但結果顯示以 2% 卵蛋白過敏原刺激 60秒較 1% 卵蛋白過敏原刺激 120秒在刺激試驗完後 0分鐘引起氣道阻力增加更為明顯，說明過敏原刺激的強度以大劑量短時間的效果最好。

4.口服 1.0g/kg、0.5g/gk及 0.1g/kg的柴朴湯在 2% 卵蛋白過敏原刺激 60秒下，確可降低早發型的氣管收縮，但其作用機轉是否為抑制組織胺的分泌或另有其它的作用，值得進一步的探討。

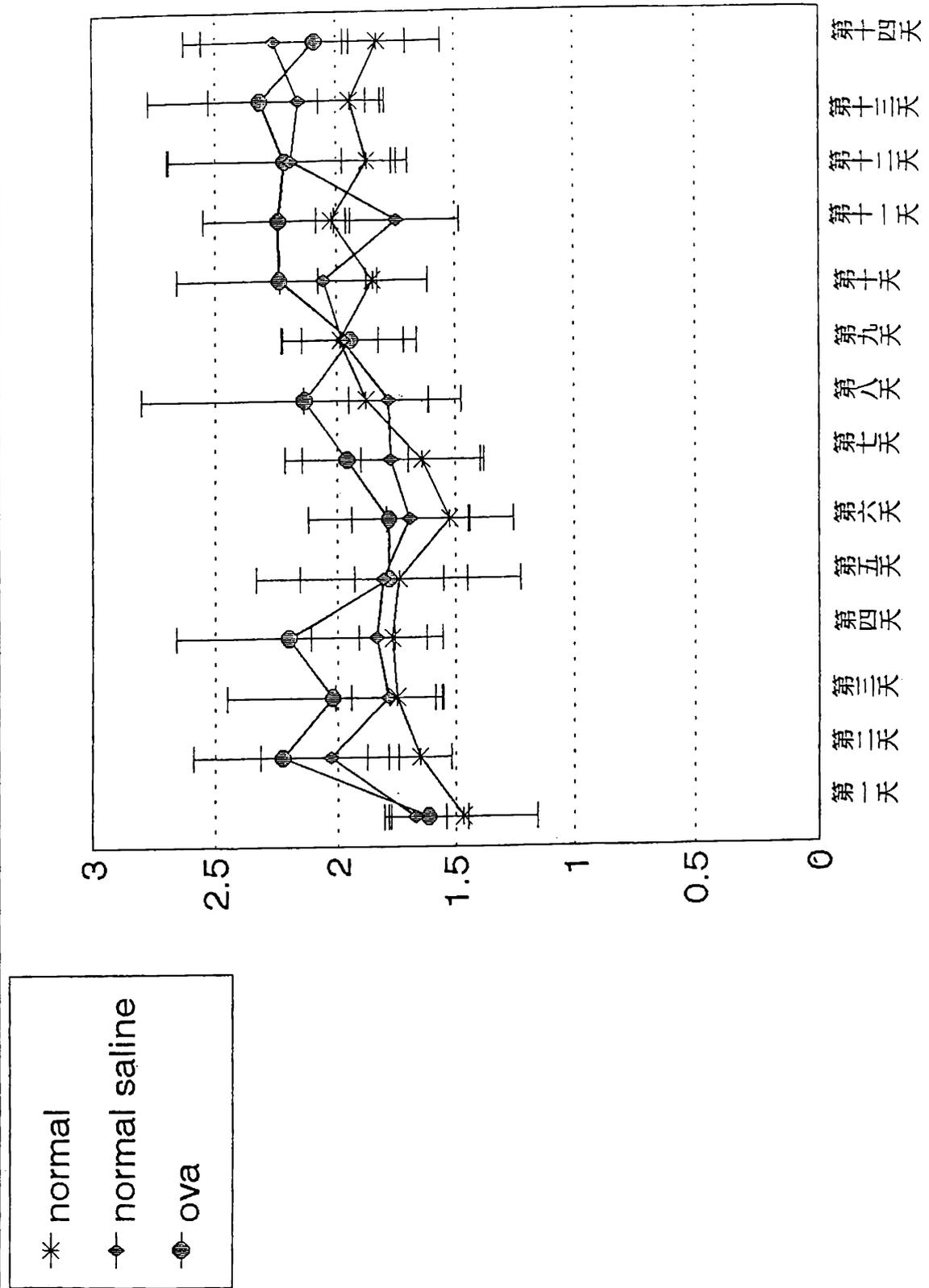
在卵蛋白過敏原刺激前三十分鐘，經由腹腔注射 dl-chlorpheniramine maleate (10mg/kg) 來防止天竺鼠休克而死亡，曾經有一組天竺鼠因為沒打抗組織胺而引起休克死亡，經急救祇有一隻天竺鼠存活。

