

編號：CCMP92-RD-020

行政院衛生署九十二年度科技研究發展計畫

過敏性鼻炎患者中醫體質類型與基因及
蛋白質表現之相關性研究

委託研究報告

計畫委託機關：中國醫藥大學

計畫主持人：蘇奕彰

研究人員：徐松錕、鄭元凱、鄭如茜、
江佩蓉、林睿珊

執行期限：92年3月18日至92年12月31日

** 本研究報告僅供參考，不代表本署意見 **

編號：CCMP92-RD-020

行政院衛生署中醫藥委員會九十二年度
委託研究計畫成果報告

過敏性鼻炎患者中醫體質類型與基因及蛋
白質表現之相關性研究

執行機構：中國醫藥大學

計畫主持人：蘇奕彰

研究人員：徐松錕、鄭元凱、鄭如茜、
江佩蓉、林睿珊

執行期限：92年3月18日至92年12月31日

＊＊ 本研究報告僅供參考，不代表本會意見 ＊＊

目 錄

目錄	1
中文摘要	5
英文摘要	6
壹、前言	7
一、中醫對疾病與治療之認識	7
二、中醫體質概念與基因及蛋白質研究之結合	8
三、中醫體質及寒熱用藥之相關研究	9
四、過敏性鼻炎簡介及中醫治療之探討	10
五、本研究的目的	12
貳、材料與方法	13
一、研究方法	13
二、取樣對象	13
三、執行方法	13
四、研究樣本血清之二維電泳膠分析	16
五、分析方法	16
參、結果	17
一、收案情形	17
二、過敏性鼻炎患者之基本資料	17
三、過敏性鼻炎患者之中醫基本體質分型	18
四、不同體質患者的臨床症狀表現	19
五、中藥對體質的影響	20
六、二維電泳膠蛋白質操作步驟之建立與改進	22
七、分離小分子蛋白質之技術建立與改進	24
八、過敏病人與非過敏性病人的血清中蛋白質的 2D 分 析與比對	24
九、過敏病人使用藥物前後的血清中蛋白質的 2D 分析與比 對	25
肆、討論	31
伍、結論與建議	34
陸、參考文獻	35
附錄一 體質問卷內容	38
附錄二 訪員手冊	44
附錄三 譯碼簿內容	54

表 次

表一	中醫方劑治療「過敏性鼻炎」療效比較	8
表二	過敏性鼻炎患者臨床基本資料	14
表三	中醫體質問卷診斷表	15
表四	體質與臨床症狀表現之關係檢定	16
表五	服用知柏地黃丸前後體質類型之變化情形	17
表六	服用桂枝湯前後體質類型之變化情形	17
表七	知柏地黃丸對鼻炎臨床症狀表現的影響	18
表八	桂枝湯對鼻炎臨床症狀表現的影響	18
表九	服用體質調節中藥方對鼻炎臨床表現的影響	18

圖 次

圖二	血清蛋白分離柱結合並分離下來的蛋白質 （用 2D-gel 分離開來的結果）	19
圖三	無法與血清蛋白分離柱結合的蛋白質 （用 2D-gel 分離開來的結果）	20
圖四	無法與血清蛋白分離柱結合的蛋白質 （用 IgG 柱分離的結果）	20
圖五	病人服用熱藥前後蛋白質分佈的比較	25
圖六	病人服用寒藥前後蛋白質分佈之比較	27

過敏性鼻炎患者中醫體質類型與基因及蛋白質表現之相關性研究

蘇奕彰

中國醫藥大學

摘要

中醫的診斷利用人體在疾病的表現狀況，將人的體質分成寒、熱；虛、實；表、裡等等類別，利用屬性不同之中藥將不平衡的身體調至平衡以治療疾病。數千年來，體質特性與相關疾病間的關係及其治療方法均已詳細的紀錄在中醫的典籍裡，不同中藥的藥性與其對人體的影響也有詳細記載。人類基因序列已公布，許多分子生物的技术與資訊提供很好的方法來分析細胞的整體表現，突破以往以一個基因為主的研究方式。這種以大量基因表現分佈的研究方式與中醫的診斷方式，利用個體的特徵來診斷疾病有相似之處。

本研究以 2D-gel 蛋白質分析的技術研究中醫寒或熱性體質患者的蛋白質表現，以及服用不同屬性寒熱中藥之影響，進而探討蛋白質表現之相關基因。作為尋找體質「寒熱」類型相關之分子依據。研究採用臨床試驗模式，61 名經西醫確診為過敏性鼻炎患者，隨機分為二組分別服用寒或熱性中藥方二個月，在服藥前後分別接受中醫體質分型、西醫臨床及實驗室評估，其中包括血清蛋白質分析。以了解寒熱不同體質患者之基因相關蛋白質表現、寒熱不同中藥方對不同體質患者基因相關蛋白質表現之影響。

研究之結果顯示：性別、季節對體質表現會產生影響，服用體質調節藥方藥後均可改善過敏性鼻炎患者臨床表現。在病人服用中藥前後的蛋白質比對中，我們發現至少有三個點的差異與服用寒與熱藥物有正相關，而在體質類型變化、蛋白表現變化、藥物作用時間之關聯仍應再做分析。

關鍵詞：過敏性鼻炎、中醫、體質、臨床試驗、二維電泳膠蛋白質分析

The Study of the Relationship between Gene and Protein Expression and the Chinese Medical Constitutional Types in the Patients of Allergic Rhinitis

Yi Chang, Su

China Medical University

ABSTRACT

In Chinese medicine, the patients' constitutional types are classified according to their manifestation in disease circumstances, and different types of Chinese herbs are used to treat the patients by correcting the unbalanced status of body. In recent years, instead of the method of studying single gene, many molecular biological information and techniques provide very good methods to analyze the whole expression of the cell. The method to investigate the expression of large quantities of gene and the Chinese medical diagnostic method have similarity that they make use of the characteristics of individual for diagnosis.

In order to find out the related genes for the "cold" and "hot" constitutional types in the future, we started with the 2D-gel protein analytical methods to study the protein expression of the two groups of patients, which belongs the "hot" and "cold" constitutional types respectively. And we also study the effects of the "cold" and "hot" types of Chinese herbs in this study. We performed the clinical trial and 61 patients were included in our study after being diagnosed as "Allergic rhinitis" by professional ENT doctor. The patients were grouped randomly into 2 groups, and each took the "cold" and "hot" Chinese medical remedy for 2 months respectively. The patients were examined for Chinese medical constitutional typing and western medical clinical and laboratory evaluation before and after taking the remedies.

The results indicated the constitutions were affected by the gender and seasons. The patients' signs and symptoms got improved after taking the Chinese medical remedies. The expression of the protein before and after taking the remedies was positively correlated with the effects of the "hot" and "cold" remedy in at least 3 points. The correlation among the changes of the constitutional types, protein expression and the effects of the remedy intervention period still need further analysis.

Keywords: Allergic rhinitis, Chinese Medicine, Constitution, 2D-gel protein analytical, Clinical trial

壹、前言

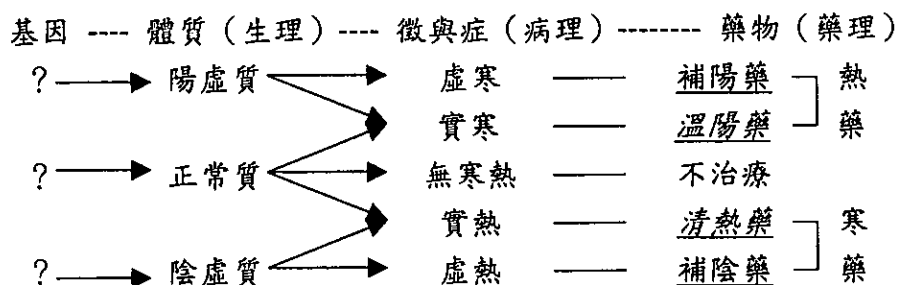
中醫臨床上觀察人體的特質與疾病狀況，將人的體質分成寒、熱；虛、實；表、裡等等類別，再利用中藥將不平衡的身體調至平衡以治療疾病。數千年來，體質特性與相關疾病間的關係及其治療方法均已詳細的紀錄在中醫的典籍裡，不同中藥的藥性與其對人體的影響也有詳細記載。近幾年，人類基因序列已公布，許多分子生物的技术與資訊提供很好的方法來分析細胞的整體表現，突破以往以一個基因為主的研究方式。這種以大量基因表現分佈的研究方式與中醫的診斷方式，利用個體的症狀來診斷病因有相似之處。若能將中醫的理論結合基因體技術，將可以利用中醫數千年的研究結晶來做各種疾病的研究，同時結合中西醫的觀點來研究複雜的基因與蛋白表現與疾病症狀的關係。

國內外有關基因及蛋白質體相關技術應用於中醫藥的研究，絕大部分均集中在研究藥物對特定基因調控的關係，以找出特殊治療功能的藥材，並分離其有效物質。研究特殊藥物（如人參、金線蓮）與基因表現的有少數實驗室在進行（如中研院生物農業研究所），但研究中醫辨證論治方法或體質類型與基因表現關係之研究尚在嘗試階段，也尚未見相關論文發表。而為了配合國內中醫現代化與中草藥生物科技產業之政策發展，也為了能找出掌握與運用數千年中醫藥臨床經驗之成果，以中醫證型或體質為主題之研究是重要的基礎工作。

一、中醫對疾病與治療之認識

在先前的研究中，我們曾探討了中醫特色的體質學說，並認為在疾病診治上，中西醫最大之不同，在於中醫重視個體之差異性，即所謂「體質」之差異，在同一種疾病中可分析出不同診斷類型，使用不同治療藥物，由於這種個體差異性，發展出中醫獨特之「辨證論治」學說。因此在探討疾病病機上，我們認為它應包括三個要件：一為刺激因素，即誘發疾病發病的原因；二為反應條件，即在刺激因素作用下，身體的反應能力及狀況；三為時間因素，為前兩個因素之相互作用時間，也就是病程，隨著疾病之發展，它包含了潛伏期、前驅期、疾病期、和恢復期四個階段。由於臨床之目的，在於解決病患完整的問題，因此「病」與「人」自然是醫療上所必須兼顧的。從文獻回顧上，不難發覺現代醫學對於疾病之研究成果是相當可觀的，而傳統中醫卻突出於病人的體質照顧上，從系統性紅斑狼瘡患者與正常人群的體質研究中，我們印證了體質在疾病中扮演的重要角色。

中醫體質理論中最基本之分型為陰陽（或俗稱之寒熱類型），陰陽分為廣義（屬性分類）與狹義（生物物理的涵義指人體之質、能）兩種，臨床醫學上體質分類傾向以狹義來定義，以作為人體在各種刺激因素作用下，生理及病理反應之質能基礎。同樣的，寒熱指人體在各種物理、化學、生物等因素（如氣候、飲食、微生物）作用下，所表現之體質反應特性。其關係表示如下：



補陽藥與補陰藥是強化體質實質的藥，清熱藥與溫陽藥是調節體質功能表現的藥，因此與基因表現最直接相關的是陰陽之體質類型，而體質類型統括以寒或熱屬性為外在表現型，藥物反映之結果也以寒熱為表現型，因此作為銜接基因及蛋白質研究與中西醫臨床表現之基礎研究應以陰陽（寒熱）為標的。

二、中醫體質概念與基因及蛋白質研究之結合

近幾年人類基因的解碼發現人與人之間有非常多的 DNA 序列不同¹，(即單一核苷酸鹼基差異，Single Nucleotide polymorphism, SNP)，這些不同被認為與人的各種表現，包括膚色、體型、體質、長相、健康狀態、個性等等有相關。中醫疾病或生理表現中體質的不同也可能與 SNP 有相關，要研究相關的 SNP 必須知道與各個症狀有關連的基因，再從基因的 DNA 序列去尋找是否有任何 SNP 與症狀或體質有關。沒有相關基因為起點，則無法從為數 2.7×10^9 的基因序列中去尋找。相關基因可以利用家族基因遺傳(linkage analysis)的研究來找出可能的基因位置，但每一個症狀都可能與數個基因有關，且分析會因家族遺傳的顯著性（有顯著症狀的家族不好找）與中醫體質認定的不穩定性（體質的表現不一定是顯性或隱性模式可以解釋），而有潛在的問題。因此由研究基因表現的不同與體質類性之關聯性可能是一個比較有效且快速的方法。

目前科學家已經在模擬不同器官及組織下，基因如何來產生蛋白質與其交互作用，並使用新的技術來同時研究許多基因或蛋白質，比如說把許多基因物質點在基因晶片(gene chips)上，來同時研究這些基因的運作模式，以了解癌症，過敏性疾病，自體免疫等免疫系統疾病的變化²⁻⁵，科學家也建立了 SNP(single-nucleotide

polymorphisms)資料庫⁶，這些多態性分析可作為一種基因遺傳頻率的指標，而SNP因人而異，故可用來追蹤一些致病的基因如何在家族或族群之間流傳的過程，及為何某些特定人群對於某特定疾病有易感性。然而在生物體裡，真正進行生理功能的是蛋白質，而不是DNA。已有許多具潛力的技術可同時研究數量龐大的蛋白質，包括類似於研究DNA的方法，將蛋白質點在晶片上，這些研究結果代表蛋白質質體學時代(proteomics)的來臨，也就是說未來可以鑑定及了解每個蛋白質的特性、結構，及蛋白質間的協同作用模式⁷⁻⁸。

這種以大量基因或蛋白質表現分佈的研究方式來觀察生物體的整體反應性，與中醫的診斷方式中，利用個體的症狀來診斷病機有相似之處，若能同時結合中西醫的觀點來研究複雜的基因與蛋白表現與疾病症狀的關係，其結果將可以用來建立中西醫之間的橋樑。

三、中醫體質及寒熱用藥之研究

在體質類型與臨床表現研究上，本研究群曾分析 250 位在台中榮民總醫院所記錄之系統性紅斑狼瘡患者及 141 位正常對照組之資料，以探討系統性紅斑狼瘡患者之中醫體質特性，及體質類型與西醫臨床特徵之關係⁹。結果顯示在體質特性的探討上，本地一般國人之體質頻率以痰濕質及陰虛質患者最高；系統性紅斑狼瘡患者之體質傾向為陰虛質、瘀滯質和血虛質。我們亦發現：腎病症候群與血虛體質之關係最密切；光敏感和陰虛體質最密切；口瘡與氣虛體質最密切；而胸腹部症狀及神經症狀則與陽虛體質較相關。此外，蝴蝶斑、口乾眼乾、雷諾氏現象及關節炎等症狀，歸於中醫病理性產物造成之痰濕與瘀滯體質，在關係上並與陰虛及血虛質較接近。

而在過敏性鼻炎患者體質研究中，我們也曾對 84 位過敏性鼻炎志願患者進行臨床試驗研究，隨機分組給予寒熱不同藥性中藥方。結果顯示本地患者以陰虛、氣虛及痰濕型為多，經中藥桂枝湯及知柏地黃丸體質治療一個月後，臨床表現及耳鼻喉科理學檢查在兩組均獲得改善，而體質分型與治療藥物之分析中亦發現桂枝湯對於陽氣虛型及陰血虛型患者均有改善體質及病症之效果，而知柏地黃丸僅對陰血虛型患者體質及病症具改善作用，顯示方藥與辨證類型間具有特殊之關係，值得進一步研究。

我們另外也分析寒與熱藥方對基因表現的關係，利用桂附八味丸與六味地黃丸分別處理 293 細胞，並利用 microarray 來研究其基因表現的不同。實驗結果發現有許多基因表現增加，也有許多基因表現被抑制。其中增加與被抑制的最明顯的有 20 個基因。其中 cytochrome oxidase Vib (COXV1B)的表現增加最高，COXV1b 在粒腺體裡會促進能量代謝，促進呼吸鏈複合物 V (ATPase) 合成 ATP，

增加身體細胞能源，與預期的藥效相同。另外，有一些與訊息傳遞的基因的表現增加，如 AKT 與 MAPKK3，這兩個基因表現的增加可能與熱藥對細胞的功能有相關，它們下游所調控的基因很多，其正確性與對基因調控的目標需要進一步的實驗去證明。許多 EST 的基因被八味丸調控，其中的功能可能與細胞的新陳代謝速度或能量提供有關，需進一步確認與探討。DNA 微陣列的比較結果，桂附八味丸與六味地黃丸對基因表現的差異並不是很大，考慮其原因可能是因為桂附八味丸中含有六味地黃丸之全部組成，也包含有寒藥與熱藥，由於寒藥與熱藥可能相反的調節，使附子與肉桂的影響會相對的減少。

