



6/10
修正本

計畫編號：DOH92-TD-1013

行政院衛生署九十二年度科技研究發展計畫

保健食品－牛樟菇對塵璊致敏老鼠免疫調控之探討

Health daily supplement- The immunodulatory effect of *Antrodia*

Camphorata in celluar immunity of Der-p sensitized mice

研究報告

執行機構：中國醫藥大學

計畫主持人：高尚德

執行期間：91年8月1日至92年7月31日

本研究僅供參考，不代表本署立場

目 錄

中文摘要	3
英文摘要	4
前言	5
材料與方法	6
結果	8
討論	9
參考文獻	9
圖表	12

編號：DOH92-TD-1013

保健食品－牛樟菇對塵璊致敏老鼠免疫调控之探討

高尚德

中國醫藥大學

摘要

氣喘是全球性的重大公共衛生問題，研究指出，引發氣喘最重要的因素為過敏反應，氣喘罹患率與致死率在過去二十年中持續增加。對於氣喘的治療與預防非常重要，牛樟菇(*Antrodia Camphorata*)是台灣珍貴草藥，屬於無褶菌目多孔菌科多年生蕈類。本研究探討其對氣喘之免疫調節功能，利用塵璊 (Der p)致敏激發之 BALB/c 小鼠動物氣喘模式。實驗分二階段，第一階段為 Naive 小鼠餵食牛樟菇(1g/kg)，24 小時後觀察牛樟菇對小鼠肺泡沖洗液發炎細胞之影響。第二階段分四組：(I) 致敏組：用塵璊致敏，不激發；(II) 對照組：塵璊致敏激發，餵食生理食鹽水；(III) 治療組 I：致敏、激發前 24 小時餵食牛樟菇(1g/kg)，(IV) 治療組 II：致敏、激發後 24 小時餵食牛樟菇(1g/kg)觀察牛樟菇在激發後 24 小時、72 小時肺泡沖洗液發炎細胞及細胞激素之影響。結果發現，激發前 24 小時餵食牛樟菇明顯降低激發後 72 小時小鼠肺泡沖洗液嗜伊紅性白血球之浸潤，並降低 6 小時及 24 小時之 RANTES，但激發後 24 小時對肺泡沖洗液 IFN- γ 、IL-10、MIP-2 沒有明顯影響。激發後 24 小時餵食牛樟菇，在激發後 72 小時明顯減少肺泡沖洗液發炎細胞總數及嗜伊紅性白血球之浸潤，並降低 48 小時之 RANTES 及 eotaxin。由以上結果推論牛樟菇對塵璊致敏小鼠氣喘動物模式經由減少呼吸道發炎細胞之浸潤及調節趨化激素而具免疫調節作用。

關鍵詞：牛樟菇、細胞激素、趨化激素發炎細胞、氣喘、免疫調節

編號：DOH92-TD-1013

Health daily supplement- The immunodulatory effect of *Antrodia Camphorata* in cellular immunity of Der-p sensitized mice

**Shung-Te Kao
China Medical University**

ABSTRACT

Four different protocols were designed to evaluate the prophylactic and treatment effect of *Antrodia Camphorata* in Der p- sensitized BALB/c mice.

Group I: Der p- sensitized, No challenged.

Group II: Der p- sensitized and challenged.

Group III: *Antrodia Camphorata* extracts (1g/kg) were administered to sensitized mice 24hr before Allergen Challenge (AC).

Group IV: *Antrodia Camphorata* extracts (1g/kg) were administered to sensitized mice 24hr after(AC).

Result showed when *Antrodia Camphorata* was administered to the sensitized mice 24hr before AC (Group III), it suppressed airway inflammation by decreasing the number of eosinophil infiltration in the BALF, inhibited RANTES at 6hr, 24hr in lung tissue, but it didn't effect the IFN- γ , IL-10 and MIP-2 at 24hr after AC in the BALF. When *Antrodia Camphorata* was administered to the sensitized mice 24hr after AC (Group IV), it decreased the number of total inflammatory cells and eosinophil infiltration at 72hr after AC in the BALF and inhibited RANTES and eotaxin at 48 hr in lung tissue.

In conclusion, we suggest *Antrodia Camphorata* has the immunodulatory effect of reducing bronchial inflammation and inhibiting chemokine in the allergen- sensitized mice.