參考文獻

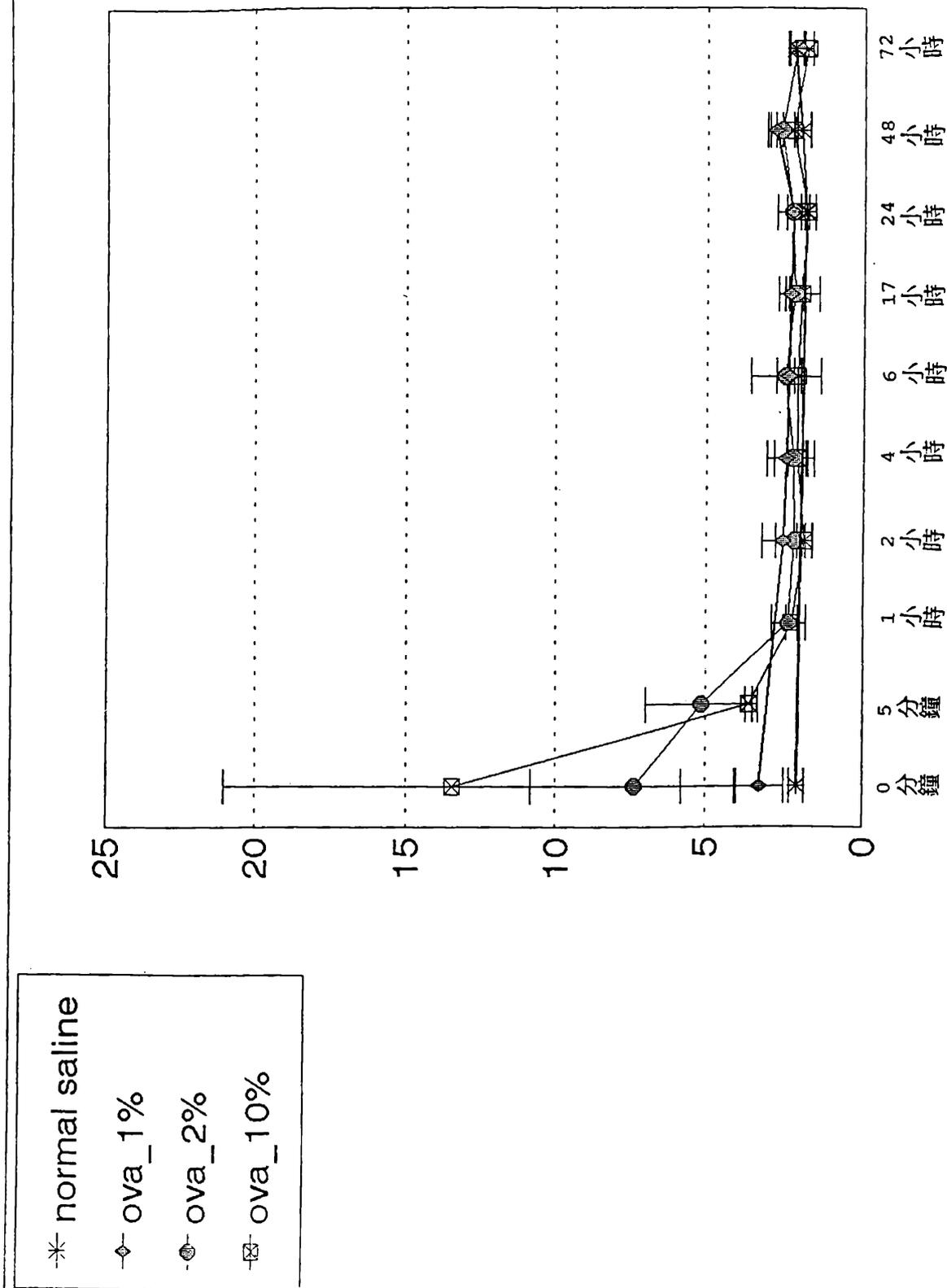
1. Hsieh KH, Shen JJ. Increased incidence of childhood asthma in Teipei, Taiwan and in Asian Pacific countries. J of Asthma 1988; 25 :73 - 82.
2. Wu HL, Hsieh KH. Enhanced expression of interleukin 2 receptor after hyposensitization with house dust. J Allergy Clin Immunol 1986 ; 77 : 229 (Abstract).
3. Hsieh KH. Immunological defect in allergic bronchial asthma and working mechanism of hyposensitization. Asian Pacific J Allergy Immunol 1986 ; 4 : 53 - 60.
4. Hsieh KH, Lue KH. Defective monokine production and decreased responsiveness of polymorphonuclear leukocytes to recombinant interleukin - 1 in asthmatic patients. J of Clinical Immunology 1987 ; 7 : 203 - 209.
5. 西依 健 漢方方劑，柴朴湯の I 型アレルギー反應、特に實驗的アトピー性喘息に及ぼす影響 日藥雜誌 1985 ; 85 : 7 - 16.
6. Iijima H, Ishii Y, Yamauchi K, et al. Bronchoalveolar lavage and histological characterization of late asthmatic response in guinea pigs. Am Rev Respir Dis 1987; 136:922 - 929.