為了有較高的基因表現差別，我們也利用單味藥來處理細胞，並且因為增加與減少的基因相當的多，為了找到真正相關基因，需要比較不同的中藥與濃度的分析結果，才能找到有代表性的基因。為了研究熱藥對基因的影響，我們利用肉桂、附子、乾薑來處理 293 細胞並與沒有處理的細胞做比對。在兩次微陣列的實驗結果中，三個藥物的基因表現情況差異很大，共同調控的基因較少，此基因表現的不同可能是由於不同中藥的「歸經」不同所造成，也可能是因為實驗上的誤差，為了要有較正確的結果，需再進行多次實驗再做比對。

而利用寒藥黃連、黃芩、黃柏來處理細胞，進行二次的微陣列分析，結果顯示黃連與黃柏對細胞的生長有顯著的影響，在 1 mg/ml 的狀態下，黃連會造成細胞的大量死亡，而經黃柏處理過的細胞，生長速度會變慢。此結果可能會與藥物的毒性有關，而不能反映出寒藥的真正藥性，所以需要利用較低的劑量重做。

四、過敏性鼻炎簡介及中醫治療之探討

過敏性鼻炎在台灣的發生率為 15~20%，幾乎每五位民眾中，就有一位患有過敏性鼻炎。過敏性鼻炎的病理機轉基本上與鼻過敏相同 (Nasal Hyperreactivity) 相同¹⁰⁻¹¹，包含了兩個部分，即免疫反應機制及神經反應機制¹²，前者是眾所熟悉經由特殊抗原誘發立即型與遲發型反應；後者則由自主神經系統功能障礙所形成，其反應範圍應綜合了內分泌、循環及其它系統（因此也有學者將之稱為應激反應 Stress Response）¹³，此二機轉應同時存在於多數患者。過敏性鼻炎與其他鼻過敏不同之處，在於它由特殊過敏原所激發，然而鼻過敏形成後則臨床表現均頗為類似。

在本病之臨床診斷上，仍有許多爭議，患者主要以鼻塞、流涕、噴嚏、鼻癢、及眼睛癢等五項鼻過敏症狀來表現¹⁴⁻¹⁶；血液及鼻液檢

驗可能出現嗜伊紅性白血球及 IgE (或 Specific IgE) 上升¹⁷，亦可能不上升；皮膚試驗可測驗對過敏原之反應，但陽性結果亦可能為其他過敏性疾​​病或潛在過敏性疾​​病¹⁸；耳鼻喉科理學檢查較為學者接受，以蒼白浮腫的鼻黏膜，水樣性鼻液以及眼周及結膜症狀為代表¹⁹，但在複合其他鼻炎或不典型患者亦難做判斷。因此，在本研究中將以病患五項臨床症狀，以及理學檢查表現較為典型之患者為對象。

對於過敏性鼻炎患者之藥物治療²⁰，根據發病機轉，目前西醫治療大多採用 Antihistamine、Decongestans、Anticholinergics、Cromolyn Sodium，及 Corticosteroid 等藥物，而免疫療法及外科手術亦為考慮採用之方式，但療效仍未盡理想。

中醫藥對過敏性鼻炎之治療研究中，有許多值得探討之處。大陸學者總結研究結果認為本病為本虛標實，與肺、脾、腎三臟之虛弱相關，認為經辨證治療後均可獲得良好療效²¹，其常見證型包括：

1. 營衛不和、風寒襲肺型，以桂枝湯加減。
2. 清陽不升、脾失健運型，以補中益氣湯合玉屏風散加減。
3. 肺經化熱型，以清肺脫敏湯（黃芩、桑白皮、旱蓮草等）加減。
4. 腎陽不足型，以金匱腎氣丸加減。
5. 肝熱型，以截敏烏梅丸（烏梅、柴胡、五味子、蜂蜜等）加減。

在國內學者採用之方劑，亦多為治風寒入肺或表虛補氣之劑，如小青龍湯、玉屏風散、辛夷散等，慢性患者則採用明代張石頑及日本大塚敬節的論點以溫補腎氣為主；而馬光亞教授則依外寒引動內熱為理論依據，提出養陰平肝為主之治法進行加減²²。有關近四十年大陸中醫界針對過敏性鼻炎患者進行臨床試驗較具代表性之研究成果²³⁻²⁹，匯整如表一以做參考。

表一、中醫方劑治療「過敏性鼻炎」療效比較

研究單位	使用藥物或方劑	病案數	有效率
遼寧中醫研究所	玉屏風散	48 例	93.7%
遼河油田第一職公醫院	黃耆建中湯	30 例	99.9%
河北省工醫學院附屬醫院	寧金沖（桂枝、當歸、防風、荊芥等）	265 例	96%
中國醫科大學附屬第一醫院	黃耆、黨參、丹參、川芎、當歸、木通等（益氣活血）	100 例	95%
河北省內邱縣侯家庄醫院	黃耆、黨參、白朮、女貞子、補骨脂（益氣補腎）	46 例	100%
河北省衡水地區醫院	敏鼻湯（黃連、黃芩、銀花、地黃、赤芍、蒼耳子、辛夷）	100 例	93%
遼寧中醫學院、北鎮縣中醫院	蒼耳子散合玉屏風散加減	50 例	96%
上海醫科大學附屬眼耳鼻喉科醫院	耆桂沖劑	61 例	61%

河北省邢台地區衛生學校	辛蒼合劑	47例	95.7%
河南省南陽地區醫院	感冒清	61例	90.2%
瀋陽市中心醫院	以黃耆、荊芥為主	25例	100%

依據中醫八綱辨證之原則：陰陽、寒熱、表裏、虛實似乎兩兩相對立，而不同的治法自然應對應於不同辨證類型患者，且直觀上傳統醫學治療方劑與加減法固然可以靈活變化，而辨證與論治方向似乎屬於嚴謹之對應，因此，從理論分析上或從許多研究樣本分析上，都可見到許多的矛盾結果。這是一個頗值得關切的問題，在研究方法上，它顯示出中醫診治過程中，一些重要的觀察變項，似乎不像我們所熟知的現代醫學研究模式中，變項間的相關性那麼單純或獨立。由於在中醫現代化研究中，仍未有學者觸及此一問題，因此，我們也希望藉由本研究對中醫臨床思路及診治決策做一探索。

五、本研究的目的

本計畫的主要目的為尋找與中醫體質寒與熱有關的蛋白質，未來再從蛋白質或有關蛋白質表現的基因中尋找人群中可能的基因序列差異（即 SNP），並研究所發現的 SNP 與症狀的關連性。人群中 SNP 的資料庫已建立，並已有超過百萬筆的 SNP 被發現，但許多研究顯示，不同種族或族群的 SNP 可能都有所不同 (The International SNP Map Working Group, 2001)，雖然不同族群可能體質類型分佈有所差異，我們仍必須先尋找與體質類型之關聯性。我們認為利用體質類型與基因表現的關係可以研究：一、個體差異，以作為更精確的診斷工具。二、提供中醫辨證論治的分子科學證據。三、可更深入的了解中醫理論，並從中推展出更有效的中醫治療方法與藥方。四、拓展分子醫學領域，相關基因與疾病的發生或進展有極大的關連性，可用來研究疾病發生的機制與治療疾病的方法。五、中醫藥物與方劑之藥性或藥效的評估。

就發展策略而言，在國際間中醫藥研究的激烈競爭中，運用基因及蛋白體技術來發展中醫藥研究已於全球開展，特別是海峽對岸擁有較多的中醫藥人才，發掘中醫藥研究題材遠較其他先進國家為優勢，更是中藥材主要原產地；因此在藥材產地條件較劣勢下，針對中醫理論來發展研究基礎工具是首要工作，這也是本研究計畫所思考之方向。而針對診療工具的發展研究及評估系統的妥善建立，對提昇中醫醫療品質與開發更寬廣深入的研究領域也將是重要之突破。

貳、材料與方法

一、研究方法

本研究包括觀察研究及臨床試驗。前者以問卷及醫師記錄分析過敏性鼻炎患者中醫體質類型，以西醫評估記錄患者臨床表現及實驗室分析資料，觀察過敏性鼻炎患者中醫體質診斷及患者臨床表現之特性及關係。後者採用隨機分組及雙盲試驗，患者採用隨機分組給藥試驗，基本上醫師及患者皆不知其體質類型與服用中藥種類，以檢定中醫診治模式。計畫經中國醫藥大學附設醫院人體試驗委員會審查通過後始開始執行。

二、取樣對象

患者來源為中國醫藥大學附設醫院耳鼻喉科門診病患經該科專科醫師診斷符合本研究收案條件之過敏性鼻炎患者，由中醫師充分說明研究目的及進行方式後，同意參與本研究及簽署同意書之患者始納入本研究計畫。

三、執行方法

(一) 過敏性鼻炎患者之觀察記錄：

經耳鼻喉科專科醫師(研究過程所有病患之西醫確診及追蹤評估均由同一位醫師執行)確診為本病患者後，並排除接受西醫手術、西藥治療、民俗及其他中藥治療、及其他非過敏性疾病患者後納入本研究觀察對象。全部患者接受中醫體質問卷調查、西醫理學檢查、並抽血 10ml 進行實驗室血清蛋白質分析。

(二) 過敏性鼻炎患者之臨床試驗

患者編號依亂數表隨機分為二組，分別給予寒性與熱性中藥方劑，每日三次分別於飯前服用，每位患者連續服藥二個月，最後再做一次追蹤記錄及檢查。

(三) 記錄內容

每位患者之問卷記錄包含三部分，分別為基本資料、西醫資料及中醫資料。

1. 基本資料有姓名、性別、身高、體重、年齡、家族史、過敏性疾病史等。
2. 西醫資料有五項鼻過敏症狀、病程、耳鼻喉科理學檢查資料等。
3. 中醫資料有問診、舌診、脈診、望診以及體質診斷類型。

(四) 診斷及評估方式

1.中醫體質診斷分型:依據系統性紅斑狼瘡患者及正常人之體質調查研究之統計結果修正何裕民等於中國大陸進行體質調查之分型標準。並合併陰虛質、血虛質為陰血虛質(代表熱性體質),合併氣虛質、陽虛質為陽氣虛質(代表寒性體質)。

2.過敏性鼻炎患者診斷及評估:研究中對過敏性鼻炎患者採用之診斷標準包括病史、鼻鏡檢查、實驗室指標。

(1) 病史:患者具有流鼻水、打噴嚏、鼻塞、眼鼻癢感等症狀,且病史出現超過三個月以上,以排除上呼吸道之急性症狀。

(2) 鼻鏡檢查:鼻腔及下鼻甲黏膜呈蒼白水腫,有水樣性鼻液。

(3) 實驗室檢查:追蹤血清中蛋白質表現。

符合上述條件之患者,並排除罹患其它急慢性疾病,以免影響對過敏性鼻炎之評估,將上述資料設計成表以進行記錄。

3.此外過敏性鼻炎患者治療之療效判斷,依大陸中西結合委員會制定之過敏性鼻炎中西醫結合診療療效判斷標準進行評估¹⁸,其標準如下:

(1) 自覺症狀:鼻癢、噴嚏、鼻塞、流涕、眼癢等五項症狀,依輕重分成四個等級,治療前後根據自我感覺,按以下等級記分:

3分為嚴重—症狀對生活作息有明顯干擾

2分為中等—症狀對生活作息有輕度干擾

1分為輕度—有這個症狀,但自覺對生活作息沒有影響,常不以為意

0分為無症—沒有這個症狀

(2) 鼻腔檢查:蒼白鼻黏膜、黏膜水腫、水樣性鼻液、結膜炎、眼胞腫、黑眼圈、流眼淚、中耳炎等八項檢查徵象,依輕重分成四個等級(0分為正常、1分為輕度、2分為中度、3分為重度變化)。治療前後由同一位專科醫師,按等級記分。

將以上自覺症狀及鼻腔檢查共13項項目之分數總和,作為療效判斷標準,範圍由0至39分。

(五) 病人血液樣品的收集

將病患之血液樣品進行初步處理,分離血清與白血球後分別儲藏。其中血清蛋白用於基因體分析以研究蛋白含量的差異。

(六) 處方組成與製備

1. 桂枝湯：

(1) 出自於漢代張仲景《傷寒雜病論》³⁰，其組方比例為（桂枝：白芍：生薑：大棗：甘草 = 3：3：3：2：2）。

(2) 藥物基源如下：

桂枝：樟科植物肉桂 *Cinnamomum cassia Presl.* 的嫩枝。

白芍：毛茛科多年生草本植物芍藥 *Paeonia lactiflora Pall.* 的乾燥根。

生薑：薑科多年生草本植物薑 *Zingiber officinale Rosc.* 的根莖。

大棗：鼠李科落葉灌木 *Ziziphus jujuba Mill.* 的成熟果實。

甘草：豆科多年生草本植物甘草 *Glycyrrhiza uralensis Fisch.* 的乾燥根及根莖。

2. 知柏地黃湯：

(1) 出自《刪補名醫方論》³¹。其組方比例為（知母：黃柏：山茱萸：山藥：茯苓：澤瀉：地黃：丹皮 = 2：2：4：4：3：3：8：3）。

(2) 藥物基源如下：

知母：百合科多年生草本植物知母 *Anemarrhena asphodeloides Bge.* 的根莖。

黃柏：芸香科落葉喬木黃柏 *Phellodendron amurense Rupr.* 除去栓皮的樹皮。

山茱萸：山茱萸科落葉小喬木植物山茱萸 *Cornus officinalis Sieb. et Zucc* 除去果核的果肉。

山藥：薯蕷科多年生蔓生草本植物薯蕷 *Dioscorea opposita Thunb.* 的乾燥根莖。

茯苓：多孔菌科真菌茯苓 *Poria cocos Wolf* 的菌核。

澤瀉：澤瀉科多年生沼澤植物澤瀉 *Alisma orientalis Juzep.* 的塊莖。

地黃：玄參科多年生草本植物地黃 *Rehmannia glutinosa Liboch.* 的根經加工蒸曬而成。

丹皮：毛茛科多年落葉小灌木牡丹 *Paeonia suffruticosa Andr.* 的根皮。

3. 基源鑑定及製備

委由順天科學中藥廠附屬台灣必安研究所執行，並依科學中藥製劑流程，將同一方劑所有藥材一次煎煮、濃縮，真空噴霧造粒後，加以鋁箔包裝，每包裝含3克濃縮粉粒，包裝後分別標為A與B（前者為知柏地黃湯，後者為桂枝湯）。

四、研究樣本血清之二維電泳膠分析

二維電泳膠系統 (2D gel) 分離蛋白質的原理是利用蛋白質極性與分子量大小的不同來將蛋白質做二維的分離，此系統已發展多年，實驗步驟依中研院生化所基因體核心實驗室的方法進行。我們取不同體質研究樣本的血清，將其中的血清白蛋白分離出來，與血清白蛋白無關的蛋白質則再除去其中的免疫球蛋白，之後用 TCA/acetone 沈澱法來去除其中的鹽類、脂類、核酸等其他雜質。125 ul 的血清萃取物中約含 150 ug 的蛋白，混合以 230 ul 的 IEF 溶液，經離心後取 350 ul 置放於 IPGphor (Amersham Pharmacia) 的 IPG strip 上，經由已設定好的電壓與時間週期分離。將已分離好的 IPG strip 置放於 13% 的 SDS-PAGE 膠上 (18.5 x 18.5 cm x 1.5 mm, PROTEAN II Multi-Cell XL 系統)，經過兩次不同溶液浸泡後，在 10 °C 或室溫下，用 10mA/gel 跑 16 個小時。所得到的膠片經固定、染色 (silver stain)、除色、清洗後，用高解析度的掃描器建立蛋白質分佈的電子檔。

不同藥物處理病人的蛋白質分佈經比對後，需要分析的蛋白質將可以利用自動取膠機器 (Spot Cutter, Bio-Rad, or Ettan Spot Pick, Amersham Pharmacia) 來將特定蛋白挖取出，或利用塑膠滴管的尖端將所要的蛋白質切取出。切出來的膠含需要分析的蛋白，經過清洗、乾燥、蛋白酵素切成較小片段，再用萃取與純化。所得到的濃縮蛋白質可以點在 MALTI-TOF 的盤子上，再作定性分析。若蛋白質不純，無法用 MALTI-TOF 來定序，將利用 LC/MS/MS 的技術來分析定序。由 MALTI-TOF 或 LC/MS/MS 的分析結果，可以知道該蛋白的可能序列，再與基因蛋白質資料庫做比對，即可知道選定的蛋白序列。所確認的蛋白將利用西方點墨法 (Western Blot) 來做確認，將從可以買到抗體的蛋白開始，以確認實驗的準確度。