Keywords: *Antrodia Camphorata*. Airway inflammation. Chemokine. Cytokine. Bronchial asthma. Immunodulation.

前 言

氣喘是全球性的重大公共衛生問題，其罹患率與致死率在過去二十年持續增加，其中以在西方國家最為明顯[1-2]，雖然增加的原因並不清楚，但過敏與氣喘之間有很清楚的關係存在[3]。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，近 20 年間(民國 63 年至 83 年)，台北地區學童氣喘流行率增加約八倍[4-5]，由此可見對氣喘治療與預防的重要性。根據研究報告指出，氣喘會造成支氣管平滑肌收縮、發炎細胞、發炎介質的參與及神經性調節之交互作用，並引發呼吸道發炎與支氣管的持續過度反應和不同程度的呼吸道阻塞[6-9]。近年來許多研究傳統中醫藥經由調節免疫系統(例如 T 輔助型細胞[Th]中 Th1/Th2 細胞之調控等)，而達到“改善體質”之作用來達到預防與治療氣喘的目的，我們研究發現，中藥方劑可以降低氣喘天竺鼠呼吸道過度反應性、立即性與遲發性呼吸道阻力，調節發炎細胞浸潤與氣喘老鼠肺周邊淋巴結(drainage lymph node)中 Th2 細胞之變化[10-15]。

從細胞激素之調控來看，氣喘患者呈現 Th2 細胞增多的趨勢[16]，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，也影響氣喘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[17]，刺激肥大細胞的生長與發育[18]及誘導血管內皮細胞 VCAM-1 的表現[19]。同時，研究顯示暴露於過敏原時 IL-4 可媒介組織的嗜酸性白血球過多症[21]。相對的 Th1 細胞激素 IFN- γ 、IL-10 對 Th2 細胞具負迴饋反應活性，降低呼吸道過度反應性、調降特異性 IgE 生成[16, 21-22]。

在 IL-10 對免疫細胞之調控方面，人類的 Th1 與 Th2 細胞皆可分泌 IL-10，但是血液中的單核球及組織中的巨噬細胞可能是它最重要的來源。IL-10 可抑制 Th1 細胞產生非特異性前發炎細胞激素如 IL-1、IL-6、TNF- α 、IFN- γ 及 IL-2。此外，透過產生上述細胞激素，能有效的抑制單核吞噬細胞與自然殺手細胞[16-19]；IL-10 可刺激 Th2 細胞產生過敏發炎有關的細胞激素，如 IL-4、IL-5 的形成。有研究報告指出，IL-10 能增加 T-細胞對過敏原的耐受性、延長嗜酸性白血球存活與 IgE 的合成[23-25]。

此外，在 cytokine、chemokine 與發炎細胞之間的相互影響中，人類 Th2 細胞除了選擇性製造 IL-4、IL-5、IL-6、IL-9、IL-10、IL-13 外，並表現優先釋放 macrophage-derived chemokine (MDC)[26]，MDC 可能會促進過敏性發炎[27]，進而使 Th2 細胞表現 CD30、CCR4、CCR8、及 CRTH2，這些 chemokine receptor 和 Th2 細胞趨化並聚集於標的組織(recruitment & homing)有關[28]，最近幾年，影響特異性免疫反應導致 Th1 或 Th2 路徑的因子已廣泛被發現，Th1 及 Th2 細胞是由相同之 T 輔助性細胞前驅者於抗原呈現

時在環境與遺傳因素雙重影響下發展出來的。Th1/Th2 分化主要是調節一群 contact-dependent factors (CDF)與特定細胞激素在佔支配地位。CDF 中最重要的為 (1)TCR ligation [29]，(2) OX40L-OX40 及 B7-CD28 相互反應所釋放的信息[30-31]，OX40 共同刺激增強 IL-4 在引導及促進原始 CD4 T 細胞分化成高 IL-4 製造作用器之表達 [30]。雖然 B7-CD28 相互作用複雜且尚無定論，但是原始 T 細胞製造 IL-4 似乎高度依賴 B7 分子[31]，若 IL-4 誘生效應超越其他細胞激素，一旦 IL-4 濃度達到必需閾值，T 輔助性細胞分化成 Th2 之基因表型於是產生。另一方面，若早期由樹突細胞 (dendritic cell)產生的 IL-12、IL-18 及 IFN (IFN- α 、IFN- γ)於反應性 Th 細胞微環境中大量表現，則 Th0 會發展成 Th1 細胞，尤其是 IL-12 [32-35]。