7. Chai H, Farr RS, Froehlich LA, et al. Standardization of bronchial inhalation challenge procedure. J Allergy Clin Immuno 1975; 56 : 323.
8. Kallos P, Kallos L. Experimental asthma in guinea pigs revisited. Int Archs Allergy Appl Immun 1984;73:77-85.
9. Hutson PA, Church MK, Clay TP, et al. Early and late-phase bronchoconstriction after allergen challenge of nonanesthetized guinea pigs. Am Rev Respir Dis 1988;137:548-557.

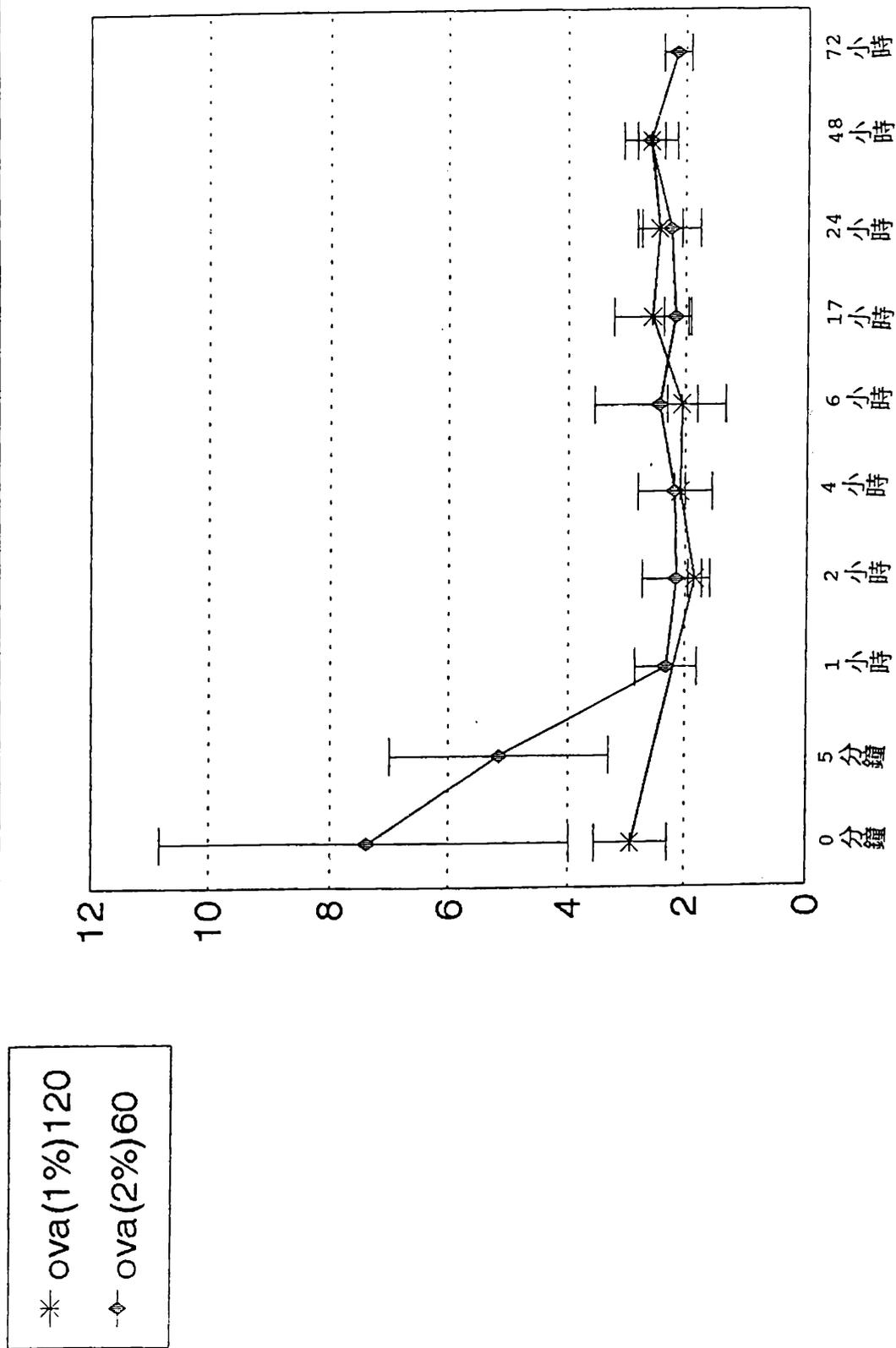
圖一 正常組、生理食鹽水組、過敏原組從開始致敏後到過敏原刺激之氣道阻力比較



圖二 不同濃度過敏原及生理食鹽水刺激後之比較

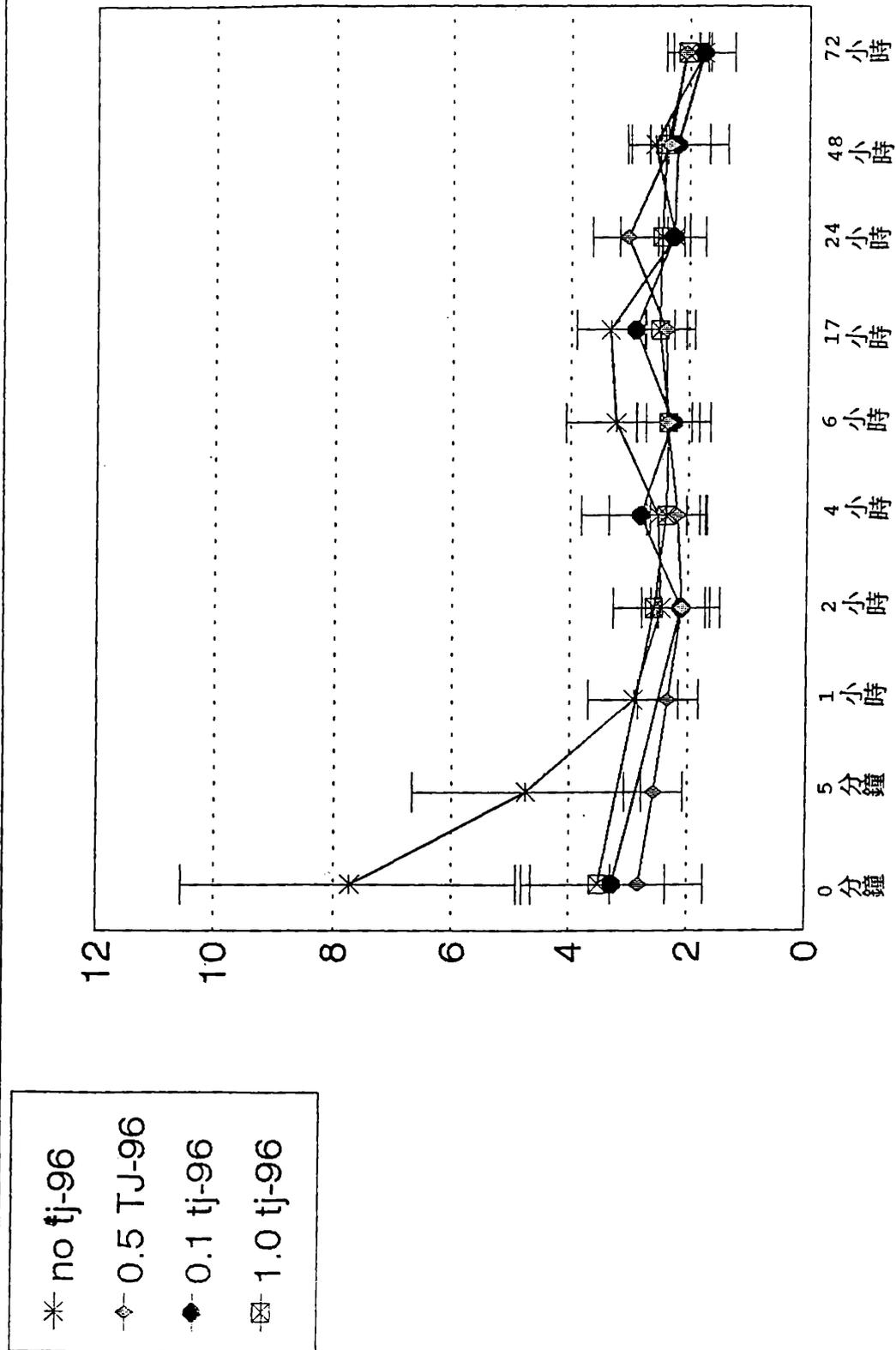


圖三 1%卵蛋白過敏原刺激120秒及2%卵蛋白刺激60秒下比較氣道阻力之變化



ova(1%)120 : ova group challenge 120 sec.
 ova(2%)60 : ova group challenge 60 sec.

圖四 口服不同濃度柴朴湯及生理食鹽水在2%卵蛋白過敏原刺激60秒下氣道阻力之比較



NO TJ-96 : no TJ-96 dose ; 0.5 TJ-96 : 0.5 g/Kg TJ-96 dose
 0.1 TJ-96 : 0.1 g/Kg TJ-96 dose ; 1.0 TJ-96 : 1.0 g/Kg dose