五、分析方法

- (一) 將患者資料輸入電腦資料庫，使用 SPSS 統計軟體執行分析。
- (二) 以卡方檢定法檢定患者臨床症狀、體質類型、與耳鼻喉科理學檢查結果之關係。
- (三) 寒與熱藥對細胞蛋白質表現差異的分析：

由二維電泳膠系統所分析蛋白質表現結果，可以用來比較寒與熱藥對蛋白質表達的影響、比較不同體質類型的蛋白之同異，以及熱藥與寒藥對不同體質類型蛋白質表達的影響，再經由統計歸納的原理篩選出各藥性的共同調節基因。

參、結果

一、收案情形

患者來源為中國醫藥大學附屬醫院耳鼻喉科門診患者，預計完成收案 60 例。在執行收案之初，因遭逢 SARS 風波，而延宕收案進度，後又因為中藥含馬兜鈴酸事件導致民眾服用中藥的意願降低，所以收案數未能達到理想目標。自九十二年七月至九十三年二月為止，經執行研究醫師說明後，簽署參與臨床試驗同意書加入之研究個案 61 例，其中至 2 月底為止完整服用兩個月中藥寒熱方劑者共 33 例，仍在療程上繼續追蹤者 11 例，退出本研究者 17 例，退出研究之原因包括參與其他研究接受其他免疫治療、對中藥毒性之顧慮、因工作或搬遷未能按時追蹤複診與抽血。

二、過敏性鼻炎患者之基本資料

研究個案之基本資料如表二，其中性別男性 34 例，女性 27 例。平均年齡 30.4 ± 15.9 歲，平均身高 162 ± 10.4 cm，平均體重 56.9 ± 14.4 kg，平均病程： 154 ± 121 月。有過敏性疾病家族史（三等親）者有 50 人，占 81.9%，家族中平均有 1.8 名親屬患有過敏性疾病，包括過敏性鼻炎、氣喘、異位性皮膚炎、蕁麻疹或免疫風濕性疾病。過敏症狀全年發作的患者有 42 人（68.85%）。過敏症狀在春季好發的有 3 人（4.91%），在秋季好發的有 2 人（3.27%），在冬季好發的有 11 人（18.03%），在夏季好發的有 2 人（3.27%）。合併罹患氣喘者有 7 人（13.11%），異位性皮膚炎者有 10 人（16.39%），蕁麻疹者有 12 人（19.67%），其他過敏性疾病有一人（1.63%）。

表二、過敏性鼻炎患者臨床基本資料

	全部 61 位患者
	Frequency mean \pm S.D.
年齡	30.4 \pm 15.9
身高	162 \pm 10.4
體重	56.9 \pm 14.4
病程	154 \pm 121
男性比	55.73%

家族史	81.9%
症狀全年表現	68.85%
症狀表現季節性	31.14%
氣喘病史	13.11%
異位性皮膚炎病史	16.39%
蕁麻疹病史	19.67%
其它過敏疾病史	1.63%

三、過敏性鼻炎患者之中醫基本體質分型

迄今收數的61位過敏性鼻炎患者，依表三所列之診斷要項分為陰血虛及陽氣虛二類，分別為具有陰血虛體質21例(34.42%)，具有陽氣虛體質16例(26.22%)，不具陰血虛或陽氣虛者10例(16.39%)，同時具陰血虛及陽氣兩虛者14例(22.95%)。

表三、中醫體質問卷診斷表⁹

體質類型	症 狀	體 徵
尋常質	()下述症狀不充足	()體徵不充足
陰虛質	()五心煩熱 ()口乾咽乾 ()急躁易怒 ()盜汗 ()失眠 以上至少具備2項	()面紅升火 ()舌紅少苔 ()脈細數 以上至少具備1項
血虛質	()頭暈目眩 ()視糊眼花 ()耳鳴 ()心悸 ()肢體麻木感 ()失眠 以上至少具備3項	()脈細弱 ()舌淡 ()面色萎黃或白 ()唇甲色淡 以上至少具備2項
氣虛質	()頭昏 ()短氣 ()自汗 ()嗜睡 ()頭暈目眩 ()懶言音弱 ()倦怠乏力 以上至少具備3項	()面色無華 ()舌淡胖齒痕 ()脈虛 以上至少具備2項
陽虛質	()畏寒肢冷* ()喜按喜暖 ()便軟或瀉 ()尿頻清長 * 加上其他至少具備1項	()面白無華 ()脈沉弱或遲 ()身目浮腫 ()舌淡胖苔滑 以上至少具備2項
痰濕質	()胸悶 ()痰多 ()納呆 ()倦怠 ()嗜睡 ()口黏 ()頭重身重 以上至少具備2項	()舌苔厚膩 ()脈濡滑 以上至少具備1項

瘀滯質	()疼痛常作	()膚色晦暗或口唇紫暗
	()痞脹作悶	()肌膚甲錯 ()脈澀
	()身體容易瘀血烏青	()舌暗瘀點瘀斑
	以上至少具備 1 項	以上至少具備 2 項

說明：症狀及體徵須同時具備規定之項目才符合該體質類型之診斷。

四、不同體質患者的臨床症狀表現

以卡方檢定法檢定患者體質類型與性別、家族史、病程、症狀表現時間、氣喘病史、異位性皮膚炎病史、蕁麻疹病史，以及過敏臨床症狀、耳鼻喉科理學檢查結果之關係，如表四。結果顯示陰血虛體質與性別、症狀全年表現、症狀季節表現與西醫鼻腔理學檢查 intranasal finding 相關，氣喘病史與陽虛體質相關，P值小於0.05，其餘皆無相關。

表四、體質與臨床症狀表現之關係檢定

體質類型	陰血虛	陽氣虛
性別	0.011*	0.240
家族史	0.120	0.984
病程	0.205	0.511
症狀全年表現	0.027*	0.301
症狀季節表現	0.030	0.078
氣喘病史	0.341	0.054*
異位性皮膚炎病史	0.560	0.331
蕁麻疹病史	0.768	0.382
鼻塞	0.857	0.163
噴嚏	0.431	0.706
流涕	0.970	0.403
鼻癢	0.813	0.101
眼睛癢	0.843	0.655
Nasal symptoms	0.565	0.369
Intranasal finding	0.024*	0.661

* p < 0.05

五、中藥對體質的影響

1. 服藥後體質的改變

完整服用兩個月中藥寒熱方劑者共 33 例。依據表二的體質分型，我們將服藥前後患者之體質類型整理如表五及表六。在服藥前後均為尋常體質的患者有 8 位，其中 6 位服用知柏地黃丸，2 位服用桂枝湯。由陽虛轉為陰虛體質的有 2 位，1 位服用知柏地黃丸，1 位服用桂枝湯。由陰虛體質轉為正常體質的患者有 3 位，服用藥物為知柏地黃丸。服藥前後均為陰陽兩虛體質的患者有 10 位，6 位服用知柏地黃丸，4 位服用桂枝湯。服藥前後均為陰虛體質的患者有 2 位，其中 1 位服用知柏地黃丸，1 位服用桂枝湯。由陰虛體質變為陰陽兩虛體質的患者有 2 位，服用藥物為桂枝湯。由陰陽兩虛體質變為正常體質的患者有 2 位，服用藥物為桂枝湯。由陰陽兩虛體質變為陽虛體質的有 1 位，陰陽兩虛體質變為陰虛體質的有 1 位，服用藥物均為桂枝湯。由正常體質變為陰虛體質的患者有 1 位，服用藥物為桂枝湯，由正常體質變為陰虛體質的患者有 1 位，服用藥物也是桂枝湯。

表五、服用知柏地黃丸前後體質類型之變化情形

服藥前體質	服藥後體質			
	陰虛質	陽虛質	陰陽兩虛質	尋常質
陰虛質	1	0	0	3
陽虛質	1	0	0	0
陰陽兩虛質	0	0	6	0
尋常質	0	0	0	6

表六、服用桂枝湯前後體質類型之變化情形

服藥前體質	服藥後體質			
	陰虛質	陽虛質	陰陽兩虛質	尋常質
陰虛質	1	0	1	0
陽虛質	1	0	0	0
陰陽兩虛質	1	1	4	2
尋常質	1	1	0	2

2. 中藥對過敏性鼻炎症狀表現的影響

由表七至表九可看到體質調節中藥方對過敏性鼻炎臨床表現的影響，可以看到臨床症狀都由嚴重、中度、輕度，轉變至中度、輕度，及無症狀。不論服用知柏地黃丸或桂枝湯之患者臨床症狀之積分均下降一半以上，也均達到統計上之顯著差異。

表七、知柏地黃丸對鼻炎臨床症狀表現的影響 (n=17)

症狀	鼻塞		噴嚏		流涕		鼻癢		眼睛癢	
	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後
無	1	4	0	3	1	6	1	6	4	6
輕度	3	7	8	10	5	8	5	9	7	10
中度	7	6	7	3	4	2	6	2	3	1
嚴重	6	0	2	0	7	1	5	0	3	0
積分	52	36	45	32	50	32	49	24	39	29
前後積分差	16		13		18		25		10	
積分差百分比	30.76%		28.88%		36%		51.02%		25.64%	

*積分=無症狀個案數×1+輕度個案數×2+中等個案數×3+嚴重個案數×4

表八、桂枝湯對鼻炎臨床症狀表現的影響 (n=16)

症狀	鼻塞		噴嚏		流涕		鼻癢		眼睛癢	
	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後
無	2	6	1	3	0	7	2	8	1	9
輕度	3	8	6	10	5	6	3	6	7	5
中度	6	2	3	3	6	3	9	2	5	2
嚴重	5	0	6	0	5	0	2	0	3	0
積分	46	28	46	32	48	28	43	26	42	25
前後積分差	16		14		20		17		17	
積分差百分比	34.78%		30.43%		41.66%		39.53%		40.47%	

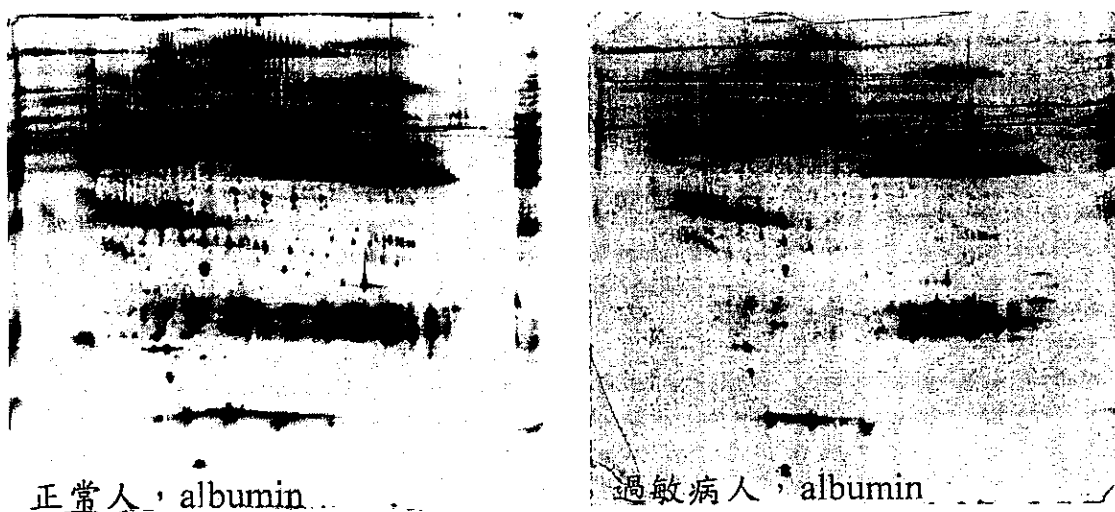
*積分=無症狀個案數×1+輕度個案數×2+中等個案數×3+嚴重個案數×4

表九、服用體質調節中藥方對鼻炎臨床表現的影響

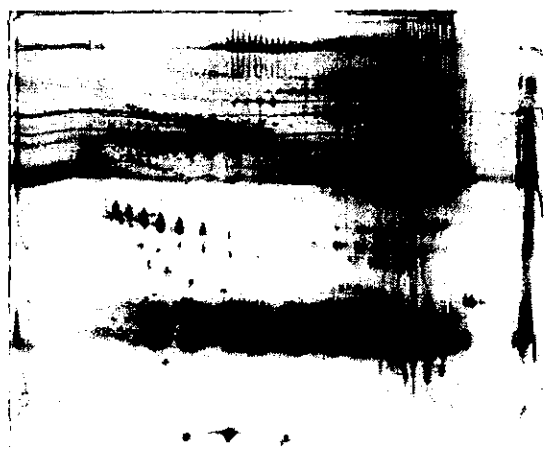
	知柏地黃丸 (n=17)		桂枝湯 (n=16)	
	服藥前	服藥後	服藥前	服藥後
臨床症狀積分	235	153	227	139
積分下降數	82		88	
積分下降率	34.89%		38.76%	

六、二維電泳膠蛋白質操作步驟之建立與改進

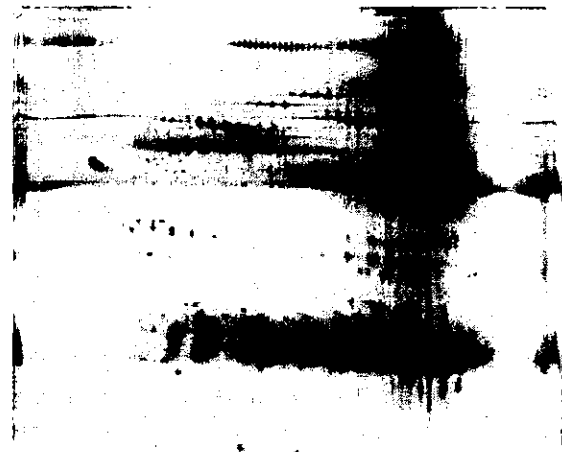
經過多次的實驗與中研院生化所陳水田老師的協助，我們已經找到較佳的分離血清白蛋白（Albumin）的方式。血清白蛋白佔血清中的大部分蛋白，它的存在會嚴重干擾到其他蛋白質的分析，實驗發現，利用會與酸性蛋白結合的物質可將血清白蛋白有效的抓住，並分離出來，但也同時也會與其他酸性蛋白質結合。為了要更清楚的分析蛋白質，所分離出來的血清蛋白部分需要用 2D-gel 來分離，結果顯示，其中含有非常多的非血清白蛋白（圖一）。另外，血清白蛋白分離柱所不能抓住的蛋白中含有大量的免疫球蛋白（圖二），若將其中的免疫球蛋白（Immunoglobulin, Ig）另外分離開來，可以發現免疫球蛋白分離柱所抓住的蛋白質很少，且將免疫球蛋白分離後可以得到較好的解析度（圖三）。