台灣民間草藥是台灣醫藥科技之寶貴資源，牛樟菇又名樟芝屬於無褶菌目多孔菌科多年生蕈菌類，為台灣特有種之珍貴藥材。牛樟菇因黃樟油精具有濃郁的香氣，在傳統民間應用上為優良之驅蟲殺蟲劑、解毒劑、抗癬劑及抗癌等效力，牛樟菇著生老牛樟樹幹函洞內壁，鮮為人可採獲，近年來利用人工培養方式，培養牛樟菇之菌絲體，進行其成份及一連串之藥性活性研究，有關牛樟菇之免疫調節作用之成果報告並不多，有關蕈菌類之相關研究顯示此類植物具明顯之免疫調節活性，本研究室將利用已成功的建立過敏原誘發氣喘動物模式，開發台灣島內草藥資源對致敏氣喘老鼠呼吸道發炎之影響及對免疫調節作用分析。

在本研究中，探討牛樟菇對氣喘呼吸道發炎及與其相關之 chemokine. cytokine. 之影響

材料與方法

(一) 藥品製備與購買

1. 牛樟菇之製備

向食品工業發展研究所菌種研究中心購買牛樟芝菌絲體發酵過濾液 (filtrate of fermented mycelia of *Antrodia camphorata*, FFMA)為實驗樣品。

2. 藥品之購買與製備

Lyophilized house-dust mite (*Dermatophagoides pteronyssinus* [Der p]) will be purchased from Allergon (Engelholm, Sweden). The crude mite preparation will be extracted with ether. After dialysis with deionized water, the mite extract will be lyophilized and stored at -20°C before use. Concanavalin A (ConA) and chemical reagents will be purchased from Sigma (St Louis, Mo). Antibodies for ELISA, Ig isotyping and *in situ* hybridization will be purchased from Binding Site, PharMingen

and Transduction (San Diego, CA).

(二) 動物模式之建立與實驗分組

1. 動物模式之建立

BALB/c mice (6-8 weeks old) purchased from the National Laboratory Animal Breeding and Research Center. The mice will be housed in microisolator cages and provided with sterile food and water *ad libitum*. Groups of mice will be subcutaneously injected at the base of the tail with 50 μ l of an emulsion containing 50 μ g of Der p in adjuvant. Fourteen days later, the mice will be lightly anesthetized with an intraperitoneal injection of 60 mg/Kg of sodium pentobarbital (MTC Pharmaceuticals Cambridge, Ontario), and receive intratracheal (it) instillation with 50 μ l of Der p (1 mg/ml in PBS) as allergen challenge (AC). The animals will be held in an upright position for 1 min to resume normal breathing.

2. 實驗分組

本研究擬依下列兩階段來探討其機轉。

(1) 第一階段:

1. Naïve 組: 未餵食牛樟菇
2. 牛樟菇組: 餵食牛樟菇(1g/kg), 24 小時後犧牲。
觀察兩組小鼠肺泡沖洗液中發炎細胞變化。

(2) 第二階段, 實驗分四組:

- I 致敏組: 塵璠致敏、未激發
- II 對照組: 塵璠致敏、激發、餵食生理食鹽水
- III 治療組 I: 塵璠致敏、激發前 24 小時餵食牛樟菇(1g/kg)
- IV 治療組 II: 塵璠致敏、激發後 24 小時餵食牛樟菇(1g/kg)

激發後小鼠各在 24 小時、72 小時犧牲, 檢測肺泡沖洗液中發炎細胞與細胞激素之變化。

(三) 細胞激素之酵素免疫分析

ELISA will determine cytokines concentrations. Briefly, 96-well plates (Nunc-Immuno Plate, Roskilde, Denmark) will be coated with 1 μ g/ml anti-mouse cytokine (IL-2, IL-4, IL-5, IL-10, IL-12, IFN- γ , PharMingen, San Diego, CA) in coating buffer (0.04 M carbonated buffer, pH 9.6). After overnight incubation at

4°C, the plates will be incubated in blocking buffer (1% bovine serum albumin [BSA]; plus 0.05% Tween-20) in PBS for 2 hr at 37°C and wash (PBS with 0.05% Tween-20). Recombinant cytokines will be used as a standard. Standard as well as serial dilutions of culture supernatants will be added to plate. Plates will be incubated at 37°C for 2 hr and washed.