圖一：血清蛋白分離柱結合並分離下來的蛋白質，用 2D-gel 分離開來的結果。蛋白質用銀染劑來呈色。

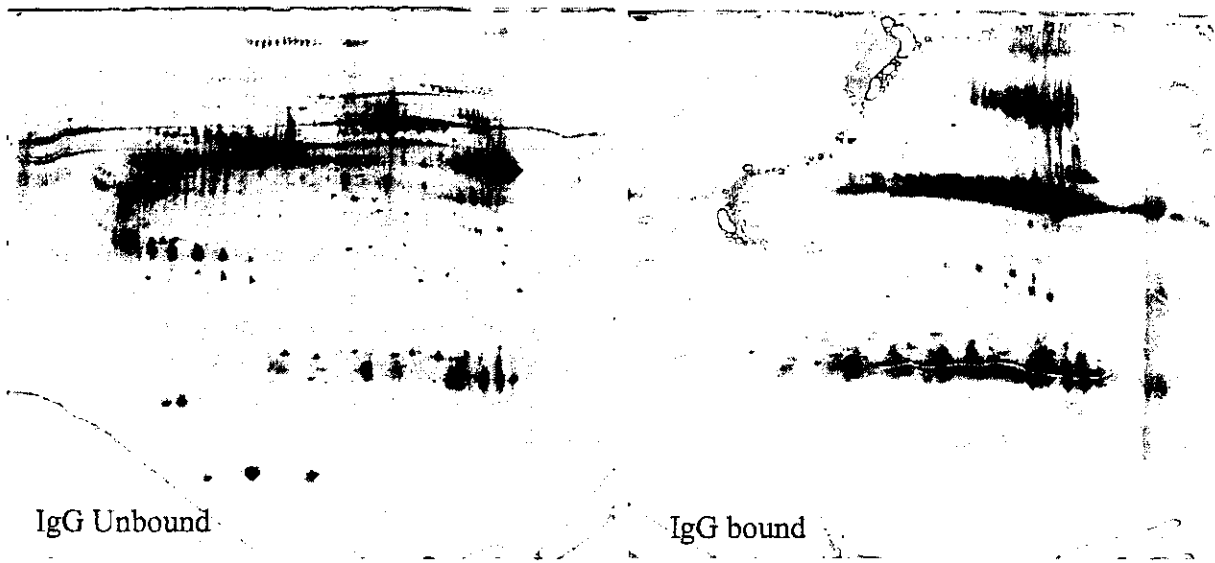


正常人，albumin



過敏病人，albumin

圖二：無法與血清蛋白分離柱結合的蛋白質，用 2D-gel 分離開來的結果。蛋白質用銀染劑來呈色。



IgG Unbound

IgG bound

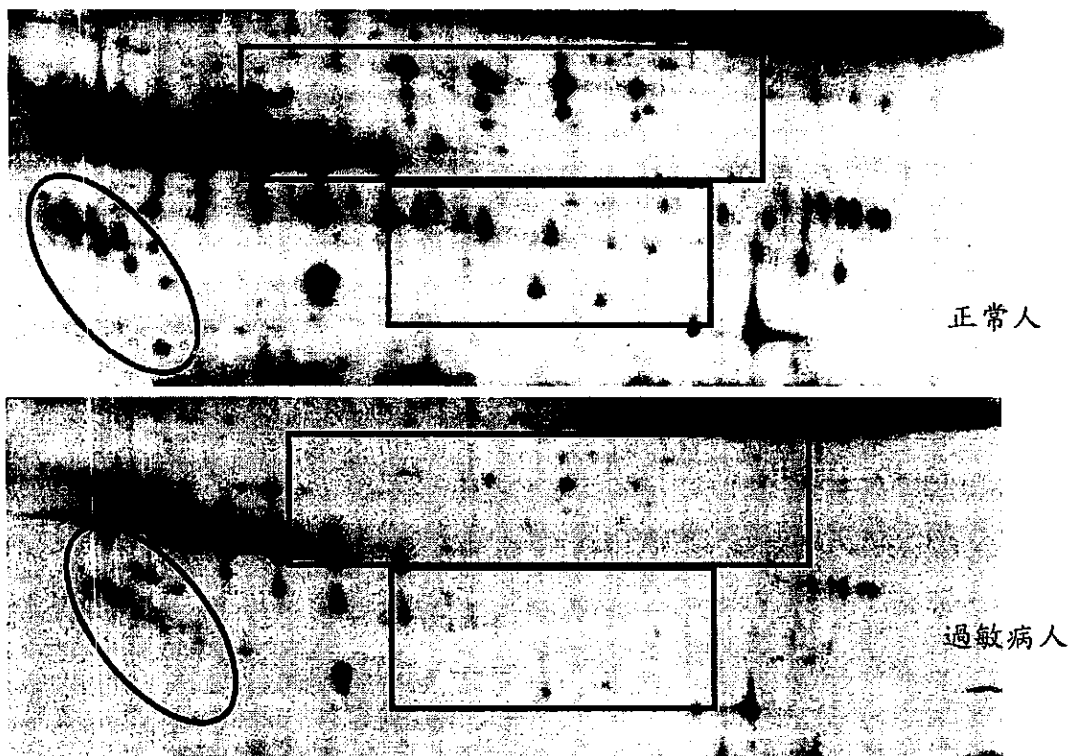
圖三：無法與血清蛋白分離柱結合的蛋白質，用 IgG 柱分離的結果。蛋白質用銀染劑來呈色。

七、分離小分子蛋白質之技術建立與改進

在做 2D 分析時，SDS-PAGE 的濃度決定分析蛋白質的範圍，一般使用 12% 的膠來分析，但實驗結果發現 20kDa 的蛋白質會跑出膠而無法分析。Dr.陳水田的實驗室建議使用 25kDa 的超過濾膜來過濾出蛋白質，希望將較小的分子分離出以作另外的分析。我們嘗試著用 25kDa 的超過濾膜來過濾出蛋白質，但發現所得到的蛋白質含量很低，且只含有部分的蛋白質，其分子量超過 30kDa，無法如預期將小於 25kDa 的蛋白質分離出來。為了獲得較好的解析度與較多的蛋白質，我們決定用 13% 的 SDS-PAGE 來作分析，在 2D 的膠上面可以多得到 2 到 5 個蛋白質的點。

八、過敏病人與非過敏性病人的血清中蛋白質的 2D 分析與比對

在比較正常人與過敏性鼻炎患者的蛋白質的實驗中，我們發現，患者的許多蛋白質很明顯的與正常人不同（圖四）。是否有過敏性體質特殊蛋白，需要比對更多的正常人與病人的結果。

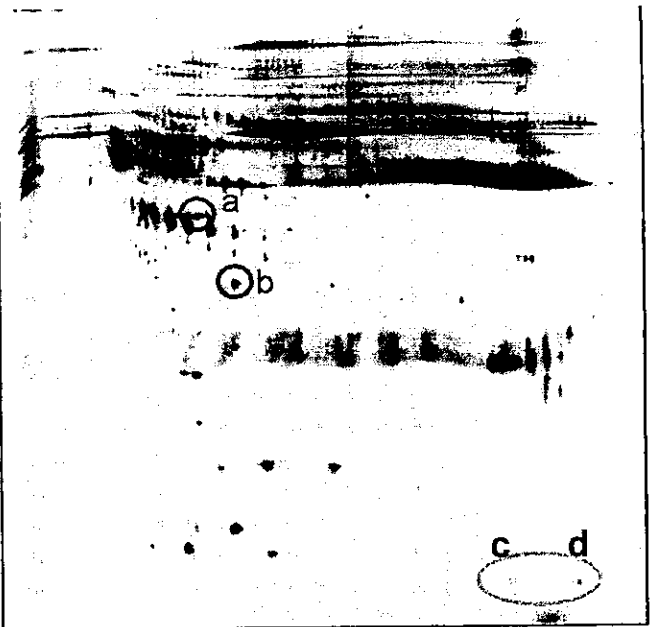
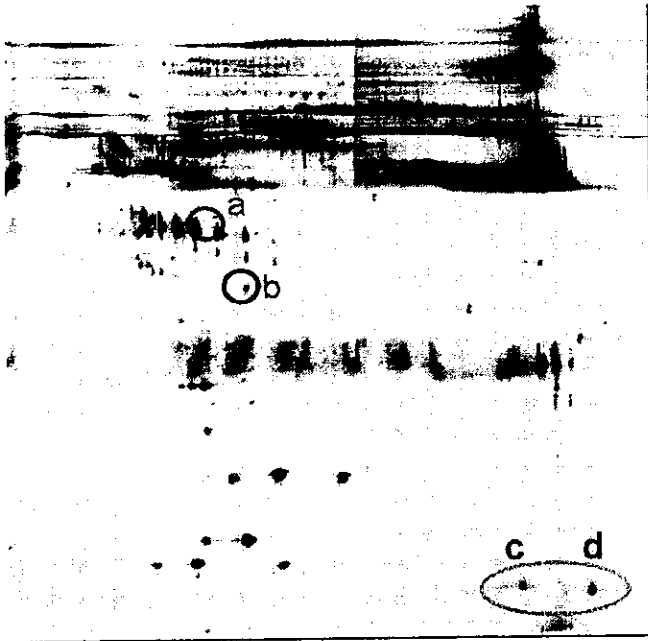


圖四：與血清蛋白分離柱結合並分離出來的蛋白質（從圖一局部放大），用 2D-gel 分離開來的結果。線框內為蛋白質分佈不同的部分。

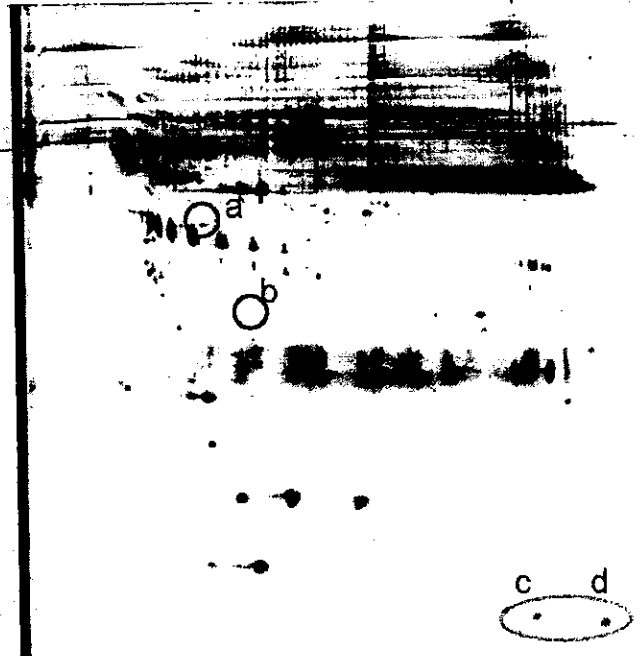
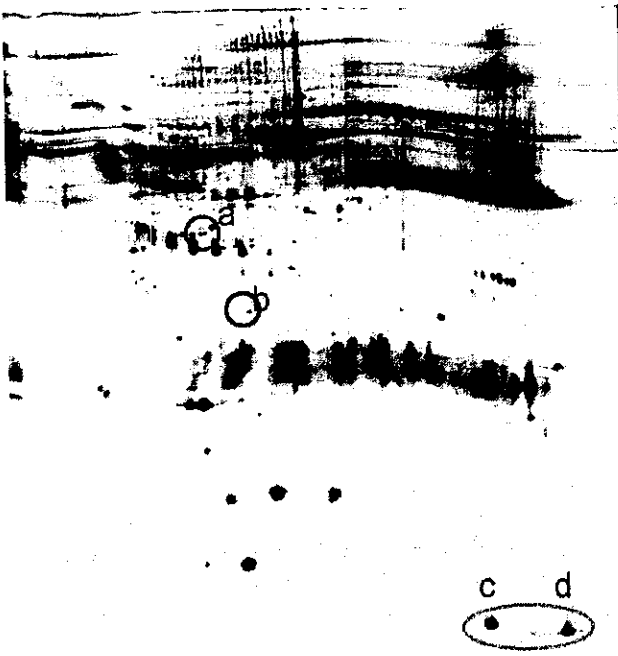
九、過敏病人使用藥物前後的血清中蛋白質的 2D 分析與比對

到目前為止，我們已經有 33 個病人服用過藥物並取其樣品作分析，其中包含 16 個病人服用熱藥，17 個病人服用寒藥。比較病人服用藥物前後的血清中的蛋白質的 2D 分佈，我們得到以下結果：

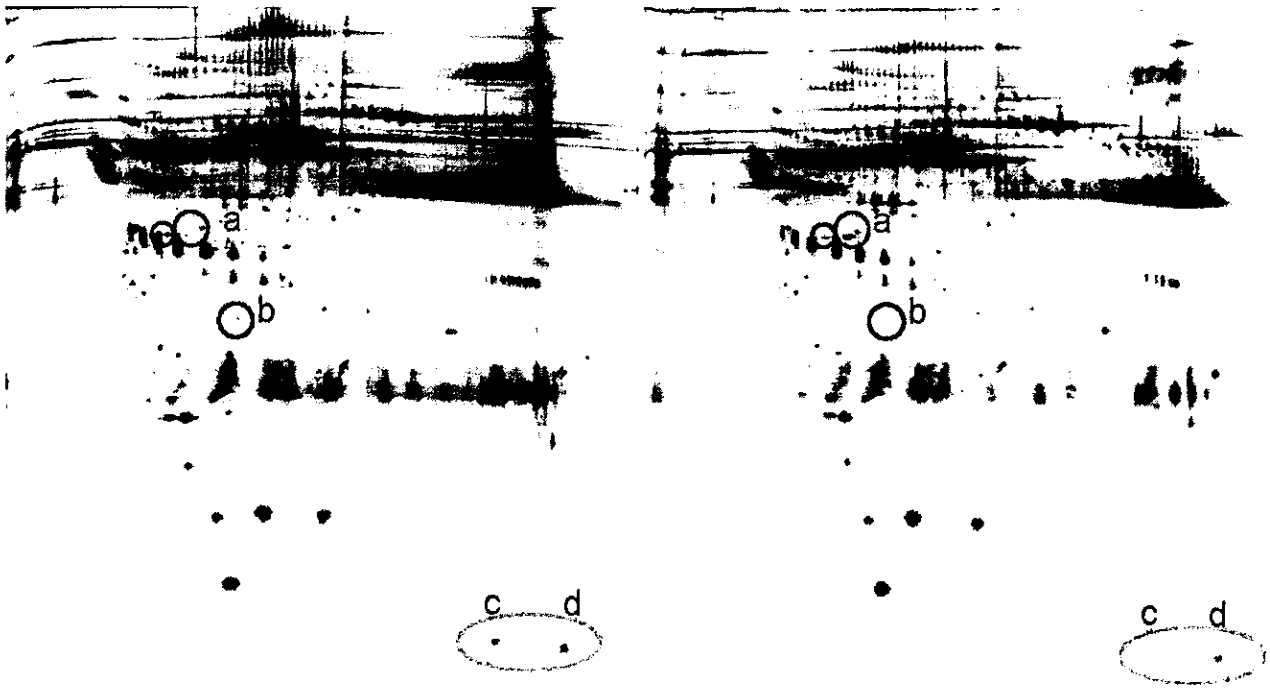
- (一) 我們發現大部分的病人其服藥前後的蛋白質變化不大（圖五與圖六），遠小於個體之間的差異。其服藥前後的蛋白質分佈的比對也顯示兩次的 2D 分析的可重複性很高，在不同的 2D 分析上，蛋白質位置的再現性很好。
- (二) 幾乎每一個病人的蛋白質都有不一樣，但在有變化的蛋白質中，有數點的變化較頻繁，其中又有三個點在服用熱藥的病人中有顯著的共同改變（點 a, c 與 d, 於圖五-1 與五-2），其中 c, d 兩點的蛋白質變化在服用寒藥的病人樣品上發現有逆相關，即服用含藥的病人其蛋白質會增多，正好與服用熱藥的病人相反（圖六）。a 點的變化並沒有 c, d 兩點的一致，有一個服用寒藥的病人其 a 點的蛋白質也增加，且服用寒藥的病人其 a 點蛋白質的含量並沒有減少。大部分的人的點 b 也有變化，但其與體質及服用藥物的關係需較多的資料作比對。
- (三) 許多的蛋白質量的變化，在各個病人中可以發現，但尚未找到其中的變化顯著的關連性，需較多的結果來做比對在以找尋與服用冷藥與熱藥對體質改變的相關蛋白質，並利用統計方法來分析其相關的機率。



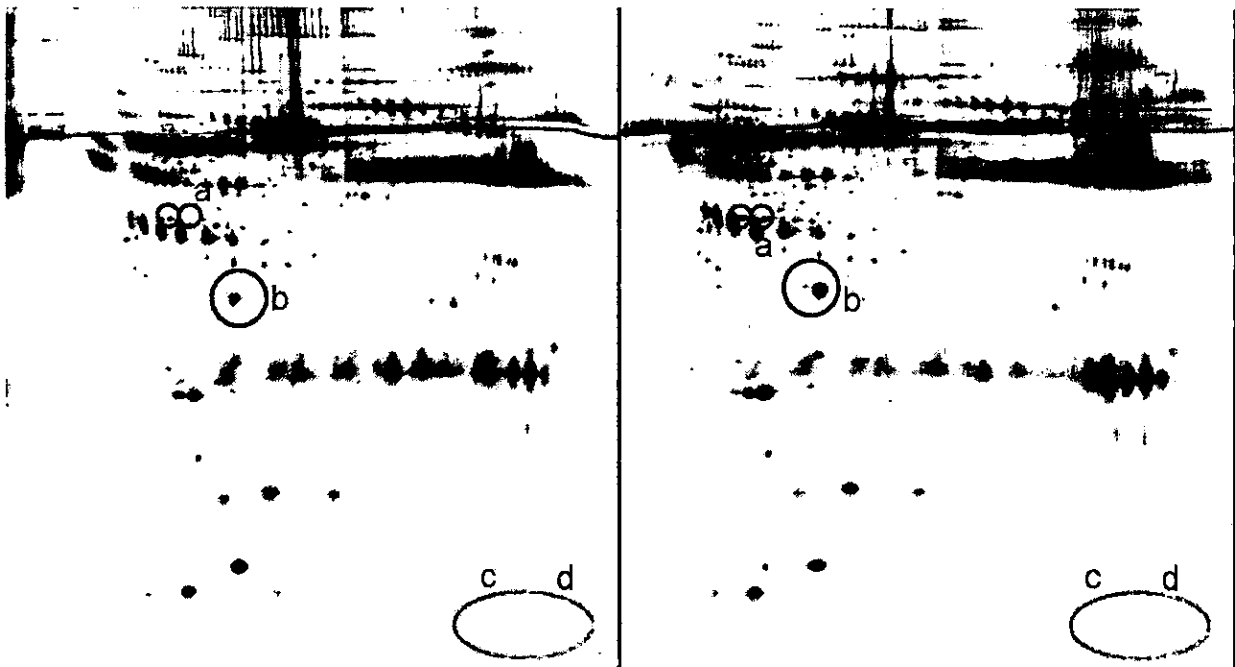
5-1



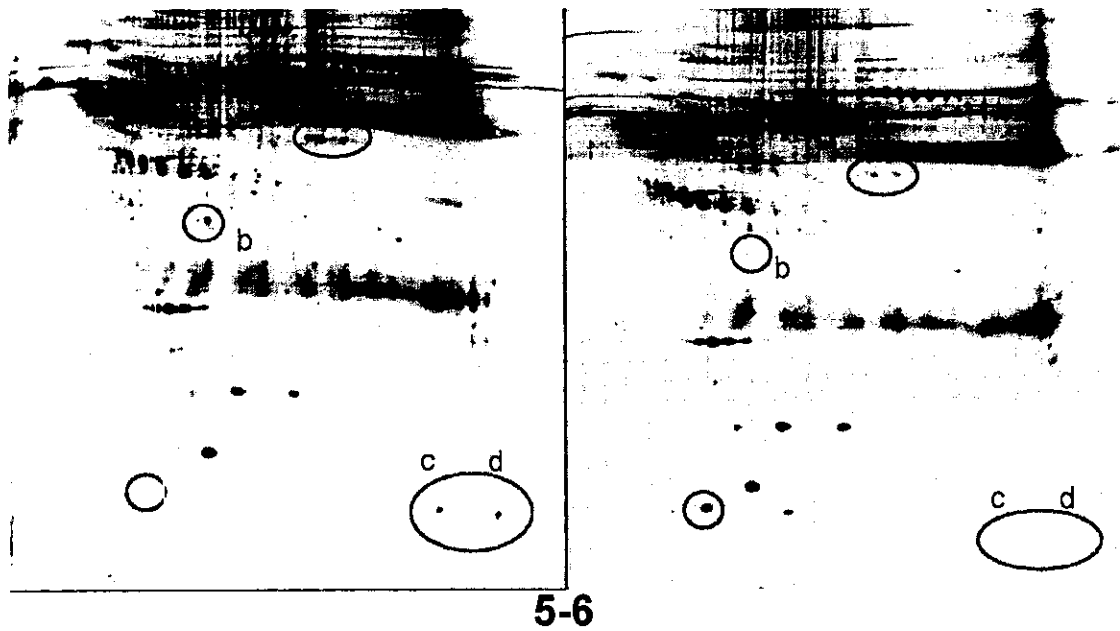
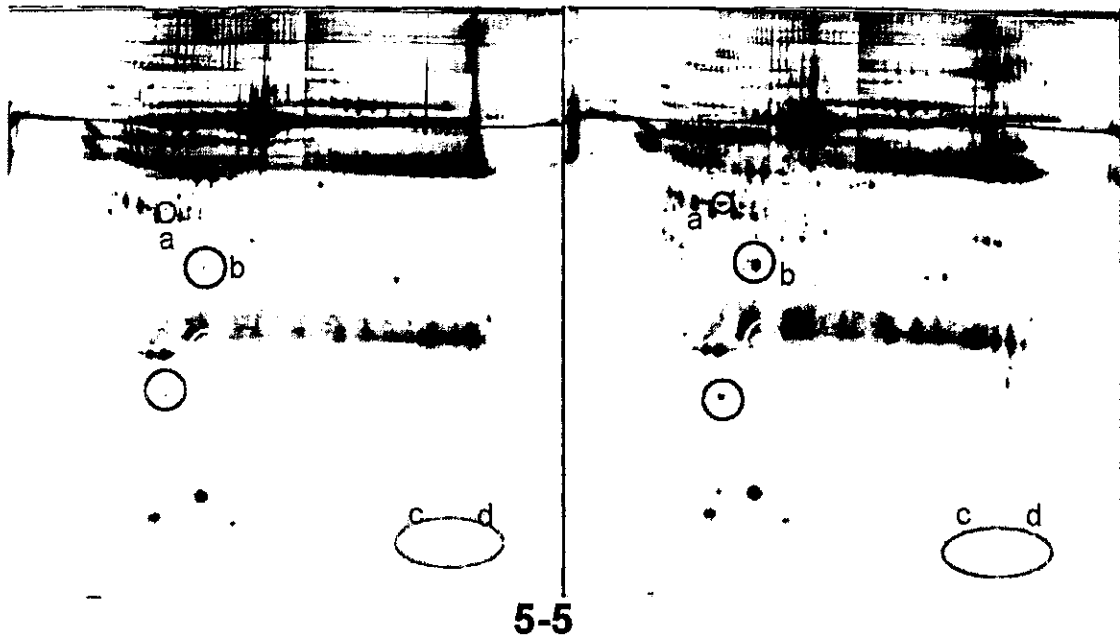
5-2



5-3



5-4



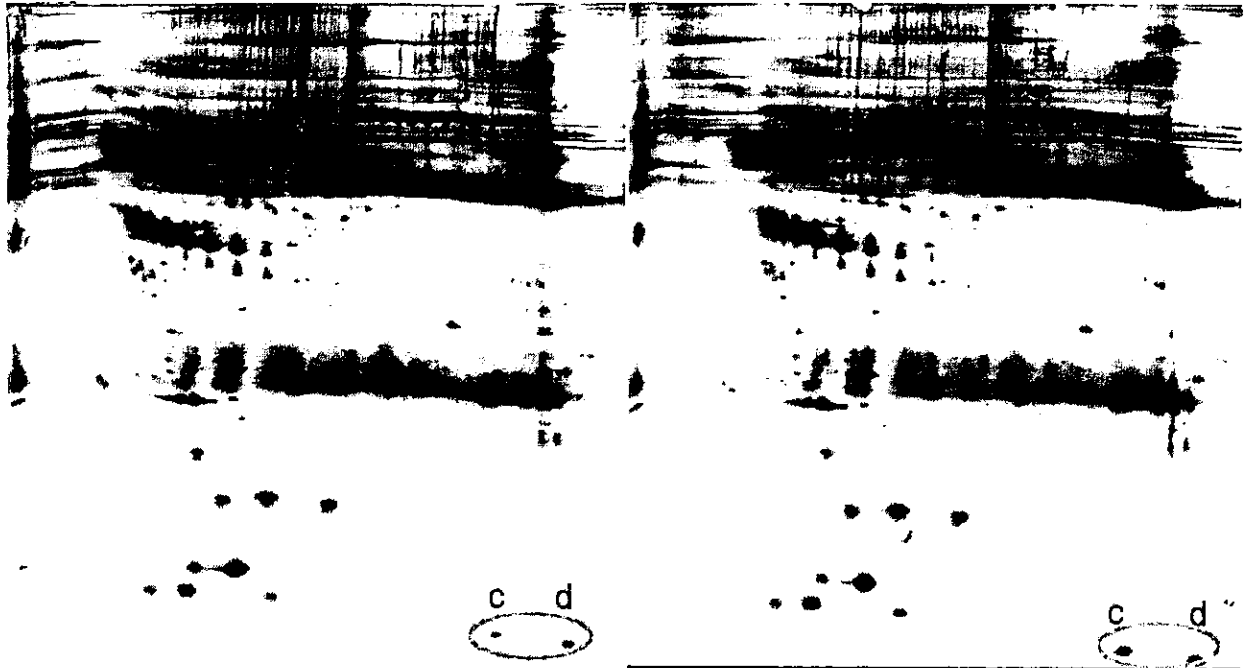
圖五：病人服用熱藥前後蛋白質分佈的比較

左圖為服用藥物前，右圖為服用藥物後。

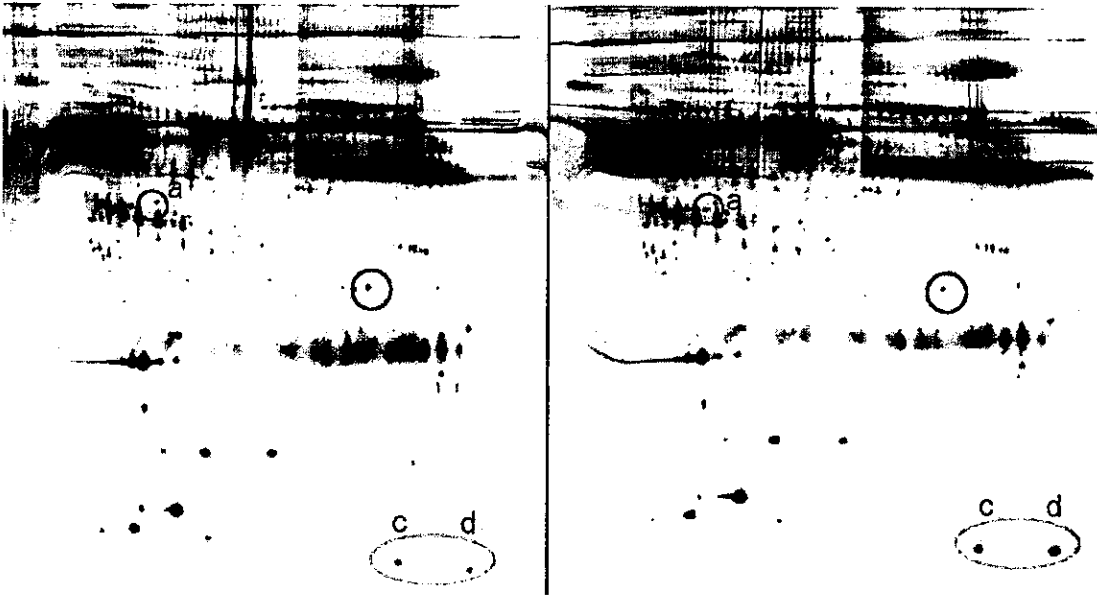
病人編號：5-1: AR10; 5-2: AR12; 5-3: AR13; 5-4: AR17;

5-5: AR18; 5-6: AR21。線框內為蛋白質分佈不同的部

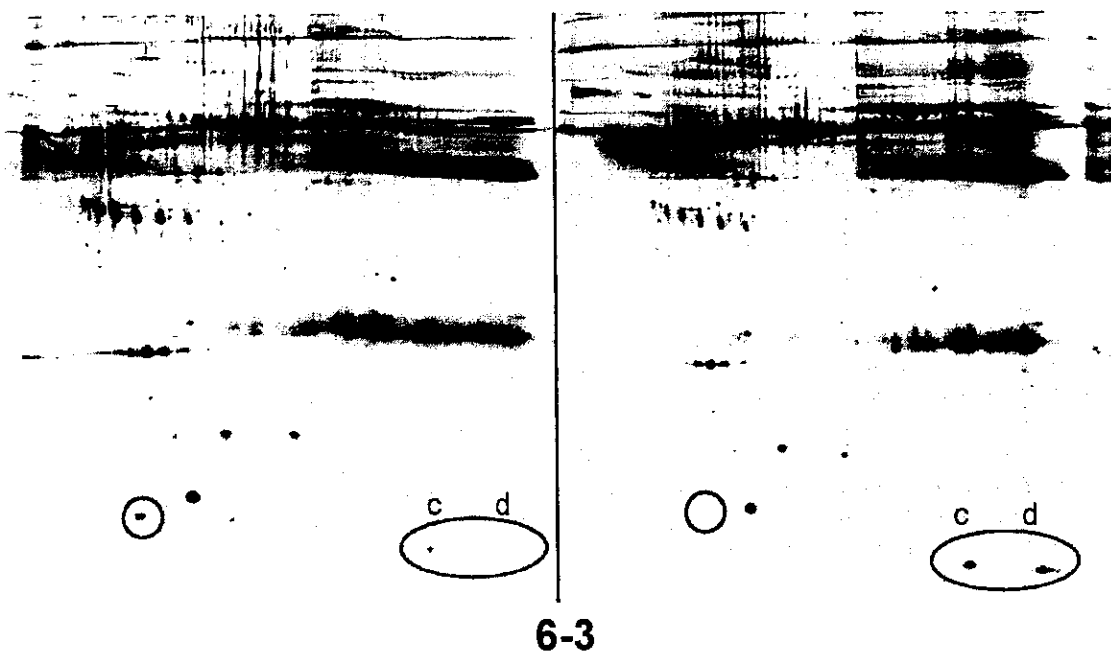
分。其中的點c與d在處理熱藥的病人有很強的相關性。



6-1



6-2



圖六：病人服用寒藥前後蛋白質分佈之比較
 左圖為服用藥物前，右圖為服用藥物後。
 病人編號：6-1: AR14; 6-2: AR19; 6-3: AR20。線框內為蛋白質分佈不同的部分。其中的點c與d在處理寒藥的病人有很強的相關性。

肆、討論

本研究無可避免的也同許多臨床研究一樣，遭遇許多困難，如體質證型以及臨床疾病發病狀況受季節時間影響，原應進行全年之收集，以及增大收集樣本，以進行完整分析，然而在第一年計畫中開始收案於夏天，無法取得不同季節樣本資料，加上本地患者多重的就醫模式，使得樣本收集受到限制，而限於時間，以及今年度的意外事件，如開始收案之初，即遭逢SARS風波，而延遲開始收案時間，後又因為媒體報導含馬兜鈴酸中藥腎毒性及中草藥肝毒性事件導致民眾服用中藥的意願降低以及收案樣本流失，所以收案數未能達到理想目標。

雖然在收案數上也無法達成預期目標，但因本計畫主要目標在尋找與體質類型及中藥寒熱屬性之相關蛋白，在基本分組人數可提供藥性與藥效分析之所需，以及臨床上之觀察體質變化趨勢之樣本得以產生，即可藉由研究設計之多重觀察得到我們期望找出之可能蛋白。很幸運的，在本研究中雖然收案數較少，藉由不同體質與服用不同中藥方之前後比對，我們的確看到預期會出現的結果。由於本研究為多年性基因體計畫，收案持續進行中，相關之統計分析仍將持續進行，第一年之初步試驗於九十二年二月底時已達到理想之收案之樣本數，再次分析之結果可使目前結果再做確認。

由研究結果來看，性別、季節對體質表現的影響並不小於疾病。可能原因為本研究選擇的疾病種類過敏性鼻炎，並非致病因素造成病理表現效應強大之疾病，而是人體生理反應明顯之疾病，所以性別、季節氣候變化等影響生理較大之因素，就與體質的表現有很強之相關。

從文獻上來看，過敏性鼻炎患者中醫體質類型大約可歸類為陽氣虛與陰血虛二大型，大陸學者多主張前者，而台灣則以陰虛或氣陰虛為主。由於本研究目的不在評估中藥方治療過敏性鼻炎之療效，而是在驗證中醫體質類型與中藥方藥性之相對應，以及找出決定或參與此種關係之內在機制。由於現代醫學發展至今這種問題之重點以為全球學者所定在基因相關之蛋白質表現上，因此我們認為藉由研究體質證型與方藥相關之設計，以及日益成熟之蛋白質分析技術之改進將可找出關鍵性之分子機轉。

在檢定不同方藥治療模式上，我們選擇的是中醫思路上一般認為兩個較為相反的治療藥劑，一為桂枝湯，係張仲景為營氣運行不足而設；一為知柏地黃湯，為六味地黃丸加味，為肝腎陰虛有火而設。患者經隨機分組，依基本資料分析，兩群患者無差異性，然而