Biotinylated anti-mouse cytokines will be added and incubated for 1 hr at room temperature (RT). The plates will be washed, and poly horseradish peroxidase labeled streptavidin (10,000-fold dilution) will be added and incubated for 1 hr at RT. Plates will be washed again and TMB solution (0.1 mg/ml TMB plus 0.006% H₂O₂ in 1 M NaAc, pH 5.5) was added. The plated will be read at 450 nm.

(四) 統計分析

實驗數值以 Mean ± SD 表示，對照組與治療組間以 student t test 作統計分析比較。

結果

1. 牛樟菇餵食 Naïve 小鼠 24 小時後，其肺泡沖洗液之發炎細胞總數增加(圖一)，其中以淋巴球增加最明顯(表一)，但無統計學顯著差異。
2. 牛樟菇於塵璊致敏後激發前 24 小時餵食，激發後 24 小時及 72 小時牛樟菇皆能降低小鼠肺泡沖洗液之發炎細胞總數，但無顯著差異 (圖二、圖三)。激發後 24 小時，牛樟菇明顯降低小鼠肺泡沖洗液中巨噬細胞(p<0.05)數目(表二)，激發後 72 小時，牛樟菇明顯降低小鼠肺泡沖洗液中嗜中性白血球(p<0.05)及嗜伊紅性白血球(p<0.05)數目(表三)
3. 牛樟菇於塵璊致敏後，激發前 24 小時餵食，激發後 24 小時檢測小鼠肺泡沖洗液之 IFN- γ 、IL-10、MIP-2，三者皆未發現明顯變化。
4. 牛樟菇在塵璊致敏後激發前 24 小時餵食，在激發後 6、24 小時可抑制肺組織中之 RANTES，但對 eotaxin 無影響(圖四)
5. 牛樟菇於塵璊致敏激發後 24 小時餵食，於激發後 72 小時，牛樟菇明顯降低小鼠肺泡沖洗液發炎總細胞數(圖五)並明顯降低嗜中性白血球(p<0.05)及嗜伊紅性白血球(p<0.05)數目 (表四)。
6. 牛樟菇在塵璊致敏激發後 24 小時餵食，在 48 小時可抑制肺組織中之 RANTES 及 eotaxin。(圖六)

討論

牛樟菇餵食 Naïve BALA/c 小鼠，發現其可增加小鼠肺泡沖洗液中發炎細胞總數，其中以淋巴球數目增加較明顯，惟未達統計意義。但在 BALA/c 小鼠氣喘動物模式，於激發前餵食牛樟菇，發現牛樟菇具預防作用，激發氣喘發作後 24 小時、72 小時在小鼠肺泡沖洗液中，雖然沒有統計學上顯著差異，其發炎細胞總數減少，其中巨噬細胞(24 小時)及嗜伊紅性白血球(72 小時)之數目顯著減少。在細胞激素方面，激發後 24 小時，牛樟菇對小鼠肺泡沖洗液之 IFN- γ 、IL-10、MIP-2 都未顯現變化。若於激發後 24 小時餵食牛樟菇，牛樟菇亦具治療效果，可明顯減少小鼠肺部發炎細胞之浸潤，主要是明顯減少嗜中性白血球及嗜伊紅性白血球之浸潤。在趨化激素方面，激發前 24 小時餵食牛樟菇可抑制肺組織 RANTES，而激發後 24 小時餵食牛樟菇可抑制 RANTES 及 eotaxin。綜合以上結果，初步得知牛樟菇經由減少氣喘小鼠呼吸道發炎細胞之浸潤及調節趨化激素而達到免疫調節作用。

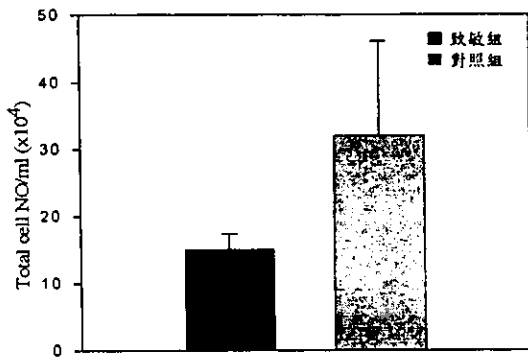
參考文獻

1. US Centers for Disease Control and Prevention. Forecasted state-specific estimates of self-reported asthma prevalence, United States-1998. *MMWR Morbid Mortal Wkly rep* 1998; 1022-1025.
2. Beasley R. Crane J. Lai CK. Pearce N. Prevalence and etiology of asthma. *Journal of Allergy & Clinical Immunology*. 105(2 Pt 2): S466-72, 2000.
3. von Mutius E. The environmental predictors of allergic disease. *Journal of Allergy & Clinical Immunology*. 105(1 Pt 1): 9-19, 2000.
4. 呂克恒，謝貴雄。台北市兒童過敏病 11 年間之變化。中兒醫誌。1988；29；104。
5. 呂克恒，謝貴雄。過去 20 年臺灣過敏罹病患率之增加。中兒醫誌。1995；36；151。
6. Chung KF. Role of inflammation in the hyperreactivity of the airways in asthma. *Thorax*. 41(9): 657-62, 1986.
7. Beasley R. Roche WR. Roberts JA. Holgate ST. Cellular events in the bronchi in mild asthma and after bronchial provocation. *American Review of Respiratory Disease*. 139(3): 806-17, 1989.
8. Jeffery PK. Wardlaw AJ. Nelson FC. Collins JV. Kay AB. Bronchial biopsies in asthma. An ultrastructural, quantitative study and correlation with hyperreactivity. *American Review of Respiratory Disease*. 140(6): 1745-53, 1989.
9. Bousquet J. Chanez P. Lacoste JY. Enander I. Venge P. Peterson C. Ahlstedt S. Michel FB. Godard P. Indirect evidence of bronchial inflammation assessed by titration of inflammatory mediators in BAL fluid of patients with asthma. *Journal of Allergy & Clinical Immunology*. 88(4): 649-60, 1991.
10. Kao ST. Yeh TJ. Hsieh CC. Yeh FT. Lin JG. Effect of San-Ao-Tang on immediate and late airway response and leukocyte infiltration in asthmatic guinea pigs. *Immunopharmacology & Immunotoxicology*. 22(1): 143-62, 2000