從中醫觀點，兩群患者中醫體質類型分布並不一致，換言之，仍應是不同的兩個群體。

從服用寒熱藥對體質調節效果來看，在服藥前後，體質上沒有明顯變化的共 13 位，這代表服用體質調節藥方藥兩個月，其對身體之效應可能尚未造成臨床表現型的顯著改變。而從服藥後體質類型轉差的患者來看，由陰血虛質轉為陰陽兩虛質的有 2 位，其服用藥物都是桂枝湯，這個結果與中醫理論及臨床經驗不符，我們查閱病歷發現其一患者有心二尖瓣膜脫垂之生理特質，其出現陽氣虛體質可能為勞累誘發，例一患者則與氣候變化有關，顯示原有診斷指標的確存在診斷率之問題，當患者體質仍在潛在狀態時可能無法測出而有偽陽性或偽陰性之問題，不過本研究在找出體質特性之趨勢，這種較低機率之狀況不需顧慮；由尋常質變為陰血虛質的有 1 位，服用藥物為桂枝湯。服藥後體質類型轉好的包括：由陰陽兩虛質變為尋常質（陰陽較平衡）的有 1 位，服用藥物是桂枝湯。由陰血虛變為尋常質的有 2 位，服用藥物為知柏地黃丸。服藥後體質類型轉變成不同類型的包括：由陽氣虛質變為陰血虛質的有 1 位，服用藥物為桂枝湯。這些變化均與中醫理論及臨床經驗相符。

體質調節中藥方對過敏性鼻炎臨床表現的影響，可以看到臨床症狀都由嚴重、中度、輕度，轉變至中度、輕度，及無症狀。不論服用知柏地黃丸或桂枝湯之患者臨床症狀之積分均下降一半以上，也均達到統計上之顯著差異。由此顯示對過敏性鼻炎之治療除針對病理機轉所擬定具藥理作用之治療外，體質調節對生理功能改變之協助，應是另一種值得考慮之方向。

在二維電泳膠蛋白質操作步驟之建立與改進上，在本年度研究中，利用 2D 來分析血清中的蛋白質技術已經在本實驗室建立，經過數次的實驗及與 Dr.陳水田與其實驗室助理的討論，我們已經將作 2D 分析的標準操作步驟（SOP）建立，可以有效的、可重複的將血清中的蛋白質分離至最佳解析度以做蛋白質表現的比對。這個 SOP 的缺點為每一個病人的檢體必須經過兩種分離柱的分離，雖然會增加分析的解析度，但會損失一些蛋白質，其操作過程也較繁瑣，需要一個能專心操作的助理來完成。

病人服用寒藥與熱藥前後的蛋白質比對中，我們發現至少有三個點的差異與服用藥物有正相關，尤其是圖六中的 c 與 d 兩點，在服用熱藥與寒藥的病人中發現，熱藥會使其減少，但寒藥會使其增加。這兩個蛋白質與體質的關連性將會比對更多的 2D 結果，以確定它們的可信度。並將分離出來做蛋白質定序的分析，來研究其與體質的關係。

在陽氣虛型體質與陰血虛型體質的蛋白質比對中，我們只針對

服用藥物前後的病人的蛋白質差異作比對，個體之間的蛋白質差異太大，因樣品數不夠，無法有效的比對，但可以作為陽氣虛型體質與陰血虛型體質相關蛋白質的參考，我們將利用統計方法來分析其與不同體質間相關的機率。此外在蛋白質表現與體質類型改變上，事實上仍存在一個時間落差，許多蛋白表現已出現變化但體質類型變化仍未顯現，代表藥物作用時間不夠，或蛋白質改變出現後之作用時間不夠。

根據研究結果，體質相關蛋白質可能包括部分小分子蛋白，而我們發現所使用的 2D 膠為固定濃度，小於 20kDa 的蛋白質會跑出膠而無法分析。我們將所使用的膠的濃度提高到 13% 但能留住的小分子量的蛋白質有限，若使用梯度為 8-18% 的膠，必須向廠商購買，2D 結果的再現性才會高，但其成本將增加很多，但因低分子量的蛋白質的濃度不高，所能增加解析的蛋白質並不多；我們嘗試著用 25kDa 的超過濾膜來過濾出蛋白質，但因為血清的濃度或黏滯性太高，無法有效的將小分子的蛋白質分離出來。如何用最低的成本有效的將小分子的蛋白質分離出來，以作進一步的分析，為 2D 分析的一個研究方向。

從本年度研究結果，我們將繼續將所找到與寒與熱可能有相關的蛋白質從 2D 的膠中分離、純化出來，並送到中研院生醫所的核心實驗室，利用 MALTI-TOF 做蛋白質的定序。若蛋白質不純，無法用 MALTI-TOF 來定序，將利用 LC/MS/MS 的技術來分析。因為蛋白質的量需求較大，需重新用較多的蛋白質以 2D 膠分析，以分離出較大量的蛋白質作定序分析。此外陸續完成之收案，將可進行更多病人的 2D 蛋白質分析，並做服用藥物前後的蛋白質分佈的比對，也需同時考慮病人的體質情況，以確定已經找到的蛋白質的差異性，並尋找其他與寒熱體質有相關的蛋白質。最後所得到的相關蛋白質再做蛋白質定序，可能的話再比對有過敏性鼻炎的病人的血清的蛋白質的分佈與正常人的差異，希望能找出與過敏性體質有相關的蛋白質，比對時將病人的體質先分成熱與寒體質，再做分析比對，希望分類能對分析有所幫助。

伍、結論與建議

從研究結果我們有幾點結論：

- 一、 性別、季節對體質表現會產生影響。
- 二、 服用體質調節藥方藥後體質類型轉變情形與中醫理論及臨床經驗相符，對過敏性鼻炎患者臨床表現之改善均達到統計上之顯著差異。
- 三、 在病人服用中藥前後的蛋白質比對中，我們發現至少有三個點的差異與服用寒與熱藥物有正相關。
- 四、 在體質類型變化、蛋白表現變化、藥物作用時間之關聯仍應再做分析。

陸、參考文獻

1. JJ Chen, R Wu, PC Yang, JY Huang, YP Sher, MH Han, WC Kao, PJ Lee, TF Chiu, F Chang, YW Chu, CW Wu, K Peck. Related Articles Profiling expression patterns and isolating differentially expressed genes by cDNA microarray system with colorimetry detection. *Genomics*. 1998 Aug 1;51(3):313-24.
2. SP Gygi, B Rist, SA Gerber, F Turecek, MH Gelb, R Aebersold. Related Articles Quantitative analysis of complex protein mixtures using isotope-coded affinity tags. *Nat Biotechnol*. 1999 Oct;17(10):994-9.
3. CM Huang, HA Shui, YT Wu, PW Chu, KG Lin, LS Kao, ST Chen. Proteomic analysis of proteins in PC12 cells before and after treatment with nerve growth factor: increased levels of a 43-kDa chromogranin B-derived fragment during neuronal differentiation. *Brain Res Mol Brain Res*. 2001, 15;92(1-2):181-92.
4. S Izumoto, T Ohnishi, H Kanemura, N Arita, M Maruno, T Moriuchi, S Suzuki, Yoshimine T. PTEN mutations in malignant gliomas and their relation with meningeal gliomatosis. *J Neurooncol* 2001 May;53(1):21-6
5. Y Oda, T Nagasu, BT Chait. Enrichment analysis of phosphorylated proteins as a tool for probing the phosphoproteome. *Nat Biotechnol*. 2001 Apr;19(4):379-82.
6. The International SNP Map Working Group. A map of human genome sequence variation containing 1.42 million single nucleotide polymorphisms. *Nature* 2001;409, 928 – 933
7. Zhou H, Watts JD, Aebersold R. Related Articles A systematic approach to the analysis of protein phosphorylation. *Nat Biotechnol*. 2001 Apr;19(4):375-8.
8. YY Wang, KH Khoo, ST Chen, CC Lin, CH Wong, CH Lin. Studies on the immuno-Modulating and antitumor activities of *Ganoderma lucidum* (Reishi) polysaccharides: functional and proteomic analyses of a fucose-Containing glycoprotein fraction responsible for the activities. *Bioorg Med Chem*. 2002 Apr;10(4):1057-1062.
9. 蘇奕彰: 系統性紅斑狼瘡患者之中醫體質研究, 中國醫藥學院博士論文, 台中, 1995.

10. Eva R. Weeke: Epidemiology of allergic diseases in children. *Rhinology*, Suppl.1992;13:5-12.
11. Peter McMenamin: Costs of hay fever in the United States in 1990. *Annals of Allergy*.1994;73:35-39.
12. Nobuo Kubo, Tadami Kumazawa: Functional Disturbances of the Autonomic Nerve in Nasal Hyperreactivity. *Acta Otolaryngol*,Suppl.1993;500:97-108.
13. George P. Chrousos, Pilip W. Gold: The Concepts of Stress and Stress System Disorder, *JAMA*.1992;267:1244-1251.
14. Bonnie Sibbald, Elizabeth Rink: Epidemiology of Seasonal and Personal Rhinitis: Clinical Presentation and Medical History. *Thorax*.1991;46:895-901.
15. Elizabeth F. Juniper, Gordon H. Guyatt: Development and Testing of a New Measure of Health Status for Clinical Trial in Rhinoconjunctivitis. *Clinical and Experimental Allergy*.1991;21:77-83.
16. Elizabeth F. Juniper, Gordon H. Guyatt, Jerry Dolovich: Assessment of quality of life in adolescents with allergic rhinoconjunctivitis: Development and testing of a questionnaire for clinical trials. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*.1994;93:413-421.
17. H. Klementsson: Eosinophils and the Pathophysiology of allergic rhinitis. *Clinical and Experimental Allergy*.1992;22:1058-1064.
18. Robert A. Barbee, Walter Kaltenborn, Michael D. Lebowitz, Benjamin Burrows: Longitudinal Changes in Allergen Skin Test Reactivity in a Community Population Sample. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*.1987;79:16-25.
19. Anil K. Badhwar, Howard M. Druce: Allergic Rhinitis. *The Medical Clinics of North America*.1992;76:789-801.
20. Eli O. Meltzer: An Overview of Current Pharmacotherapy in Perennial Rhinitis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*.1995;95:1097-1111.
21. 胡熙明：建國40年中醫藥科技成就，中醫古籍出版社，北京.1989; pp.423-424.
22. 馬光亞：臨床辨證與經驗實錄，知音出版社，台北.1993;pp.167-169.
23. 余增福：複方蒼耳子滴鼻劑治療鼻部疾病1194例，中西醫結合雜誌，1985;5:750.
24. 上海市辛芩沖劑協作組：辛芩沖劑治療過敏性鼻炎367例臨床總結，上海中醫藥雜誌，1984;7:20.

25. 李凡成：分型治療變態反應性鼻炎100例總結，新中醫，1986;18:25-27.
26. 陳可冀：實用中西藥臨床治療手冊，中國醫藥科技出版社，北京. 1993; pp.761-763.
27. 陳貴廷，楊思澍：實用中西醫結合診斷治療學，中國醫藥科技出版社，北京.1991;pp.1934-1938.
28. 何欲民，高欽穎，嚴清，張擘，吳亦樵，李紅升：從體質調研結果探討因時因地制宜治則，中醫雜誌，1986;5:47-50.
29. 林文森，石志興，馬思明，張志堯，周文洛：補氣固表治療變態反應性鼻炎的臨床研究，中西醫結合雜誌，1989;5:263-265.
30. 劉渡舟：傷寒論校注，人民衛生出版社，北京.1991;pp.51.
31. 吳謙：醫宗金鑑，中國中醫藥出版社，北京.1994;pp.345.

附錄一 過敏性鼻炎中醫體質問卷

親愛的病友：

首先感謝您參與本研究，使研究計畫得以順利進行，本研究計畫目的為發展並建立過敏性中醫體質分型，以利未來中醫對各種體質類型治療的評估。

本問卷分二部份，第一部分為基本資料，第二部份為體質問項。

第一部份 基本資料

編號：

姓名：_____ 性別：_____ 血型：_____

病歷號：

聯絡電話：_____ 聯絡住址：

生日：_____年_____月_____日

身高：_____公分 體重_____公斤

是否接受藥物治療：否__；是__（服用之藥物：_____）

是否有下列疾病：__糖尿病 __高血壓 __心臟病 __氣喘 __消化道潰瘍 __癌症
 __貧血 其他(_____)
 __沒有任何身體疾病

■ 平日是否有下列嗜好？

抽煙 __無__有(每日約_____包)

喝酒 __無__有(每日約_____瓶 烈酒 啤酒)

茶葉 __無__有(每日約_____杯 濃 淡)

咖啡 __無__有(每日約_____杯 濃 淡)

冰飲 鼻過敏前__無__偶而__常常

鼻過敏後__無__偶而__常常

■ 父母、祖父母、子女、兄弟姐妹中，是否亦患有過敏性疾病(氣喘、過敏性鼻炎、異位性皮膚炎、及其它免疫風濕性疾病 — SLE、類風濕性關節炎...)?

____三位以上 ____二位 ____一位 ____無。

■ 您鼻過敏的症狀出現多久了？

約有_____年_____月 ____全年出現； ____無__有季節性(____春____夏____秋____冬)

■ 您是否同時患有下列過敏性疾病？

氣喘 ____無__以前__現在；

異位性皮膚炎 ____無__以前__現在；

蕁麻疹 ____無__以前__現在；

其它(如免疫風濕疾病) ____無__以前__現在

■ 您目前鼻過敏的症狀有那些症狀？

- 鼻塞 _____ 嚴重 _____ 中等 _____ 輕度 _____ 無
- 打噴嚏 _____ 嚴重 _____ 中等 _____ 輕度 _____ 無
- 流鼻涕 _____ 嚴重 _____ 中等 _____ 輕度 _____ 無
- 鼻癢 _____ 嚴重 _____ 中等 _____ 輕度 _____ 無
- 眼睛癢 _____ 嚴重 _____ 中等 _____ 輕度 _____ 無

{ 選項說明：Okuda's criteria: 4 grades : severe (3+), moderate (2+), mild (1+), or no symptoms (-)

無—沒有這個症狀

輕度—有這個症狀但自覺對生活作息沒有影響(常不以為意)

中等—症狀對生活作息(睡眠、工作、活動、學習)有輕度干擾

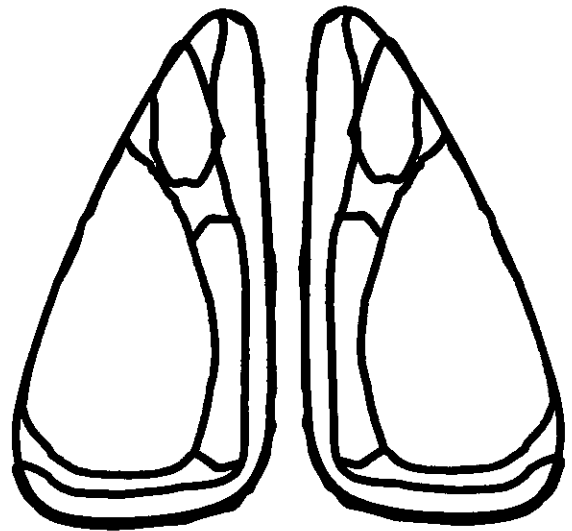
嚴重—症狀對生活作息(睡眠、工作、活動、學習)有明顯干擾 }

Intranasal findings : ant. rhinoscopic observations

■ Congestion of the inferior turbinate ()

■ Nasal discharge ()

four grades: severe, moderate, slight, or none



Grading of Nasal Symptoms

Nasal symptoms	Severe (3+)	Moderate (2+)	Mild (1+)	None (-)
Nasal stuffiness	Predominant mouth breathing	Occasional mouth breathing	No mouth breathing Sensation of blockage	(-)
Rhinorrhea(blow per day)	> 10 blows	6-10 blows	1-5 blows	(-)
Sneezing (attacks per day)	> 10 sneezes	6-10 sneezes	1-5 sneezes	(-)

Grading of Intranasal Findings

Intranasal findings	Severe (3+)	Moderate (2+)	Mild (1+)	None (-)
Congestion of inferior turbinate	No visible of middle turbinate	Between severe and mild	Visible over half of middle turbinate	(-)
Nasal discharge	Filled in full	Between severe and mild	Only attached to turbinate	(-)

您近三個月來是否有出現下列現象？

請您在下面各題□中以（V）選擇此現象出現的頻率。

	從來沒有出現	偶而有出現	時常有出現	一直都有出現
1.我覺得我的胃口不好，不想吃東西。	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.雖然沒有感冒，但我仍會覺得喉嚨中痰很多，清不完。	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.在心情平靜或身體不活動時，我會感到心跳明顯。	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.我平時會因為一點小事，甚至沒有什麼事情，而覺得急躁且容易生氣。	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.我覺得我的小便次數比較多，且晚上睡覺時要常起來尿尿。	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.我平時會覺得呼吸不順暢，要深呼吸或嘆口氣才會覺得舒暢。	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.我睡覺時睡得很淺，容易醒來。	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8.我平時容易覺得口渴、喉嚨乾，且喝水後很快又口渴了。	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9.突然站起來時，我容易覺得眼前發黑。	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10.我只要稍微做一些活動，就容易覺得疲倦全身無力。	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11.我平時會覺得口中的口水比較黏稠。	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12.我平時容易覺得胸口熱熱的。	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13.突然站起來時，我容易覺得天旋地轉。	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14.我只要稍微說一些話，就容易覺得疲倦，因而不想說話或覺得沒力氣說話。	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15.我容易覺得頭部重重或緊緊的，好像有東西綁著。	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16.當一般人覺得環境溫度或氣候，適宜或涼爽，我卻覺得四肢冰冷。	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17.平時我的大便是比較乾硬的。	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18.我平時較怕冷，會穿比較多的衣服。	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19.雖然沒有碰撞受傷或其它明顯的疾病，我的身體卻有疼痛或悶悶脹脹的感覺。	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20.雖然沒有碰撞受傷或其它明顯的疾病，我的身體卻有如針刺或刀割的感覺。	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21.我晚上想睡覺卻睡不著。	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22.我平時喜歡屈著身體讓身體感覺較暖和，且喜歡溫暖的環境。	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	從來沒有出現	偶而有出現	時常有出現	一直都有出現
23.雖然睡眠時間應該夠了，我卻仍覺得睡不飽。	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24.我容易覺得身體重重的，活動時會有不順暢的感覺。	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25.當我去除近視、遠視及弱視等問題，我仍容易覺得眼前景物看不清楚。	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26.我容易感覺頭部昏昏沈沈的不清爽。	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27.平時我的小便量較多而且顏色淡。	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28.在一般人覺得環境或天氣不熱時，我卻覺得身體容易出汗。	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29.我的大便通常是稀軟不成形的。	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30.我容易覺得手腳掌心熱熱的。	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
31.當我維持某種固定姿勢時，容易覺得身體或手腳有麻木感。	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
32.雖然環境不熱，我夜間睡著後會流汗。	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
33.我容易覺得胸口悶悶或緊緊的，好像有東西壓著。	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
34.我在安靜的環境裡，耳中會出現鳴叫聲。	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
35.我平時稍微吃點東西後，容易腹脹不舒服。	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
36.沒有受到明顯碰撞，但我的身體皮膚容易瘀血烏青。	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
37.我的皮膚下可觸摸到結塊。	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
38.我的指甲變厚或變形。	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
39.我的皮膚表面可看到明顯的扭曲血管或蟲狀血管，顏色青紫。	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
40.我不容易入睡。	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
41.我平時容易覺得身體會熱熱的。	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
42.當一般人覺得環境溫度或氣候適宜或涼爽，我卻覺得怕冷不舒服。	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
43.我容易一直牽掛一些小事。	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
44.沒有受傷但我卻感到腰部、膝蓋或足跟酸軟無力，甚至酸痛。	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
45.我的記憶力不好，剛記得或說過的事一下就忘記了。	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
46.雖然沒有吃苦的東西，但我卻在早上起床或平時覺得口中有苦味。	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
47.既使沒有感冒或抽菸，我仍容易咳嗽。	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
48.我常疑神疑鬼，對別人不太有信任感。	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
49.我對異性的興趣減退或不想有性行為。	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	從來沒有出現	偶而有出現	時常有出現	一直都有出現
50.我睡覺時很容易作夢。	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
51.沒有運動或稍微活動時，我會容易抽筋。	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
52.我的眼睛容易覺得疲倦乾澀。	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
53.我的舌頭容易有刺痛感或破洞疼痛。	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
54.我容易覺得心情低落高興不起來。	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
55.雖然沒有碰撞受傷或其它明顯的疾病，我的身體側面肋骨處卻有悶悶脹脹或疼痛的感覺。	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
56.我容易覺得恍惚，注意力無法集中。	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
57.雖然沒有感冒或說很多的話，但我的聲音常常沙啞甚至會沒聲音。	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
58.我平時會因為一點小事，甚至沒有什麼事情而傷心流淚。	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
59.我很容易掉頭髮。	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
60.我容易感覺到牙齒酸軟或動搖。	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
61.我很容易感冒。	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
62.稍微活動時，我的呼吸容易變得很快很喘。	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
63.我的口腔黏膜容易有破洞疼痛。	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
64.我的嘴唇或口角容易有破洞疼痛。	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
65.我容易因為一點小事而覺得高興。	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
66.我覺得自己容易膽小害怕。	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
67.我容易反覆思考事情而無法作決定。	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
68.我覺得我的小便顏色較深。	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
69.平時我的小便量較少。	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
70.我平時覺得嘴巴淡淡的沒有味道。	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
71.我的四肢、身體、臉部或眼皮容易腫脹。	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
72.我平時會因為一點小事，甚至沒有什麼事情而感到緊張或心慌。	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
73.我容易有噁心想吐的感覺。	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
74.平躺時我的呼吸容易變得很快很喘，而無法平臥。	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
75.我覺得不舒服的症狀在晚上會變得較嚴重。	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

體徵：(以下由醫師填寫)

望診

	面色偏青		面色無華(無光澤)
	面色偏紅		甲色淡白
	面色偏黃		甲色灰黑、捲厚
	面色偏白		唇色淡白
	面色偏黑		唇色暗黑

舌診：

	舌色淡
	舌紅、少苔、無苔、剝苔、裂紋、乾無津
	舌淡胖、齒痕
	舌無華(青紫暗)、瘀點瘀斑(黑紫絳)
	舌苔厚膩(白灰黃)、滑潤
	正常舌

脈診：

	脈細		脈弦
	脈數		脈遲
	脈弱、(虛)		脈滑、洪、大、(實)
	脈沉		脈結代

附錄二

行政院衛生署中醫藥委員會基因體計畫 過敏性鼻炎患者中醫體質類型與基因及 蛋白質表現之相關性研究訪員手冊

訪視員：_____

督 導：_____

※前言

根據聯合國世界衛生組織以 DALY (disability-adjusted life year) 為指標，估算全球性疾病負擔 (global burden of disease) 之報告指出，憂鬱症將在公元 2020 年成為全世界所有疾病中 DALY 排名第二的高負擔疾病；為因應未來疾病之發展趨勢，中醫醫療應針對此類疾病之治療有更深入的探討，但在以臨床試驗對中醫藥治療進行大樣本的療效評估之前，首先必須克服診斷標準建立的難題。因此設計本問卷，以客觀的紀錄方式進行資料蒐集，再利用統計方式確立個別證型之診斷標準。要達到客觀及資料蒐集之完整性，便需統一訪員對問卷執行的方式，將施測者造成干擾的因素降至最低，故訂定此指導手冊為操作準則。

※指導語：

本問卷由人體試驗同意書、基本資料、回溯問項、現況問項及體徵五大部分組成，一般執行時間約為三十分鐘可完成。若訪員為臨床醫師，則可於簡單訓練後執行，但非臨床醫師之訪員，則須經過督導訓練後方能執行。以下為一般注意事項：

訪談

為了使收案時間縮短及取得病人信任，服裝儀容必須整齊，並穿著醫師服及佩帶識別證；在進行訪談之前，請先簡單說明本研究之性質及執行單位，並簡介問卷內容及執行方法，且以一般有關心理及中醫的問題作為開場切入。

一般格式

本問卷共分為五大部分，除初診病人不需填寫回溯問卷外，所有應填寫之部位以空白、橫線及表格方式呈現，均需填寫完整，於執行最後訪員務必檢查所有應填寫處是否填寫完畢。

規定

- 1.人體試驗同意書內容必須完整告知病人，使患者充分了解後取得同意。
- 2.基本資料取得先對病人再次進行隱私保護告知，後由訪員自病歷上取得，病歷紀錄上若無記載者，請病人詳實告知紀錄。
- 3.問卷填寫由回溯問卷填起，完畢後再填寫現況問卷，訪員需提醒病人獨立完成各問卷，不要前後對照比較，以每份問卷所要求之情況回答。
- 4.問卷內的每一問項句子，訪員必須精確如實地唸給病人聽，若病人對此句子內容不了解，則訪員依執行細則規定對病人說明，使問卷評估能夠標準化，避免病人模稜兩可作答。
- 5.每一句子均有四個選項，訪員僅依「從來沒有出現」、「偶而有出現」、「時常有出現」及「一直有出現」之順序精確如時唸給病人聽，說明頻率遞增，但不告知各選項所代表之次數或比例為何，由病人自行對選項進行頻率判斷。
- 6.體徵於問卷進行完畢後執行，舌診需畫圖紀錄。
- 7.執行問卷結束時，告知病人如問卷有修改，需再次填寫。

※問卷執行細則：

問項

- 1.我覺得我的胃口不好，不想吃東西。
《說明》包含心理上的不想吃東西，及生理上的沒有飢餓感而不進食。
- 2.雖然沒有感冒或鼻炎發作，但我仍會覺得喉嚨中痰很多，清不完。
《說明》若病人表示為過敏性鼻炎體質，請病人排除鼻涕倒流的情況。
- 3.在心情平靜或身體不活動時，我會感到心跳明顯。
《說明》強調心情平靜，可說明此題測「心悸」。
- 4.我平時會因為一點小事，甚至沒有什麼事情，而覺得急躁且容易生氣。
《說明》強調沒有事而產生生氣煩躁感。
- 5.我覺得我的小便次數比較多。
《說明》只注意頻率。
- 6.我晚上睡覺時要常起來尿尿。
《說明》夜尿。
- 7.平時我的小便量較多而且顏色淡。
《說明》量多及顏色淡須同時出現，量多由病人自行評估比較，色淡可說明為透明或淡黃色。
- 8.我覺得我的小便顏色較深。
《說明》顏色為深黃色或褐色。
- 9.平時我的小便量較少。
《說明》量少由病人自行評估。
- 10.我只要稍微做一些活動，就容易覺得疲倦全身無力。
《說明》強調不活動或稍微活動便疲倦。
- 11.我平時會覺得口中的口水比較黏稠。
《說明》嘴巴黏黏的不易張開。

- 12.我平時容易覺得胸口熱熱的。
《說明》胸口有熱感，非胸悶感覺。
- 13.突然站起來時，我容易覺得天旋地轉。
《說明》眼前景物會旋轉，不是只有昏昏的感覺或眼前發黑，不活動時產生也算。
- 14.我只要稍微說一些話，就容易覺得疲倦，因而不想說話或覺得沒力氣說話。
《說明》包括心理性的不想講話，及生理性的呼吸不順暢，而不易講話。
- 15.我容易覺得頭部重重或緊緊的，好像有東西綁著。
《說明》頭重或緊。
- 16.當一般人覺得環境溫度或氣候，適宜或涼爽，我卻覺得四肢冰冷。
《說明》冬天或吹冷氣時均可算是，以四肢冰冷為重點，不討論怕不怕冷。
- 17.平時我的大便是比較乾硬的。
《說明》便乾硬或呈現羊屎狀。
- 18.我平時較怕冷，會穿比較多的衣服。
《說明》冬天或吹冷氣時均可算是，且強調多穿衣服。
- 19.雖然沒有碰撞受傷或其它明顯的疾病，我的身體卻有悶脹的疼痛感覺。
《說明》全身各部位均算，此痛覺以鈍痛感為主。
- 20.雖然沒有碰撞受傷或其它明顯的疾病，我的身體卻有如針刺或刀割的疼痛感覺。
《說明》全身各部位均算，此痛覺以尖銳疼痛感為主。
- 21.我晚上想睡覺卻睡不著。
《說明》幾乎整夜睡不著，或完全沒睡。
- 22.我平時喜歡屈著身體讓身體感覺較暖和，且喜歡溫暖的環境。
《說明》以姿勢示範屈身動作。
- 23.雖然睡眠時間應該夠了，我卻仍覺得睡不飽。
《說明》睡眠時間足夠下仍昏沉想睡。

- 24.我容易覺得身體重重的，活動時會有不順暢的感覺。
《說明》覺身體四肢舉不起來。
- 25.當我去除近視、遠視及弱視等問題，我仍容易覺得眼前景物看不清楚。
《說明》有視力須矯正者，強調度數已足夠但仍看不清楚，或視力減退速度很快，不討論眼睛感覺。
- 26.我容易感覺頭部昏昏沈沈的不清爽。
《說明》頭昏但眼前景物不會旋轉或眼前發黑。
- 27.我平時會覺得呼吸不順暢，要深呼吸或嘆口氣才會覺得舒暢。
《說明》不論有無胸悶感，需深呼吸或嘆氣則舒服者便算。
- 28.在一般人覺得環境或天氣不熱時，我卻覺得身體容易出汗。
《說明》強調不覺得熱或天冷時。
- 29.我的大便通常是稀軟不成形的。
《說明》便糊、便軟、便水者均算，不管排便次數。
- 30.我容易覺得手腳掌心熱熱的。
《說明》可觸摸病人手部分辨。
- 31.當我維持某種固定姿勢時，容易覺得身體或手腳有麻木感。
《說明》活動後緩解亦算。
- 32.雖然環境不熱，我夜間睡著後會流汗。
《說明》強調不覺得熱或天冷時睡覺起來一身汗，或衣服濕了。
- 33.我容易覺得胸口悶悶或緊緊的，好像有東西壓著。
《說明》可解釋此題為「胸悶」。
- 34.我在安靜的環境裡，耳中會出現鳴叫聲。
《說明》耳中有唧唧聲或嗡嗡聲，也可解釋此題為「耳鳴」。
- 35.我平時稍微吃點東西後，容易腹脹不舒服。
《說明》不用吃很多或沒吃東西便肚子脹。
- 36.沒有受到明顯碰撞，但我的身體皮膚容易瘀血烏青。
《說明》自發性瘀血也算。

- 37.我的皮膚下可觸摸到結塊。
《說明》結塊例如淋巴結、脂肪瘤、青春痘等，非肌肉或筋結。
- 38.我的指甲變厚或變形。
《說明》排除感染性疾病，如香港腳。
- 39.我的皮膚表面可看到明顯的扭曲血管或蟲狀血管，顏色青紫。
《說明》可檢查患者下肢是否有靜脈曲張。
- 40.我不容易入睡。
《說明》強調此題討論入睡困難，不論之後是否睡著。
- 41.我平時容易覺得身體會熱熱的。
《說明》體溫不一定有變化，為自覺熱感。
- 42.當一般人覺得環境溫度或氣候適宜或涼爽，我卻覺得怕冷不舒服。
《說明》冬天或吹冷氣時均可算是，不論是否有手足冰冷、喜暖或添加衣物。
- 43.我容易一直牽掛一些小事。
《說明》容易煩心。
- 44.沒有受傷但我卻感到腰部、膝蓋或足跟酸軟無力，甚至酸痛。
《說明》可單獨或同時存在。
- 45.我的記憶力不好，剛記得或說過的事一下就忘記了。
《說明》強調近期記憶。
- 46.雖然沒有吃苦的東西，但我卻在早上起床或平時覺得口中有苦味。
《說明》單純討論口苦，不論其他味覺。
- 47.我平時覺得嘴巴淡淡的沒有味道。
《說明》此為味覺上無味，非心理因素的食之無味。
- 48.我常疑神疑鬼，對別人不太有信任感。
《說明》多疑。