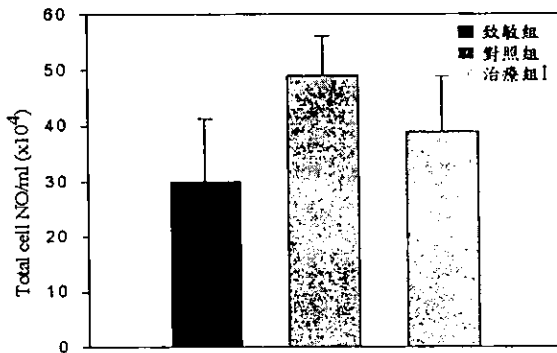
11. Kao ST. Yeh TJ. Hsieh CC. Shiau HB. Yeh FT. Lin JG. The effects of Ma-Xing-Gan-Shi-Tang on respiratory resistance and airway leukocyte infiltration in asthmatic guinea pigs. *Immunopharmacology & Immunotoxicology*. 2001; 23(3):445-458.
12. Kao ST. Chang JD. Hisue TR. Lai YS. Lin JG. The effect of Ma-Xing-Gan-Shi-Tang on *Dermatophagoides pteronyssinus*-induced asthmatic guinea pig. *Mid Taiwan Journal of Medicine*. 4(1): 62-8, 1999.
13. Kao ST. Wang SD. Wang JY. Yu CK. Lei HY. The effect of Chinese herbal medicine, Xiao-qing-long-tang (XQLT), on allergen-induced bronchial inflammation in mite-sensitized mice. *Allergy* 55: 1127-1133, 2000.
14. Kao ST. Lin CS. Hsieh CC. Hsieh WT. Lin JG. Effects of Xiao-Qing-Long-Tang on bronchoconstriction and airway eosinophil infiltration in ovalbumin sensitized guinea pigs in vivo and vitro studies. *Allergy*. 56:1164-1171, 2001
15. Kao ST. Chen TC. Hsieh CC. Shen-Qi-Wan (SQW), a novel immunodulator, inhibit airway hyperresponsiveness, inflammation and modulate Th1/Th2 response in murine animal model. *J. Allergy. Clin. Immunol* (Submitted).
16. Del Prete GF. De Carli M. D'Elis MM. Maestrelli P. Ricci M. Fabbri L. Romagnani S. Allergen exposure induces the activation of allergen-specific Th2 cells in the airway mucosa of patients with allergic respiratory disorders. *European Journal of Immunology*. 23(7): 1445-9, 1993.
17. Finkelman FD. Katona IM. Urban JF Jr. Holmes J. Ohara J. Tung AS. Sample JV. Paul WE. IL-4 is required to generate and sustain in vivo IgE responses. *Journal of Immunology*. 141(7): 2335-41, 1988.
18. Madden KB. Urban JF Jr. Ziltener HJ. Schrader JW. Finkelman FD. Katona IM. Antibodies to IL-3 and IL-4 suppress helminth-induced intestinal mastocytosis. *Journal of Immunology*. 147(4): 1387-91, 1991.
19. Schleimer RP. Sterbinsky SA. Kaiser J. Bickel CA. Klunk DA. Tomioka K. Newman W. Luscinskas FW. Gimbrone MA Jr. McIntyre BW. et al. IL-4 induces adherence of human eosinophils and basophils but not neutrophils to endothelium. Association with expression of VCAM-1. *Journal of Immunology*. 148(4): 1086-92, 1992.
20. Brusselle GG. Kips JC. Tavernier JH. van der Heyden JG. Cuvelier CA. Pauwels RA. Bluethmann H. Attenuation of allergic airway inflammation in IL-4 deficient mice. *Clinical & Experimental Allergy*. 24(1): 73-80, 1994.
21. Robinson DS. Hamid Q. Ying S. Tsicopoulos A. Barkans J. Bentley AM. Corrigan C. Durham SR. Kay AB. Predominant TH2-like bronchoalveolar T-lymphocyte population in atopic asthma. *New England Journal of Medicine*. 326(5): 298-304, 1992.
22. Robinson D. Hamid Q. Ying S. Bentley A. Assoufi B. Durham S. Kay AB. Prednisolone treatment in asthma is associated with modulation of bronchoalveolar lavage cell interleukin-4, interleukin-5, and interferon-gamma cytokine gene expression. *American Review of Respiratory Disease*. 148(2): 401-6, 1993.
23. Enk AH. Angeloni VL. Udey MC. Katz SI. Inhibition of Langerhans cell antigen-presenting function by IL-10. A role for IL-10 in induction of tolerance. *Journal of Immunology*. 151(5): 2390-8, 1993.
24. Takanaski S. Nonaka R. Xing Z. O'Byrne P. Dolovich J. Jordana M. Interleukin 10