- 49.我對異性的興趣減退或不想有性行為。
《說明》性慾下降導致性行為次數下降，若病人性取向為同性，則以病人性取向作答。
- 50.我睡覺時很容易作夢。
《說明》僅討論多夢，不論內容或是否影響睡眠情況。
- 51.沒有運動或稍微活動時，我會容易抽筋。
《說明》強調不活動時易發生。
- 52.我的眼睛容易覺得疲倦乾澀。
《說明》僅討論乾澀感覺，不論視力是否改變。
- 53.我的舌頭容易有刺痛感或破洞疼痛。
《說明》僅討論發生於舌頭上。
- 54.我的口腔黏膜容易有破洞疼痛。
《說明》僅討論發生於嘴巴內。
- 55.我的嘴唇或口角容易有破洞疼痛。
《說明》僅討論發生於嘴唇或口角。
- 56.我容易覺得恍惚，注意力無法集中。
《說明》精神不集中，恍恍惚惚的感覺。
- 57.雖然沒有感冒或說很多的話，但我的聲音常常沙啞甚至會沒聲音。
《說明》聲音沙啞。
- 58.我平時會因為一點小事，甚至沒有什麼事情而傷心流淚。
《說明》強調沒有事而產生流淚哭泣，不一定有憂傷感。
- 59.我很容易掉頭髮。
《說明》非強大外力下自然產生。
- 60.我容易感覺到牙齒酸軟或動搖。
《說明》蛀牙需排除。
- 61.我很容易感冒。
《說明》過敏症狀需排除。

- 62.稍微活動時，我的呼吸容易變得很快很喘。
《說明》走幾步路或爬一層樓梯便容易喘。
- 63.我容易覺得心情低落高興不起來。
《說明》強調沒有事而容易有憂鬱感。
- 64.雖然沒有碰撞受傷或其它明顯的疾病，我的身體側面肋骨處卻有悶悶
脹脹或疼痛的感覺。
《說明》示範指出脅肋部位。
- 65.我容易因為一點小事而覺得高興。
《說明》強調沒有事而容易高興。
- 66.我覺得自己容易膽小害怕。
《說明》只是膽小，不是受驚嚇。
- 67.我容易反覆思考事情而無法作決定。
《說明》猶豫不決，不易下決定。
- 68.我睡覺時睡得很淺，容易醒來。
《說明》睡眠中斷，但夜尿造成者需排除。
- 69.我平時容易覺得口渴、喉嚨乾，且喝水後很快又口渴了。
《說明》容易口乾舌燥。
- 70.既使沒有感冒或抽菸，我仍容易咳嗽。
《說明》僅討論咳嗽，不論有痰或無痰。
- 71.我的四肢、身體、臉部或眼皮容易浮腫。
《說明》腫處按之浮起或不浮起均算，即氣腫或水腫均可。
- 72.我平時會因為一點小事，甚至沒有什麼事情而感到緊張或心慌。
《說明》強調沒有事而產生驚嚇或焦慮感。
- 73.我容易有噁心想吐的感覺。
《說明》噁心感，不一定要吐出東西。

74.平躺時我的呼吸容易變得很快很喘不舒服。

《說明》躺下會喘，坐起來便改善，需直立呼吸。

75.我覺得身體不舒服的狀況在晚上會變得較嚴重。

《說明》不舒服症狀有日夜差別，太陽下山後症狀便加重。

76.突然站起來時，我容易覺得眼前發黑。

《說明》眼前發黑，不是昏昏的感覺或眼前景物會旋轉，不活動時產生也算。

體徵

1.望診舌診

《說明》光線需充足，望爪甲時請病人手部不要用力，望舌診時也請病人舌頭自然伸不要用力。

2.脈診

《說明》以軟墊枕病人手腕部，平和呼吸測量雙手三部脈。

附錄三 譯碼簿內容

變項名稱	欄寬	對應欄位	選項數值說明
病歷號	9	A	個案之病歷號碼
門診/住院	9	B	1:門診 0:住院
性別	4	C	1:男性 0:女性
血型	4	D	1:A型 2:B型 3:AB型 4:O型 0:不詳
生日	6	E	民國年/月/日，例：220825
身高	4	F	單位:公分 0:不詳
體重	4	G	單位:公斤 0:不詳
回溯/現況	6	H	1:現況 0:回溯
1 我覺得我的胃口不好不想吃東西	8	I	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現
2 雖然沒有感冒或鼻炎但我仍會覺得喉嚨中痰很多清不完	8	J	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現
3 在心情平靜或身體不活動時我會感到心跳明顯	8	K	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現
4 我平常會因為一點小事甚至沒有什麼事情而覺得急躁且容易生氣	8	L	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現
5 我覺得我的小便次數比較多	8	M	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現

6 我晚上睡覺時要常起來尿尿	8	N	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現
7 平時我的小便量較多而且顏色淡	8	O	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現
8 我覺得我的小便顏色較深	8	P	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現
9 平時我的小便量較少	8	Q	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現
10 我只要稍微做一些活動就容易覺得疲倦全身無力	8	R	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現
11 我平時會覺得口中的口水比較黏稠	8	S	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現
12 我平時容易覺得胸口會熱熱的	8	T	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現
13 突然站起來時我容易覺得天旋地轉	8	U	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現
14 我只要稍微說一些話就容易覺得疲倦因而不想說話或覺得沒力氣說話	8	V	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現
15 我容易覺得頭部重重或緊緊的好像有東西綁著	8	W	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現
16 當一般人覺得環境溫度或氣候適宜或涼爽我卻覺得四肢冰冷	8	X	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現
17 平時我的大便是比較乾硬	8	Y	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現

的						
18 我平時較怕冷會穿比較多的衣服	8	Z	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現			
19 雖然沒有碰撞受傷或其它明顯的疾病我的身體卻有悶脹的疼痛感覺	8	AA	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現			
20 雖然沒有碰撞受傷或其它明顯的疾病我的身體卻有如針刺或刀割的疼痛感覺	8	AB	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現			
21 我晚上想睡覺卻睡不著	8	AC	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現			
22 我平時喜歡屈著身體讓身體感覺較暖和且喜歡溫暖的環境	8	AD	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現			
23 雖然睡眠時間應該夠了我卻仍覺得睡不飽	8	AE	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現			
24 我容易覺得身體重重的活動時會有不順暢的感覺	8	AF	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現			
25 當我去除近視遠視及弱視等問題我仍容易覺得眼前景物看不清楚	8	AG	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現			
26 我容易感覺頭部昏昏沈沈的不清爽	8	AH	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現			

27 我平時覺得呼吸不順暢常要深呼吸或嘆口氣才會覺得舒暢	8	AI	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現
28 在一般人覺得環境或天氣不熱時我卻覺得身體容易出汗	8	AJ	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現
29 我的大便通常是稀軟不成形的	8	AK	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現
30 我容易覺得手掌心熱熱的	8	AL	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現
31 當我維持某種固定姿勢時容易覺得身體或手腳有麻木感	8	AM	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現
32 雖然環境不熱我夜間睡着後會流汗	8	AN	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現
33 我容易覺得胸口悶悶或緊緊的好像有東西壓著	8	AO	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現
34 我在安靜的環境裡耳中會出現鳴叫聲	8	AP	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現
35 我平時稍微吃點東西後容易腹脹不舒服	8	AQ	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現
36 沒有受到明顯碰撞但我的	8	AR	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現

身體皮膚容易瘀血烏青				
37 我全身的皮膚下可觸摸到結塊	8	AS	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現	
38 我的指甲變厚或變形	8	AT	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現	
39 我的皮膚表面可看到明顯的扭曲血管或蟲狀血管顏色青紫	8	AU	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現	
40 我不容易入睡	8	AV	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現	
41 我平時容易覺得全身會熱熱的	8	AW	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現	
42 當一般人覺得環境溫度或氣候適宜或涼爽我卻覺得怕冷不舒服	8	AX	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現	
43 我容易一直牽掛一些小事情	8	AY	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現	
44 沒有受傷但我卻感到腰部膝蓋或足跟酸軟無力甚至酸痛	8	AZ	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現	
45 我的記憶力不好剛記得或說過的事一下就忘記了	8	BA	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現	
46 雖然沒有吃苦的東西但我卻在早上起床或平時覺得口中苦味	8	BB	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現	

47 我平時覺得嘴巴淡淡的沒味道	8	BC	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現
48 我常常疑神疑鬼對別人不太有信任感	8	BD	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現
49 我對異性的興趣減退或不想有性行為	8	BE	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現
50 我睡覺時很容易做夢	8	BF	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現
51 沒有運動或稍微活動時我會容易抽筋	8	BG	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現
52 我的眼睛容易覺得疲倦乾澀	8	BH	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現
53 我的舌頭容易有刺痛感或破洞疼痛	8	BI	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現
54 我的口腔黏膜容易有破洞疼痛	8	BJ	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現
55 我的嘴唇或嘴角容易有破洞疼痛	8	BK	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現
56 我容易覺得恍惚注意力無法集中	8	BL	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現
57 雖然沒有感冒或說很多的話但我的聲音常常沙啞甚至會沒聲音	8	BM	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現

58 我平時會因為一點小事甚至沒有什麼事情而傷心流淚	8	BN	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現
59 我很容易掉頭髮	8	BO	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現
60 我容易感覺到牙齒酸軟或動搖	8	BP	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現
61 我很容易感冒	8	BQ	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現
62 稍微活動時我的呼吸容易變得很快很喘	8	BR	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現
63 我容易覺得心情低落高興不起來	8	BS	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現
64 雖然沒有碰撞受傷或其它明顯的疾病我的身體側面肋骨處卻有悶悶脹脹或疼痛的感覺	8	BT	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現
65 我容易因為一點小事而覺得高興	8	BU	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現
66 我覺得自己容易膽小害怕	8	BV	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現
67 我容易反覆思考事情而無法作決定	8	BW	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現
68 我睡覺時睡得很淺容易醒來	8	BX	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現
69 我平常容易覺得口渴喉嚨	8	BY	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現

乾且喝水後很快又口渴了				
70 既使沒有感冒或抽菸我仍容易咳嗽	8	BZ	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現	
71 我的四肢身體臉部或眼皮容易浮腫	8	CA	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現	
72 我平時會因為一點小事甚至沒有什麼事情而感到緊張或心慌	8	CB	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現	
73 我容易有噁心想吐的感覺	8	CC	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現	
74 平躺時我的呼吸容易變得很快很喘不舒服	8	CD	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現	
75 我覺得身體不舒服的情況在晚上會變得較嚴重	8	CE	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現	
76 突然站起來時我容易覺得眼前發黑	8	CF	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現	
回溯/現況	6	CG	1:現況 0:回溯	
1 我覺得我的胃口不好不想吃東西	8	CH	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現	
2 雖然沒有感冒或鼻炎但我仍會覺得喉嚨中痰很多清不完	8	CI	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現	
3 在心情平靜或身體不活動時我會感到心跳明顯	8	CJ	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現	

4 我常常會因為一點小事甚至沒有什麼事情而覺得急躁且容易生氣	8	CK	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現
5 我覺得我的小便次數比較多	8	CL	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現
6 我晚上睡覺時要常起來尿尿	8	CM	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現
7 平時我的小便量較多而且顏色淡	8	CN	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現
8 我覺得我的小便顏色較深	8	CO	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現
9 平時我的小便量較少	8	CP	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現
10 我只要稍微做一些活動就容易覺得疲倦全身無力	8	CQ	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現
11 我平時會覺得口中的口水比較黏稠	8	CR	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現
12 我平時容易覺得胸口會熱熱的	8	CS	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現
13 突然站起來時我容易覺得天旋地轉	8	CT	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現
14 我只要稍微說一些話就容易覺得疲倦因而不想說話或覺得沒力氣說話	8	CU	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現
15 我容易覺得頭部重重或緊緊的好像有東西綁著	8	CV	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現

16 當一般人覺得環境溫度或氣候適宜或涼爽我却覺得四肢冰冷	8	CW	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現
17 平時我的大便比較乾硬的	8	CX	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現
18 我平時較怕冷會穿比較多的衣服	8	CY	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現
19 雖然沒有碰撞受傷或其它明顯的疾病我的身體卻有悶脹的疼痛感覺	8	CZ	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現
20 雖然沒有碰撞受傷或其它明顯的疾病我的身體卻有如針刺或刀割的疼痛感覺	8	DA	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現
21 我晚上想睡覺卻睡不著	8	DB	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現
22 我平時喜歡屈著身體讓身體感覺較暖和且喜歡溫暖的環堦	8	DC	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現
23 雖然睡眠時間應該夠了我卻仍覺得睡不飽	8	DD	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現
24 我容易覺得身體重重的活動時會有不順暢的感覺	8	DE	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現
25 當我去除近視遠視及弱視	8	DF	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現

等問題我仍容易覺得眼前景物看不清楚				
26 我容易感覺頭部昏沉沈沈的不清爽	8	DG	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現	
27 我平時覺得呼吸不順暢常要深呼吸或嘆口氣才會覺得舒暢	8	DH	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現	
28 在一般人覺得環境或天氣不熱時我卻覺得身體容易出汗	8	DI	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現	
29 我的大便通常是稀軟不成形的	8	DJ	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現	
30 我容易覺得手脚掌心熱熱的	8	DK	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現	
31 當我維持某種固定姿勢時容易覺得身體或手脚有麻木感	8	DL	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現	
32 雖然環境不熱我夜間睡著後會流汗	8	DM	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現	
33 我容易覺得胸口悶悶或緊的好像有東西壓著	8	DN	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現	
34 我在安靜的環境裡耳中會	8	DO	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現	

出現鳴叫聲					
35 我平時稍微吃點東西後容易腹脹不舒服	8	DP	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現		
36 沒有受到明顯碰撞但我的身體皮膚容易瘀血烏青	8	DQ	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現		
37 我全身的皮膚下可觸摸到結塊	8	DR	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現		
38 我的指甲變厚或變形	8	DS	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現		
39 我的皮膚表面可看到明顯的扭曲血管或蟲狀血管顏色青紫	8	DT	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現		
40 我不容易入睡	8	DU	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現		
41 我平時容易覺得全身會熱熱的	8	DV	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現		
42 當一般人覺得環境溫度或氣候適宜或涼爽我卻覺得怕冷不舒服	8	DW	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現		
43 我容易一直牽掛一些小事情	8	DX	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現		
44 沒有受傷但我卻感到腰部膝蓋或足跟酸軟無力甚至酸痛	8	DY	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現		
45 我的記憶力不好剛記得或	8	DZ	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現		

說過的事一下子就忘記了				
46 雖然沒有吃苦的東西但我卻在早上起床或平時覺得口中有苦味	8	EA	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現	
47 我平時覺得嘴巴淡淡的沒有味道	8	EB	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現	
48 我常常疑神疑鬼對別人不太有信任感	8	EC	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現	
49 我對異性的興趣減退或不想有性行為	8	ED	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現	
50 我睡覺時很容易做夢	8	EE	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現	
51 沒有運動或稍微活動時我會容易抽筋	8	EF	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現	
52 我的眼睛容易覺得疲倦乾澀	8	EG	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現	
53 我的舌頭容易有刺痛感或破洞疼痛	8	EH	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現	
54 我的口腔黏膜容易有破洞疼痛	8	EI	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現	
55 我的嘴唇或口角容易有破洞疼痛	8	EJ	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現	
56 我容易覺得恍惚注意力無	8	EK	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現	

法集中				
57 雖然沒有感冒或說很多的話但我的聲音常常沙啞甚至會沒聲音	8	EL	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現	
58 我平時會因為一點小事甚至沒有什麼事情而傷心流淚	8	EM	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現	
59 我很容易掉頭髮	8	EN	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現	
60 我容易感覺到牙齒酸軟或動搖	8	EO	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現	
61 我很容易感冒	8	EP	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現	
62 稍微活動時我的呼吸容易變得很快喘	8	EQ	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現	
63 我容易覺得心情低落高興不起來	8	ER	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現	
64 雖然沒有碰撞受傷或其它明顯的疾病我的身體側面肋骨處卻有悶悶脹脹或疼痛的感覺	8	ES	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現	
65 我容易因為一點小事而覺得高興	8	ET	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現	
66 我覺得自己容易膽小害怕	8	EU	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現	
67 我容易反覆思考事情而無	8	EV	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現	

法作決定					
68 我睡覺時睡得很淺容易醒來	8	EW	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現		
69 我平常容易覺得口渴喉乾且喝水後很快又口渴了	8	EX	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現		
70 既使沒有感冒或抽菸我仍容易咳嗽	8	EY	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現		
71 我的四肢身體臉部或眼皮容易浮腫	8	EZ	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現		
72 我平時會因為一點小事甚至沒有什麼事情而感到緊張或心慌	8	FA	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現		
73 我容易有噁心想吐的感覺	8	FB	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現		
74 平躺時我的呼吸容易變得很快很喘不舒服	8	FC	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現		
75 我覺得身體不舒服的情況在晚上會變得較嚴重	8	FD	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現		
76 突然站起來時我容易覺得眼前發黑	8	FE	1:從來沒有出現 2:偶而出現 3:時常出現 4:一直都有出現		