- inhibits lipopolysaccharide-induced survival and cytokine production by human peripheral blood eosinophils. *Journal of Experimental Medicine*. 180(2): 711-5, 1994.
25. Punnonen J. de Waal Malefyt R. van Vlasselaer P. Gauchat JF. de Vries JE. IL-10 and viral IL-10 prevent IL-4-induced IgE synthesis by inhibiting the accessory cell function of monocytes. *Journal of Immunology*. 151(3): 1280-9, 1993.
 26. Galli G. Chantry D. Annunziato F. Romagnani P. Cosmi L. Lazzeri E. Manetti R. Maggi E. Gray PW. Romagnani S. Macrophage-derived chemokine production by activated human T cells in vitro and in vivo: preferential association with the production of type 2 cytokines. *European Journal of Immunology*. 30(1): 204-10, 2000.
 27. Bonecchi R. Sozzani S. Stine JT. Luini W. D'Amico G. Allavena P. Chantry D. Mantovani A. Divergent effects of interleukin-4 and interferon-gamma on macrophage-derived chemokine production: an amplification circuit of polarized T helper 2 responses. *Blood*. 92(8): 2668-71, 1998.
 28. Romagnani S. Regulation of the development of type 2 T-helper cells in allergy. *Current Opinion in Immunology*. 6(6): 838-46, 1994.
 29. Constant SL. Bottomly K. Induction of Th1 and Th2 CD4+ T cell responses: the alternative approaches. *Annual Review of Immunology*. 15: 297-322, 1997.
 30. Lenschow DJ. Walunas TL. Bluestone JA. CD28/B7 system of T cell costimulation. *Annual Review of Immunology*. 14:233-58, 1996.
 31. Ohshima Y. Yang LP. Uchiyama T. Tanaka Y. Baum P. Sergerie M. Hermann P. Delespesse G. OX40 costimulation enhances interleukin-4 (IL-4) expression at priming and promotes the differentiation of naive human CD4(+) T cells into high IL-4-producing effectors. *Blood*. 92(9): 3338-45, 1998.
 32. Maggi E. Parronchi P. Manetti R. Simonelli C. Piccinni MP. Ruggiu FS. De Carli M. Ricci M. Romagnani S. Reciprocal regulatory effects of IFN-gamma and IL-4 on the in vitro development of human Th1 and Th2 clones. *Journal of Immunology*. 148(7): 2142-7, 1992.
 33. Parronchi P. De Carli M. Manetti R. Simonelli C. Sampognaro S. Piccinni MP. Macchia D. Maggi E. Del Prete G. Romagnani S. IL-4 and IFN (alpha and gamma) exert opposite regulatory effects on the development of cytolytic potential by Th1 or Th2 human T cell clones. *Journal of Immunology*. 149(9): 2977-83, 1992.
 34. Manetti R. Parronchi P. Giudizi MG. Piccinni MP. Maggi E. Trinchieri G. Romagnani S. Natural killer cell stimulatory factor (interleukin 12 [IL-12]) induces T helper type 1 (Th1)-specific immune responses and inhibits the development of IL-4-producing Th cells. *Journal of Experimental Medicine*. 177(4): 1199-204, 1993.
 35. Novick D. Kim SH. Fantuzzi G. Reznikov LL. Dinarello CA. Rubinstein M. Interleukin-18 binding protein: a novel modulator of the Th1 cytokine response. *Immunity*. 10(1): 127-36, 1999.

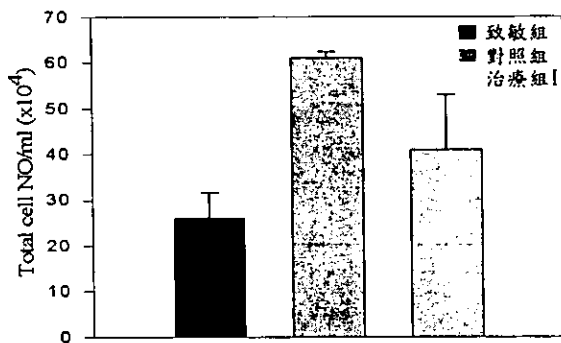
圖表



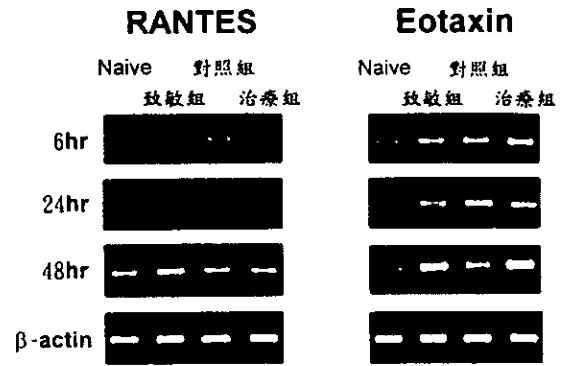
圖一:Naive 小鼠餵食牛樟菇(1g/kg)24 小時後肺泡沖洗液發炎細胞總數的變化



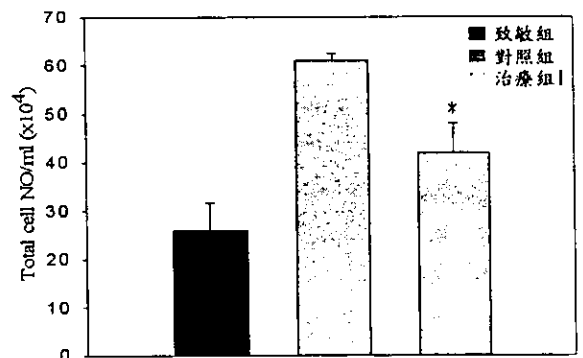
圖二:塵蟎致敏後激發前 24 小時餵食牛樟菇，在激發後 24 小時各組小鼠肺泡沖洗液發炎總細胞數之變化



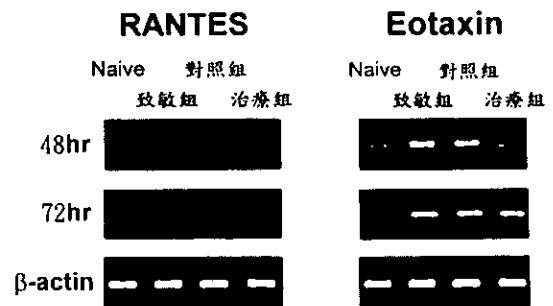
圖三:塵蟎致敏後激發前 24 小時餵食牛樟菇，激發後 72 小時各組小鼠肺泡沖洗液發炎總細胞數之變化。



圖四:塵蟎致敏激發前 24 小時餵食牛樟菇，對肺組織 RANTES 及 eotaxin 之影響。



圖五:塵蟎致敏激發後 24 小時餵食牛樟菇，在激發後 72 小時各組小鼠肺泡沖洗液發炎總細胞數之變化



圖六:塵蟎致敏激發後 24 小時餵食牛樟菇，對肺組織 RANTES 及 eotaxin 之影響。

表一: Naïve 小鼠餵食牛樟菇(1g/kg)24 小時後, 肺泡沖洗液中發炎細胞之變化($\times 10^4/\text{ml}$)

發炎細胞 組別	Total cell counts	Macrophage	Lymphocyte	Neutrophil	Eosinophil
Naïve 組	15.0±2.3	18.9±6.9	1±0.4	0.1±0.2	0±0
牛樟菇組	32.0±14.1	20.5	10.9	0.6	0

表二: 塵璫致敏後激發前 24 小時餵食牛樟菇(1g/kg), 激發後 24 小時各組小鼠肺泡沖洗液發炎細胞之變化($\times 10^4/\text{ml}$)

發炎細胞 組別	Total cell counts	Macrophages	Lymphocytes	Neutrophils	Eosinophils
致敏組	30.0±11.3	27.6±9.8	2.2±1.2	1.2±0.3	0±0
對照組	49.0±7.1	16.5±0.4	19.8±9.4	7.8±0.4	2.7±0.7
治療組 I	39.0±9.9	9.9±1.0*	6.9±0.7	16.8±10.1	3.3±1.9

* 治療組 I 與對照組比較: $p < 0.05$

表三: 塵璫致敏後激發前 24 小時餵食牛樟菇(1g/kg), 激發後 72 小時各組小鼠肺泡沖洗液發炎細胞之變化($\times 10^4/\text{ml}$)

發炎細胞 組別	Total cell counts	Macrophages	Lymphocytes	Neutrophils	Eosinophils
致敏組	26.0±5.7	27.9±7.9	2.6±1.2	0.1±0.1	0±0
對照組	61.0±1.4	21.3±7.0	25.0±11.5	9.2±3.8	1.8±1.0
治療組 I	41.3±12.1	14.7±8.6	24.0±2.2	2.6±2.0*	0.3±0.1*

* 治療組 I 與對照組比較: $p < 0.05$

表四: 塵璫致敏激發後 24 小時餵食牛樟菇(1g/kg), 激發後 72 小時各組小鼠肺泡沖洗液發炎細胞之變化($\times 10^4/\text{ml}$)

發炎細胞 組別	Total cell counts	Macrophages	Lymphocytes	Neutrophils	Eosinophils
致敏組	26.0±5.7	27.9±7.9	2.6±1.2	0.1±0.1	0±0
對照組	61.0±1.4	21.3±7.0	25.0±11.5	9.2±3.8	1.8±1.0
治療組 II	42.0±6.0*	24.1±3.8	16±4.8	1.8±2.3*	0.4±0.3*

* 治療組 II 與對照組比較: $p < 0.05$